

Helmut Simon, Wolfgang Moldenhauer und Adolf Kraus

Warum reagieren Alkylphenylhydrazine, jedoch nicht Phenylhydrazine mit Kohlenhydraten zu Polyhydrazonen (Alkazonen)?

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

(Eingegangen am 25. Februar 1969)

Die von *Fieser* und *Fieser* angegebene H-Chelat-Stabilisierung von Phenylsazonen ist nicht dafür ausschlaggebend, daß Methylphenylhydrazin, jedoch nicht Phenylhydrazin mit Zuckern in Methanol/Essigsäure Polyhydrazone (Alkazonen) bildet. Aufgrund der bei den Phenylsazonen möglichen Hydrason-Azo-Tautomerie (**1**→**11**) und einer zu α,β -ungesättigten Benzolazo-phenylhydrazonen (**1**→**2**) führenden 1.4-Eliminierung von Wasser können Folgereaktionen ablaufen, die eine Polyphenylhydrazonbildung nicht zum Zuge kommen lassen. Das System **2** addiert Methanol (**3b** und **4b**), im Falle der Hexosen erfolgt bevorzugt eine intramolekulare Addition zu Anhydro-phenylsazonen (**5** und **6**). Triose-1.2-bis-phenylhydrazon (**1a**) und andere Osazone reagieren in Gegenwart von Phenylhydrazin u. a. zu 4-Benzolazo-1-phenyl- Δ^2 -pyrazolon-(5) (**10**). Das bei der Weiterreaktion von Triose-1.2-bis-phenylhydrazon zum Tris-phenylhydrazon als Zwischenprodukt zu erwartende Mesoxalaldehyd-1.2-bis-phenylhydrazon (**17a**) reagiert als solches, schneller jedoch in Gegenwart von Phenylhydrazin, zu 4-Benzolazo-1-phenyl-pyrazol (**19**). Die Ringschlußreaktionen zu **10** und **19** sind bei Methylphenylsazonen nicht möglich.

Zucker reagieren mit Phenylhydrazin zu Phenylsazonen; auf dieser Stufe bleibt die Reaktion stehen. *Fieser* und *Fieser*¹⁾ erklärten dies durch die Bildung von H-Chelaten, die später auch nachgewiesen wurden^{2,3)}. Kürzlich bestätigten *Chapman* und Mitarbb.⁴⁾ die Voraussage von *Fieser* und *Fieser*¹⁾, daß Osazone aus unsymmetrisch disubstituierten Hydrazinen, deren Stabilisierung durch H-Chelatbildung nicht möglich ist, mit überschüssigem disubstituiertem Hydrazin über C-2 des Zuckers hinaus reagieren sollten. Für diese aus Methylphenylhydrazin und Kohlenhydraten erhaltenen Poly-methylphenylhydrazone wurde der Name Alkazonen⁴⁾

*) Postanschrift: D 805 Freising-Weihenstephan.

1) *L. F. Fieser* und *M. Fieser*, „Organic Chemistry“, S. 369—372, D. C. Heath and Co., Boston, Mass. 1950.

2) *L. Mester*, *Angew. Chem.* **77**, 580 (1965); *Angew. Chem. internat. Edit.* **4**, 574 (1965).

3) *O. L. Chapman*, *R. W. King*, *W. J. Welstead jr.* und *T. J. Murphy*, *J. Amer. chem. Soc.* **86**, 4968 (1964).

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

vorgeschlagen. Dennoch war die *Fiesersche* Hypothese zweifelhaft. Nach *Mester* und *Major*⁵⁾ stehen unterschiedliche H-Chelat-Formen und nach *Chapman* und Mitarbb.³⁾ Chelat- und Nichtchelate-Formen von Phenylsazonen in Lösung im Gleichgewicht, wodurch auch die Mutarotation zu erklären ist. Dies zeigt, daß die Stabilität der einzelnen H-Chelat-Formen nicht so hoch ist, um die Weiterreaktion der Phenylsazone zu verhindern.

Im folgenden wird gezeigt, daß die Zucker-phenylsazone unter Bedingungen der Osazon- bzw. Alkazonbildung mannigfach weiterreagieren, und daß das unterschiedliche Verhalten von Phenyl- und Methylphenylsazonen durch andere Faktoren als die Chelatstabilisierung der ersteren bedingt ist.

Wie im Formelschema gezeigt, reagieren Phenylsazone in Methanol/Essigsäure (1:1 v/v) mit einem Überschuß an Phenylhydrazin (falls nichts anderes gesagt, gilt dieses System für alle Reaktionen) auf folgenden Wegen:

1) Bildung von En-azo-phenylhydrazonen (**1** → **2**), die im Falle von Pentosen, Tetrosen und evtl. auch Triosen Methanol zu 3-*O*-Methyl-phenylsazonen addieren (**2** → **3** bzw. **4**) und im Falle von Hexose-osazon eine intramolekulare Addition zu sog. Anhydro-osazonen (**5**, **6**) erfahren.

2) Dealdolisierung **1** → **7** + **8**

3) Spaltung zwischen C-2 und C-3 unter Bildung von Glyoxal-osazon (**1** → **11** → **12**) und schließlich

4) Anilin-Eliminierung (**1** → **14** → **15** + **16**).

Nach unseren Untersuchungen zur Osazonbildung⁶⁻⁸⁾ würde von den oben angegebenen Reaktionen die Anilin-Eliminierung **1** → **15** + **16** als Schlüsselreaktion der Osazonbildung zu einem Zwischenprodukt führen, das mit Phenylhydrazin zu Polyhydrazonen weiterreagieren kann.

Von den oben genannten Ausweichreaktionen 1) bis 3) sind die erste und dritte bei Methylphenylsazonen nicht möglich. Darüber hinaus wird, wie bereits mitgeteilt⁸⁾, die N-N-Bindung von Methylphenylhydrazonen und -osazonen mit α -ständiger Hydroxylgruppe in Form einer 1.4-Eliminierung von Methylanilin wesentlich rascher gespalten als die von Phenylhydrazonen und -osazonen. Wie unter c) (S. 2781) mitgeteilt wird, sind z. B. nach 27-tägiger Inkubation von Xylose-phenylsazon in Methanol/Eisessig bei 50° noch 15–18% Ausgangsmaterial vorhanden, während unter den gleichen Bedingungen Glucose-methylphenylsazon schon nach 24 Stdn. 87% Methylanilin eliminiert hatte. Würde also das Phenylsazon vergleichbar rasch Anilin eliminieren, dürfte bereits nach 2 Tagen allein aufgrund des Übergangs **1** → **14** → **15** kein Ausgangsmaterial mehr vorhanden sein.

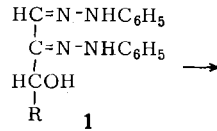
Ein weiterer Grund für das unterschiedliche Verhalten von Phenyl- und Methylphenylsazonen wird im nachfolgenden Vergleich von Mesoxalaldehyd-1.2-bisphenylhydrazon (**17a**) und -1.2-bis-methylphenylhydrazon (**17b**) gezeigt.

5) *L. Mester* und *A. Major*, *J. Amer. chem. Soc.* **79**, 3232 (1957).

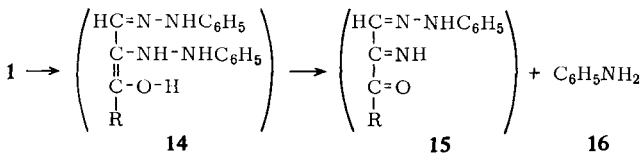
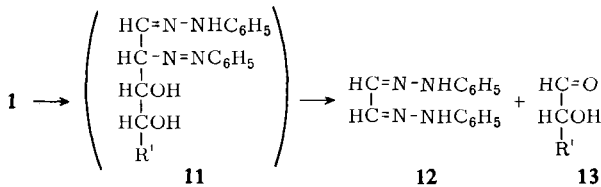
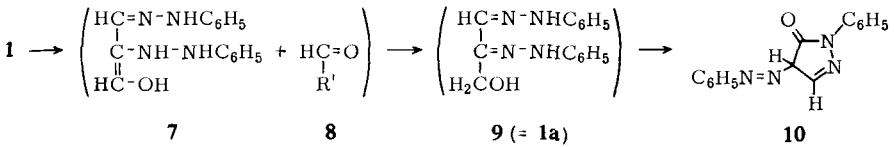
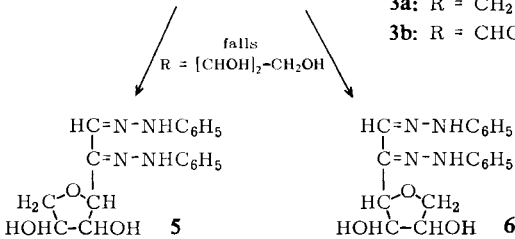
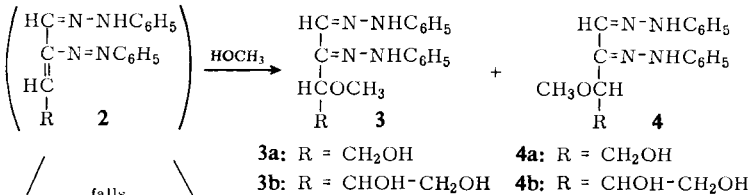
6) *H. Simon*, *G. Heubach* und *H. Wacker*, *Chem. Ber.* **100**, 3106 (1967).

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

8) *H. Simon* und *W. Moldenhauer*, *Chem. Ber.* **102**, 1191 (1969).



1a: R = H

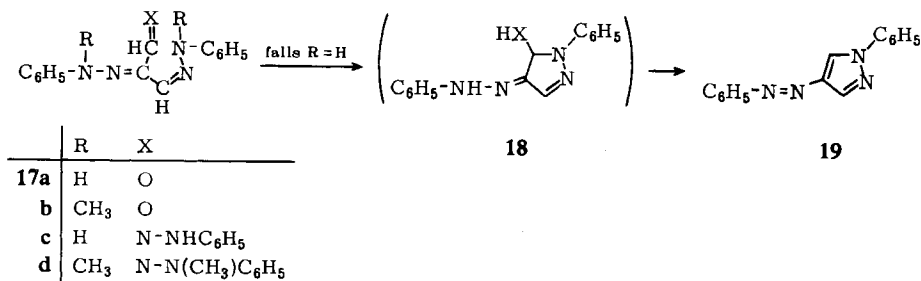


Verhalten von Mesoxaldehyd-1.2-bis-phenylhydrazon (17a) und -tris-phenylhydrazon (17c)

Setzt man **17a** mit Phenylhydrazin in Methanol analog i. c.⁹⁾ ohne Essigsäure um, so ergibt sich ein dünn-schichtchromatographisch trennbares Gemisch aus zwei Substanzen der Zusammensetzung von **17c**. Beide, getrennt in Äthanol auf dem Wasser-

⁹⁾ E. Chargaff und B. Magasanik, J. Amer. chem. Soc. **69**, 1460 (1947).

bad erwärmt, ergeben wieder das vermutliche Tautomerengemisch. Eine Komponente läßt sich auch durch Umkristallisieren gewinnen. **17c** wurde kürzlich von *El Khadem* und *Rahman*¹⁰⁾ ohne Hinweis darauf, daß es sich um ein Gemisch handelt, beschrieben.



Kocht man **17a** dagegen mit Phenylhydrazin in Methanol/Eisessig (15 Min. ca. 75°), so isoliert man nahezu quantitativ 4-Benzolazo-1-phenyl-pyrazol (**19**); dieses Produkt¹⁰⁾ bildet sich aus **17a** unter ähnlichen Bedingungen auch ohne Phenylhydrazin. Läßt man das Reaktionsgemisch bei Raumtemperatur stehen, so stellt man nach 24 Stdn. auf dem Dünnschichtchromatogramm, nach steigenden R_F -Werten geordnet, ca. 20% Ausgangsmaterial, ca. 40–50% **17c** sowie 30% eines Isomerengemisches von **19** fest. Nach 3 Tagen ist nur noch das Isomerengemisch **19** vorhanden, vermutlich die *cis*- und *trans*-Azoverbindung, über die in anderem Zusammenhang berichtet werden soll.

Das Pyrazol **19** entsteht aus **17c** wesentlich rascher als aus **17a** ohne Phenylhydrazin.

Zur Bestimmung der Produkte wurde jeweils ein aliquoter Teil des Reaktionsgemischs auf Dünnschicht chromatographiert; die einzelnen Banden wurden eluiert und deren UV-Absorption gemessen. Aufgrund der Absorption der Vergleichsmaterialien ließen sich die Mengen abschätzen.

Im Gegensatz zu den Befunden an **17a** und den weiter unten geschilderten an Triose-phenylosazon beginnt nach *Chapman* und Mitarbb.⁴⁾ bei Umsetzung von Dihydroxyaceton mit Methylphenylhydrazin in Äthanol/Wasser/Eisessig bereits nach 1 Min. die Abscheidung eines bald erstarrenden Öls. Nach 12 Stdn. lassen sich 93% umkristallisiertes **17d** gewinnen⁴⁾.

Die Chancen, aus Triose das Tris-hydrazon **17c** bzw. **17d** zu erhalten, sind danach extrem verschieden. Falls Triose-osazon **1a** überhaupt in nennenswertem Maße in **17a** umgewandelt würde (vgl. nächsten Abschnitt), würde daraus das Tris-phenylhydrazon **17c** nur intermediär gebildet.

Verhalten verschiedener Zuckerosazone

a) Triose-phenylosazon (**1a**)

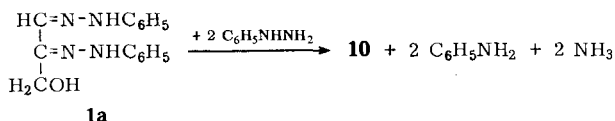
Aus **1a** und Phenylhydrazin bei Raumtemp. in Methanol/Eisessig bildet sich in 3 Tagen wenig 4-Benzolazo-1-phenyl- Δ^2 -pyrazolon-(5) (**10**)*, nach 32 Tagen ca.

* Ursprünglich wurde **10** als 1-Phenyl-4-phenylhydrazono-2-pyrazolin-5-on beschrieben⁹⁾. Nach l. c.¹⁰⁾ liegt **10** in Lösung ganz oder teilweise in der Azoforn vor und läßt sich aus den Osazonen außer Kochen mit Phenylhydrazin-hydrochlorid oder -sulfat auch mit Semicarbazid-hydrochlorid erhalten.

¹⁰⁾ H. El Khadem und M. M. A. Abdel Rahman, Carbohydrate Res. 3, 25 (1966).

25%. Neben ca. 30% Ausgangsmaterial zeigten sich noch geringe Mengen **19** und nicht identifizierte Substanzen. **17a** bzw. **17c** konnten während der gesamten Zeit nicht nachgewiesen werden.

Die Bildung von **10** in Gegenwart von Phenylhydrazin könnte man nach folgender Summengleichung unter zweimaliger Anilin-Eliminierung aus entsprechenden Zwischenprodukten verstehen. Allerdings gelangt man dabei zu Zwischenstufen, die auch aus **17a** bei der Bildung von **19** gebildet werden könnten.



Es ist daher schwierig zu verstehen, warum aus **1a** bevorzugt **10** und nur sehr wenig **19** entsteht, aus **17a** jedoch im wesentlichen **19**. **1a** befindet sich auf einer niedrigeren Oxydationsstufe als **17a**, trotzdem entsteht aus ihm mit **10** ein Produkt höherer Oxydationsstufe als aus **17a**. Die Bildung von **10** aus **17a** ist in der Literatur auch unter oxydierenden Bedingungen beschrieben⁹⁾.

Wird **1a** in Gegenwart von [¹⁴C]Anilin bei 50° mit Phenylhydrazin belassen, so werden nach 24 Stdn. pro Mol **1a** 0.54 und nach 120 Stdn. 0.9 Mol Anilin gebildet (errechnet aus der Verdünnung der Aktivität). Nach 120 Stdn. sind ca. 15% **10** vorhanden. **17a** oder **17c** waren im Verlauf dieser Zeit nicht feststellbar. (Vgl. hierzu die oben erwähnte Bildungsgeschwindigkeit von **17d** aus Dihydroxyaceton nach l. c.⁴⁾)

b) D-Erythrose-phenylosazon

Wird Erythrose-phenylosazon bei 50° mit Phenylhydrazin in Methanol/Essigsäure (1 : 1 v/v) inkubiert, zeigen sich nach 3 Tagen eine geringe Menge **10** und ein Produkt, das wir für 3-O-Methyl-tetrose-osazon (**3a** oder **4a**) halten. Nach 10 Tagen tritt auch Glyoxal-osazon auf. Das als **3a** oder **4a** bezeichnete Produkt ist chromatographisch identisch mit dem, das aus Erythrose-phenylosazon in schwach schwefelsaurer Methanol-Lösung erhältlich ist. (Vgl. hierzu die bei Pentose-osazonen isolierten Produkte und die Ausführungen.)

c) D-Arabinose- bzw. D-Xylose-phenylosazon

Werden beide Osazone, wie unter b) angegeben, getrennt inkubiert, so zeigen sich nach 10 Tagen auf der Dünnschichtplatte je 5 Banden. Den geringsten *R_F*-Wert hat das Ausgangsmaterial, darüber befinden sich als Doppelbande 3-O-Methyl-arabinose- und 3-O-Methyl-xylose-phenylosazon (**3b** und **4b**) (vgl. hierzu weiter unten), als nächstes in geringer Menge **19**, sodann Glyoxal-phenylosazon (**12**) und schließlich das Pyrazolon **10**. Nach 25 Tagen ist **19** verschwunden und Glyoxal-phenylosazon und **10** nehmen auf Kosten der übrigen Verbindungen zu. Weiter wurden geringe Mengen Methylglyoxal-phenylosazon identifiziert. Nach 27 Tagen werden folgende Mengen bestimmt: 15–18% Ausgangsmaterial, 20% Gemisch der beiden 3-O-Methyl-osazone **3b** und **4b**, 8–10% Pyrazolon **10**, 20% Glyoxal-osazon (**12**) und ca. 2% Methylglyoxal-osazon.

Die intermediäre Bildung von Benzolazo-en-phenylhydrazonen (**2**) kann aus dem Auftreten von 3-*O*-Methyl-arabinose- (**3b**) und 3-*O*-Methyl-xylose-phenylosazon (**4b**) geschlossen werden. Die dabei anfallende Mischung ist unabhängig davon, ob man vom Arabinose- oder Xylose-osazon ausgeht. Arbeitet man statt in Methanol/Eisessig in Äthanol/Eisessig, erhält man dünn-schichtchromatographisch nachweisbar die entsprechenden *O*-Äthylprodukte. Eines läßt sich durch Umkristallisieren trennen, es ist mit dem „Anhydro-*L*-arabinose-phenylosazon“ von *Diels* und Mitarbb.¹¹⁾, das durch Erhitzen von Arabinose-osazon in Äthanol/Schwefelsäure erhalten wird, identisch.

Von *Diels et al.* wird aufgrund der CHN-Analyse die Summenformel $C_{17}H_{18}N_4O_2 \cdot C_2H_5OH$ mit Kristallalkohol angegeben. Für das Vorliegen von 3-*O*-Alkyl-phenylosazonen sprechen folgende Befunde: Das Produkt besitzt auch noch nach Umkristallisieren aus Benzol/Petroläther eine Äthoxylgruppe. Gegen Kristallalkohol spricht weiter, daß das mit Methanol und Säure erhaltene Produkt nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Äthanol noch immer einen Methoxylrest besitzt (NMR-Singulett bei $\delta = 3.33$ ppm). Zum Beweis der Stellung der Methoxylgruppe — die sterische Zuordnung wird in anderem Zusammenhang erfolgen — wurde **3b** oder **4b** in das Phenylosotriazol¹²⁾ übergeführt. Dessen Perjodatspaltung ergab Formaldehyd, der nur auftreten kann, falls die Methoxylgruppe an C-3 fixiert ist.

Es ist anzunehmen, daß alle vier sogenannten Pentose-anhydro-phenylosazone von *Diels* und Mitarbb.¹¹⁾, für die Kristallalkohol angegeben wird, 3-*O*-Alkyl-phenylosazone sind. Die in l. c.¹¹⁾ aus *D*-Xylose- und *L*-Arabinose-phenylosazon erhaltenen Produkte sind offensichtlich *D*- und *L*-Formen der 3-*O*-Äthyl-pentulose-phenylosazone, da für *D*-Xylose- und *L*-Arabinose-phenylosazon die nach unserer Vorstellung intermediär gebildeten En-azo-Produkte **2 D**- und **2 L**-Formen der gleichen Verbindung sind. Für die Drehung der beiden Produkte wird mit $+35.2$ und -32.10° dem Absolutbetrag nach nahezu der gleiche Wert angegeben¹¹⁾. Entsprechendes gilt für die aus *L*-Arabinose- und *D*-Xylose-*o*-tolylosazon erhaltenen Produkte, für die $+58.8$ bzw. -57.0° als spezif. Drehung angegeben wird¹¹⁾.

Die Addition von Methanol an En-azo-Strukturen haben wir erstmalig in l. c.⁷⁾ nachgewiesen. Dort entstand 1-Benzolazo-cyclohexen-(1) intermediär aus α -Hydroxy-cyclohexanon-phenylhydrazon.

Neben den *O*-Alkyl-phenylosazonen kann aus den Pentose-phenylosazonen Glyoxal-phenylosazon durch Spaltung zwischen C-2 und C-3 gebildet werden (**1** \rightarrow **11** \rightarrow **12**). Aus der dabei mit entstehenden Triose können Triose-phenylosazon und dessen Folgeprodukte entstehen, außerdem in einer Art Saccharinsäure-Umlagerung Methylglyoxal und daraus das Methylglyoxal-phenylosazon. Bei der Dealdolisierung (**1** \rightarrow **7**) können Glyoxal-phenylosazon aus dem zunächst aus den C-Atomen 4 und 5 gebildeten Glykolaldehyd und aus den oberen drei C-Atomen Triose-osazon und dessen Folgeprodukte entstehen.

d) Glucose-phenylosazon

Glucosazon wird unter den Reaktionsbedingungen nach 3 Tagen zu etwa 50% in Anhydro-phenylosazone (**5** und **6**) umgewandelt, die im Dünnschichtchromatogramm in Form einer Doppelbande auftreten. Davon ist die obere, vermutlich das 3.6-Anhydro-glucose-phenylosazon (**5**), sehr schwach ausgeprägt¹³⁾.

¹¹⁾ O. *Diels*, R. *Meyer* und O. *Onnen*, *Liebigs Ann. Chem.* **525**, 109 (1936).

¹²⁾ R. M. *Hann* und C. S. *Hudson*, *J. Amer. chem. Soc.* **66**, 735 (1944).

¹³⁾ H. *Simon* und W. *Moldenhauer*, *Chem. Ber.* **100**, 3121 (1967).

Da es sich bei der Anhydro-osazonbildung um eine intramolekulare Reaktion handelt, ist verständlich, daß sie unter gleichen Versuchsbedingungen aus Glucosazon wesentlich rascher abläuft als die Bildung der Methyläther **3b** und/oder **4b** aus Pentose-phenylosazon.

Die von *Diels* und Mitarbb.¹¹⁾ als Glucose-anhydro-phenylosazon beschriebene Verbindung wurde von *El Khadem* und Mitarbb.¹⁴⁾ als Osazon der 3,6-Anhydro-allose **6** erkannt. Ihre Bildung kann jetzt als intramolekulare Addition an das intermediär gebildete En-azo-System **2** verstanden werden. Bei den Pentosen müßte sich ein Vierring ausbilden.

Neben **5** und **6** tritt **10** auf. Nach 25 Tagen liegt hauptsächlich Glyoxal- (**12**) und Methylglyoxal-phenylosazon vor. Wie wir früher gezeigt haben¹³⁾, sind im alkalischen Medium **12** mit 85% das Hauptprodukt und die Anhydroosazone mit wenigen Prozenten Nebenprodukte.

Wir danken der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* und dem *Fonds der Chemischen Industrie* für finanzielle Förderung, den Herren Prof. *G. Kresze* und Prof. *F. Weygand* für NMR-Spektren und Elementaranalysen.

Beschreibung der Versuche

Sämtliche Schmelzpunkte sind korrigiert; die NMR-Spektren wurden, falls nicht anders angegeben, in Deuteriochloroform gegen TMS als inneren Standard mit einem Varian A-60 Spektrometer gemessen, die UV-Spektren mit dem Gerät UV 137 der Firma Perkin-Elmer. Soweit nicht anders vermerkt, wurden alle Operationen unter gereinigtem Stickstoff durchgeführt. Lösungsmittel wurden, soweit es keine p. a.-Präparate waren, über 1.5-m-Kolonnen destilliert, das Phenylhydrazin nach Vakuumdestillation unter Stickstoff aufbewahrt.

Fast alle Umwandlungen ließen sich dünnschichtchromatographisch gut verfolgen. Die auf 0.25 mm oder 0.5 mm dicken Schichten von Kieselgel GF₂₅₄ nach *Stahl* getrennten Substanzen wurden im UV-Licht bei 254 m μ sichtbar gemacht. Zur Mengenbestimmung wurden die aus aliquoten Teilen der Ansätze stammenden Banden ausgekratzt, die Substanzen mit Methanol eluiert und mit Eichlösungen spektrophotometrisch verglichen.

1. *Ausgangs- und Vergleichsmaterialien:* Zur Darstellung der Osazone wurden pro Mol Zucker 4 Mol Phenylhydrazin eingesetzt. Zur Gewinnung des Triose-phenylosazons (**1a**) wurden 4.0 mMol 1,3-Dihydroxy-aceton in 100 ccm Methanol/Eisessig (1:1 v/v) eingesetzt. Es wurde 2 Stdn. bei Raumtemp. belassen und durch langsame Wasserzugabe unter Anreiben **1a** ausgefällt. Rohausb. 66%, nach 2maligem Umkristallisieren aus Benzol unter Aktivkohlezusatz Ausb. 50%, Schmp. 132–133.5° (Lit.¹⁵⁾: 132°).

Erythrose-phenylosazon wurde aus *D-Erythrose*-Sirup (Fa. Fluka) analog bei 50° dargestellt. Ausb. 53%, Schmp. 168–170° (Lit.¹⁶⁾: 166–168°) aus Benzol/Aktivkohle.

Arabinose- und *Xylose-phenylosazon* wurden nach Auflösen von 50 mMol *Pentose* in 25 ccm Wasser und Zugabe von 150 ccm Methanol/Eisessig (1:1) 2.5 Stdn. bei 60° umgesetzt. Ausb. 49 bzw. 65%. Schmp. 168–170° bzw. 163–164° aus Äthanol/Wasser (Lit.^{17,18)}: 171–172° bzw. 160–161.5°). Zur Darstellung von *Fructosazon* (*Glucosazon*) aus *Fructose* wurde wie bei den Pentosen verfahren und nach 1.5 Stdn. 84% Ausb. erzielt. Schmp. 206–207° aus Äthanol/Wasser.

¹⁴⁾ *H. El Khadem, E. Schreier, G. Stöhr* und *E. Hardegger*, *Helv. chim. Acta* **35**, 993 (1952).

¹⁵⁾ *E. Fischer* und *J. Tafel*, *Ber. dtsch. chem. Ges.* **20**, 1088 (1887).

¹⁶⁾ *G. Bertrand*, *C. R. hebd. Séances Acad. Sci.* **130**, 1330 (1900).

¹⁷⁾ *W. T. Haskins, R. M. Hann* und *C. S. Hudson*, *J. Amer. chem. Soc.* **68**, 1766 (1946).

¹⁸⁾ *T. Reichstein, A. Grüssner* und *R. Oppenhauer*, *Helv. chim. Acta* **16**, 1024 (1933).

Mesoxalaldehyd-phenylosazon (Mesoxalaldehyd-1.2-bis-phenylhydrazon) (**17a**) wurde nach l. c.¹⁰⁾ durch *Perjodat*-Spaltung von *Glucosazon* mit 90.5% Ausb. erhalten, Schmp. 198° aus Äthanol/Wasser.

Mesoxalaldehyd-1.2.3-tris-phenylhydrazon (**17c**) wurde nach l. c.¹⁰⁾ erhalten. Schmp. 167 bis 168° (Lit.¹⁰⁾: 166–167°).

C₂₁H₂₀N₆ (356.4) Ber. C 70.77 H 5.66 N 23.58 Gef. C 71.08 H 5.73 N 23.22

Bei der Dünnschichtchromatographie (0.25 mm Kieselgel GF₂₅₄, Chloroform/Benzol/Hexan 4:1:0.5 v/v) zeigten sich zwei Banden vom R_F 0.34 und 0.57. UV (Methanol): Substanz mit R_F 0.34: λ_{\max} 298 m μ ($\log \epsilon = 4.30$), 320 (4.23) (Schulter), 403 (4.40); Substanz mit R_F 0.57: 307 (4.31), 348 (4.49), 415 (4.45).

Kristallisierte man das Gemisch aus Benzol mehrmals um, so erhielt man ein Produkt vom Schmp. 185°, das nur einen R_F -Wert von 0.57 zeigt. Eluierte man die obere und untere Zone und erhitzte in Äthanol 1 Stde. auf dem Wasserbad, so enthielt jede Lösung nach Dünnschichtchromatographie wieder beide Isomeren.

4-Benzolazo-1-phenyl- Δ^2 -pyrazolon-(5) (**10**) wurde nach l. c.¹⁰⁾ gewonnen.

4-Benzolazo-1-phenyl-pyrazol (**19**) erhielten wir durch 15 Min. Rückflußkochen von 1.0 g *Mesoxalaldehyd-phenylosazon* in 100 ccm *Eisessig* und Abziehen des Lösungsmittels. Das Produkt war dünn-schichtchromatographisch in Hexan/Chloroform (1:1 v/v) einheitlich, die Ausb. quantitativ. Aus Hexan Schmp. 126.5–127.5° (Lit.⁹⁾: 122–123°).

C₁₅H₁₂N₄ (248.3) Ber. C 72.50 H 4.86 N 22.55 Gef. C 72.39 H 4.97 N 22.66

Isomerisierung von 4-Benzolazo-1-phenyl-pyrazol (**19**): 1.0 g **19** wurden in 500 ccm Methanol 5 Tage bei Raumtemp. am Tageslicht belassen. Nach Abziehen des Lösungsmittels i. Vak. wurde der Rückstand in 50 ccm Benzol aufgenommen, 200 ccm Hexan wurden zugegeben und nach kurzem Abkühlen 400 mg orangegelber Kristalle abgesaugt. Schmp. 145–145.5° aus Benzol/Hexan (1:1).

C₁₅H₁₂N₄ (248.3) Ber. C 72.50 H 4.86 N 22.55 Gef. C 72.64 H 5.27 N 22.74

Mol.-Gew. 248 (Dampfdruck-Osmometer nach Knauer, Benzol)

Bestrahlte man **19** vom Schmp. 127° in Methanol mit einer vom äußeren Glasmantel befreiten Osram HQA-Lampe (125 W), so stellte sich bereits nach 10 Min. ein Verhältnis von ca. 1:2 zugunsten des Produkts vom Schmp. 145° ein.

3.6-Anhydro-D-allosazon (**6**) wurde nach l. c.¹¹⁾ aus *Glucosazon* dargestellt. Die dort falsch angegebene Struktur ist in l. c.¹⁴⁾ richtiggestellt.

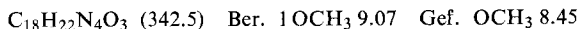
3-O-Äthyl-arabinose- oder -xylose-phenylosazon (**3b/4b**, OC₂H₅ statt OCH₃): Aus *D-Xylose-phenylosazon* nach l. c.¹¹⁾. Aus Äthanol/Wasser Schmp. 180–181°; dünn-schichtchromatographisch (Benzol/Essigester (1:4 v/v)) einheitlich.

C₁₉H₂₄N₄O₃ (356.5) Ber. C 64.03 H 6.78 N 15.71 OC₂H₅ 12.64
Gef. C 63.95 H 6.89 N 15.82 OC₂H₅ 12.0

Vor der Äthoxylbestimmung wurde zusätzlich aus Benzol/Petroläther umkristallisiert.

3-O-Methyl-arabinose- oder -xylose-phenylosazon (**3b/4b**) sowie *Strukturbeweis*: Die Darstellung erfolgte analog der *O*-Äthylverbindung (vorstehend) durch 2.5 Stdn. Rückflußkochen von *D-Xylose-phenylosazon* in *Methanol*, das durch verd. *Schwefelsäure* auf pH 2.5 gebracht worden war (1 ccm 20proz. Schwefelsäure in 500 ccm *Methanol*). Danach war dünn-schichtchromatographisch kein Ausgangsmaterial mehr nachweisbar. Zur heißen Lösung wurde bis zur beginnenden Trübung Wasser zugegeben, langsam abgekühlt und weiter mit Wasser versetzt. Rohprodukt 11.5 g (92%). Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Äthanol/

Wasser mit Aktivkohle Schmp. 145°. Das aus *D-Arabinose-phenylosazon* erhaltene Produkt zeigte den gleichen Schmp., Misch-Schmp. ohne Depression.



Zur Darstellung des *Phenylosotriazol*s (vgl. I. c.¹⁹⁾ wurden 680 mg (2 mMol) des *Osazon*-Gemischs in 100 ccm Wasser aufgeschlämmt, mit 1.0 g *Kupfersulfat-pentahydrat* (p. a.) in 4 ccm Wasser 2 Stdn. unter Rühren und Rückflußkochen erhitzt, sodann über Aktivkohle filtriert und rasch abgekühlt. Nach Behandeln mit Kationen- und Anionenaustauscher wurde vom Wasser befreit und das zurückbleibende farblose Öl mit *Perjodat* gespalten¹⁹⁾. Der entstehende *Formaldehyd* wurde als *2,4-Dinitro-phenylhydrazon*, Schmp. 170°, und als *Dimedon-Derivat*, Schmp. 190–192°, identifiziert.

2. *Vergleich der Bildung von 4-Benzolazo-1-phenyl-pyrazol (19) aus Mesoxalaldehyd-1,2-bis-phenylhydrazon (17a) und -tris-phenylhydrazon (17c)*: Je 0.1 mMol **17a** (26.6 mg) und **17c** (35.6 mg) wurden in 10 ccm *Methanol*/*Eisessig* (1:1 v/v) bei 40° erwärmt. Nach 2.5 Stdn. sind aus **17c** nach Dünnschichtchromatographie (Hexan/Chloroform 1:1 v/v) mehr als 50%, aus **17a** dagegen noch kein **19** entstanden. Nach 6.5 Stdn. waren aus **17c** mehr als 90% **19** und aus **17a** nur sehr geringe Mengen **19** entstanden.

3. *Produkte aus Mesoxalaldehyd-1,2-bis-phenylhydrazon (17a) mit Phenylhydrazin*: 1.0 mMol **17a** wurden mit 20 mMol *Phenylhydrazin* in 100 ccm *Methanol*/*Eisessig* (1:1) 15 Min. unter Rückfluß erhitzt. Es ergab sich nahezu quantitativ *4-Benzolazo-1-phenyl-pyrazol (19)*. Wurde der gleiche Ansatz 22 Stdn. bei Raumtemp. gehalten, so ergaben sich nach Dünnschichtchromatographie (Chloroform/Petroläther/Benzol 4:3:1) ca. 20% Ausgangsmaterial (**17a**), R_F 0.12, 30% **19**, R_F 0.47, und 40–50% *Tris-phenylhydrazon 17c*, R_F 0.32. Nach 3 Tagen waren fast nur noch beide Formen von **19** vorhanden.

4. *Produkte aus Triose-phenylosazon (1a)*: 0.1 mMol **1a** (26.8 mg) wurden in 10 ccm *Methanol*/*Eisessig* (1:1) mit 2.0 mMol *Phenylhydrazin* 3 Tage bei Raumtemp. belassen. Es zeigten sich neben Ausgangsmaterial geringe Mengen von **10**. Nach jeweils 3–4 Tagen wurde chromatographisch auf *Tris-phenylhydrazon 17c* untersucht. Es ließ sich zu keiner Zeit finden. Nach 32 Tagen waren neben ca. 30% Ausgangsmaterial und nicht identifizierten Produkten in geringer Menge ca. 20–30% *4-Benzolazo-1-phenyl-Δ-pyrazolon-(5) (10)* und etwas **19** vorhanden.

5. *Anilinbildung aus Triose-phenylosazon (1a)*: 2.0 mMol **1a** wurden mit 6.0 mMol *Phenylhydrazin* und 2.0 mMol [¹⁴C]Anilin in 200 ccm *Methanol*/*Essigsäure* auf 50.0° erwärmt. Durch Dünnschichtchromatographie wurde der Reaktionsverlauf kontrolliert. Nach 5 Tagen war das Ausgangsmaterial verschwunden; u. a. waren 15% **10** entstanden. Die Lösung wurde, wie in I. c.⁸⁾ beschrieben, auf *Acetanilid* aufgearbeitet, aus dessen Radioaktivität sich die Bildung von 1.8 mMol *Anilin* ergab.

6. *Verhalten von D-Erythrose-phenylosazon*: 0.5 mMol *Osazon* und 10 mMol *Phenylhydrazin* wurden in 50 ccm *Methanol*/*Eisessig* (1:1 v/v) bei 50° gehalten. Nach 3 Tagen war neben Ausgangsmaterial und **10** ein zweites Produkt entstanden. Dieses war bei der Rechromatographie in *Essigester*/Benzol (4:1 v/v) identisch mit dem, das beim Erwärmen von Erythrose in 0.1 proz. methanol. Schwefelsäure entsteht (vgl. unter 1). Das Produkt ist vermutlich *3-O-Methyl-tetrose-phenylosazon* (Gemisch **3a/4a**). Nach 10 Tagen läßt sich als weiteres Produkt *Glyoxal-phenylosazon (12)* nachweisen.

7. *Produkte aus D-Arabinose- bzw. D-Xylose-phenylosazon*: Wie unter 6. beschrieben, wurden je 0.5 mMol *Osazon* eingesetzt. Nach 10 Tagen waren in beiden Fällen dünnschichtchromatographisch (*Petroläther*/Benzol/Äthanol 1:4:1) 6 Substanzen nachzuweisen. Nach steigenden R_F -Werten geordnet, wurden folgende identifiziert: Ausgangsmaterial, Doppelbande von

¹⁹⁾ H. Simon, H. D. Dorrer und K. H. Ebert, Z. Naturforsch. **18b**, 360 (1963).

3-O-Methyl-arabinose- und -xylose-phenylosazon (**3b** und **4b**), geringe Menge 4-Benzolazo-1-phenyl-pyrazol (**19**), Glyoxal-phenylosazon (**12**) und 4-Benzolazo-1-phenyl- Δ^2 -pyrazolon-(5) (**10**). Nach 27 Tagen wurden die unter c) (S. 2781) genannten Substanzen gefunden. Die quantitativen Bestimmungen wurden mit dem Xylose-phenylosazon-Ansatz durchgeführt. Der Ansatz mit Arabinose-phenylosazon zeigte auf Dünnschichtplatten das gleiche Bild.

8. *Produkte aus D-Glucose-phenylosazon*: Ansatz wie unter 6. beschrieben. Nach drei Tagen bestand das Reaktionsprodukt zu ca. 50% aus 3,6-Anhydro-allose-phenylosazon (**6**). Unmittelbar darüber befand sich eine schwache Bande, die mit dem Nebenprodukt identisch war, das nach Diels und Mitarbb.¹¹⁾ bei der Darstellung des sog. 3,6-Anhydro-allose-phenylosazons auftritt. Wir halten es für das echte 3,6-Anhydro-glucose-phenylosazon (**5**)¹³⁾. Daneben finden sich ca. 10% **10**. Nach 25 Tagen konnten außerdem noch Glyoxal-phenylosazon (**12**) und Methylglyoxal-phenylosazon etwa im Verhältnis 1:1 nachgewiesen werden. Diese waren jetzt die Hauptprodukte.

9. Die Bestimmung der Eliminierung von Methylanilin aus Glucose-methylphenylosazon erfolgte bei 50° nach 24 Stdn. analog l. c.⁸⁾.

[64/69]