

# Modelluntersuchungen zum Mechanismus der Osazonreaktion, I

Ingolf Dyong\* und Hans Peter Bertram

Organisch-Chemisches Institut der Universität Münster,  
D-4400 Münster (Westf.), Orléans-Ring 23

Eingegangen am 15. Februar 1973

$\alpha$ -Anilindesoxybenzoin (**4c**) reagiert mit molaren Mengen Phenylhydrazin neben weiteren Produkten zu Benzil-monophenylhydrazon (**7**). Die Bildung von **7** ist nur verständlich, wenn Tautomerisierung von **4c** zum En-aminol **8**, Umaminierung mit Phenylhydrazin zu **9** und intramolekulare Oxidoreduktion zum Ketimin **10** erfolgt. **10** reagiert zu **7** bzw. mit weiterem Phenylhydrazin zum Benzoinosazon **5**.

## Model Investigations on the Mechanism of the Osazone Reaction, I

$\alpha$ -Anilindesoxybenzoin (**4c**) reacts with molar quantities of phenylhydrazine to yield benzil monophenylhydrazone (**7**). The formation of **7** can only be understood if **4c** tautomerises to the en-aminol **8** which gives rise to reamination with phenylhydrazine to **9**. After intramolecular oxidoreduction to the ketimine **10** the imine reacts to **7** and benzoin osazone **5**, respectively.

Obwohl Benzoin schon mehrfach als Modell zu Untersuchungen über den Mechanismus der Osazonreaktion verwendet wurde<sup>1-3</sup>), haben wir dieses Substrat (unter modifizierter Fragestellung) nochmals für entsprechende Untersuchungen herangezogen.

Es ist inzwischen allgemein anerkannt, daß die Amadori-Umlagerung eine Schlüsselreaktion bei der Osazonbildung darstellt. Nach Simon<sup>4</sup>) ist es weitgehend irrelevant, ob man hierbei zwischen den von Weygand<sup>5</sup>) formulierten Wegen A und B unterscheidet, sofern man die Tautomeriemöglichkeit von Amadori-Produkten (*N*-substituierten 1-Amino-1-desoxyketosen) mit ihren En-aminolen berücksichtigt.

Abgesehen von der kontroversen Frage nach der inter<sup>1,6-8</sup>- oder intramolekularen<sup>5,9</sup>) Oxidoreduktion von Amadori-Produkten mit Phenylhydrazin als Aglykon sind Bildungsweise und Existenz dieser zentralen Verbindungen bisher unbekannt. Zwar erhielt Simon<sup>9</sup>) ein (Phenylhydrazino)acetaldehyd-phenylhydrazon, das man

1) G. J. Bloink und K. H. Pausacker, J. Chem. Soc. 1951, 2212.

2) E. M. Bamdas, K. M. Ermolaev, V. I. Maimind und M. M. Shemyakin, Chem. Ind. (London) 1959, 1195.

3) M. M. Shemyakin, V. I. Maimind, K. M. Ermolaev und E. M. Bamdas, Tetrahedron 21, 2771 (1965).

4) H. Simon und A. Kraus, Fortschr. Chem. Forsch. 14, 430 (1970).

5) F. Weygand, Ber. Deut. Chem. Ges. 73, 1284 (1940).

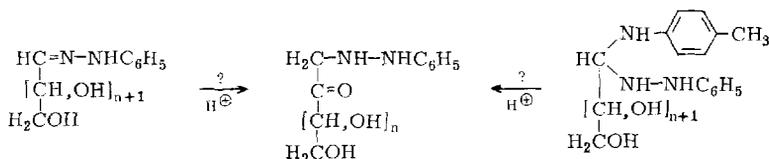
6) V. C. Barry und P. W. D. Mitchell, Nature (London) 175, 220 (1955).

7) Sh. Kitaoka und K. Onodera, Kagaku No Ryoiki 18, 475 (1962) [C. A. 63, 1674g (1965)].

8) I. Dyong und F. Micheel, Liebigs Ann. Chem. 684, 216 (1965).

9) H. Simon, G. Heubach und H. Wacker, Chem. Ber. 100, 3101, 3106 (1967).

aber vom Syntheseweg her nicht als das Phenylhydrazon eines „Phenylhydrazino-Amadori-Produktes“ ansprechen kann. Damit bleibt immer noch die Frage offen, auf welchem Wege Amadori-Verbindungen des folgenden Typs



gebildet werden, zumal es möglich ist, daß der Mechanismus der Amadori-Umlagerung mit einer Substratspezifität der Kohlenhydrat-Komponente verbunden ist. Obwohl es in vielen Fällen denkbar, aber noch nicht bewiesen ist, daß die Amadori-Umlagerung über die protonierte Form einer Schiffschen Base verläuft<sup>5,10,11</sup>, konnte mindestens in einem Fall bewiesen werden, daß nicht die Schiffsche Base einer 3,4,5,6-Tetra-*O*-acyl-*al*-hexose, sondern nur ihr 1-Aminal zum entsprechenden Amadori-Produkt umlagert<sup>12</sup>). Analog liefert 4,6-*O*-Benzyliden-1-desoxo-1-(4-methylanilino)-1-(phenylhydrazino)-*D*-glucose mit wasserfreier Oxalsäure in Dioxan das 4,6-*O*-Benzyliden-3-desoxy-*D*-erythro-2-hexosulose-1-phenylhydrazon<sup>13</sup>), eine Reaktion, die gut zu verstehen ist, wenn das Gleichgewicht des Amadori-Produktes auf der Seite seines En-aminols liegt, so daß unter Protonenkatalyse Eliminierung von 3-OH unter Bildung eines 3-Desoxy-*D*-glucoson-1-phenylhydrazon-Derivates erfolgen kann<sup>14</sup>). Erst in Gegenwart weiteren Phenylhydrazins erfolgt Reaktion zum normalen Osazon. In diesen Fällen verläuft die Amadori-Umlagerung also offenbar über 1-Aminale und nicht über Schiffsche Basen.

Um diese Frage und die des Redoxvorganges nochmals zu überprüfen, haben wir verschiedene Modellverbindungen verwendet. In der vorliegenden Arbeit wird über Untersuchungen mit Benzoin (3) als  $\alpha$ -Hydroxycarbonyl-Komponente berichtet.

Bei der Reaktion von 3 oder *O*-(Trimethylsilyl)benzoin (4b) mit Anilin gelang es in keinem Fall, die Schiffsche Base 1 und daraus ein Aminal zu erhalten. Stattdessen bildet sich stets  $\alpha$ -Anilinosoxybenzoin (4c), das wahrscheinlich nach nucleophilem Angriff des Anilins an der Carbonylgruppe des Benzoins durch Tautomerie entstanden ist<sup>9,15</sup>). Bei der Reaktion von *O*-Acetylbenzoin (4a) mit Anilin entstand neben wenig 4c als Hauptprodukt  $\alpha$ -(*N*-Acetylanilino)desoxybenzoin (4d).

Unerwartet verlief dagegen die Reaktion von 4c mit molaren Mengen Phenylhydrazin. Statt des erwarteten  $\alpha$ -Anilinosoxybenzoin-phenylhydrazons (2) entstand neben Benzoin-osazon (5) und Benzanilid (6) das Benzil-monophenylhydrazon (7). 5–7 konnten durch zweifache Säulenchromatographie getrennt werden. Mit Phenyl-

<sup>10</sup>) R. Kuhn und F. Weygand, Ber. Deut. Chem. Ges. **70**, 769 (1937).

<sup>11</sup>) H. El Khadem, Advan. Carbohydr. Chem. **20**, 139 (1965).

<sup>12</sup>) F. Micheel und I. Dyong, Liebigs Ann. Chem. **658**, 120 (1962).

<sup>13</sup>) F. Micheel, S. Degener und I. Dyong, Liebigs Ann. Chem. **701**, 233 (1967).

<sup>14</sup>) Man vergleiche die Reaktion verschiedener Aldosen und Ketosen zu 3-Desoxyaldos-2-ulose-bis(benzoylhydrazonen) mit Säure, die ebenfalls nur in Gegenwart aromatischer Amine möglich ist: H. El Khadem, D. Horton, M. H. Meshreki und M. A. Nashed, Carbohydr. Res. **17**, 183 (1971); **22**, 381 (1972).

<sup>15</sup>) E. Bamberger und J. Grob, Ber. Deut. Chem. Ges. **34**, 531 (1901).



## Experimenteller Teil

Die Massenspektren wurden mit dem Spektrometer SM-1-B (Varian-MAT), die IR-Spektren mit den Spektrometern 157 und 257 (Perkin-Elmer) und die NMR-Spektren mit den Geräten Varian 56/60 und T 60 (Perkin-Elmer) aufgenommen. Die Schmelzpunkte (unkorrigiert) wurden mit einem Kofler-Heizmikroskop bestimmt.

*$\alpha$ -Anilindesoxybenzoin (4c)*: Darstellung nach Lit.<sup>16)</sup> aus **3**, Schmp. 97–99°C (Lit.<sup>16)</sup>: 98–99°C). — IR (KBr): 3400 (NH) und 1675 cm<sup>-1</sup> (C=O). — NMR (60 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS<sub>int.</sub>):  $\tau$  3.93 (s, CH); 4.85 (s, NH).

*$\alpha$ -(*N*-Acetylanilino)desoxybenzoin (4d)*: Darstellung nach Lit.<sup>17)</sup>, Schmp. 154–156°C (Lit.<sup>17)</sup>: 153°C). — IR (KBr): 1700 (Acetyl-C=O) und 1670 cm<sup>-1</sup> (Carbonyl-C=O).

C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>O<sub>2</sub> (328.6) Mol.-Masse Gef. 329 (massenspektrometr.)

*Reaktion von O-Acetylbenzoin (4a)*<sup>15)</sup> mit Anilin: 500 mg **4a** werden mit 500 mg frisch dest. Anilin 2 h auf 100°C erhitzt. In wenig Äthanol erfolgt bei 0°C teilweise Kristallisation. Durch SC mit Methylenchlorid/Methanol (40:1) wird neben wenig Ausgangsverbindung **4a** sowie  $\alpha$ -Anilindesoxybenzoin (**4c**) als Hauptprodukt  $\alpha$ -(*N*-Acetylanilino)desoxybenzoin (**4d**) erhalten. Ausb. 300 mg (46%), Schmp. 153–155°C (Lit.<sup>17)</sup>: 153°C), Misch-Schmp.

*O*-(Trimethylsilyl)benzoin (**4b**): 300 mg Benzoin (**3**) werden in 20 ml absol. Pyridin 30 s mit 6 ml Hexamethyldisilazan und 3 ml Trimethylchlorsilan geschüttelt. Nach 3 h bei Raumtemp. wird filtriert und zu einem schnell kristallisierenden Sirup eingengt. Nach Umkristallisieren aus Petroläther: Ausb. 300 mg (75%), Schmp. 78–79.5°C.

IR (KBr): 1700 (C=O), 1250 und 850 cm<sup>-1</sup> (Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>). — NMR (60 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS<sub>int.</sub>):  $\tau$  4.10 (s, CH) und 9.88 (s, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>O<sub>2</sub>Si (284.4) Ber. C 71.78 H 7.09 Gef. C 72.09 H 7.70

*Reaktion von 4b mit Anilin*: 300 mg **4b** werden mit 700 mg frisch dest. Anilin 1 h auf 120–135°C erhitzt. Nach SC mit Methylenchlorid/Methanol (40:1) wurde **4c** als Hauptprodukt erhalten. Ausb. 250 mg (83%), Schmp. 95–97°C (Lit.<sup>16)</sup>: 98°C).

### Reaktion von 4c mit Phenylhydrazin

a) 780 mg **4c** (2.7 mmol) werden in 20 ml Äthanol mit 0.27 ml Phenylhydrazin (2.7 mmol) und 0.5 ml Eisessig 30 min auf 50°C erwärmt. Nach 12 h bei Raumtemp. wird mit Wasser bis zur Trübung versetzt, und die abgeschiedenen Kristalle werden durch zweifache SC getrennt ( $\varnothing$  2.5 cm, Füllhöhe 60 cm, Kieselgel Merck <0.08, Methylenchlorid/Methanol (40:1)). Vier Fraktionen wurden erhalten:

1) Benzoin-phenylosazon (**5**). Ausb. 20 mg (2%), Schmp. 230–233°C (Lit.<sup>18)</sup>: 230–232°C).  
2) Ausgangsprodukt **4c**, Ausb. 350 mg (45%). 3) Benzil-monophenylhydrazon (**7**), Ausb. 90 mg (11%), Schmp. 132–134°C (Lit.<sup>18)</sup>: 135°C, **7** aus Benzil und 1 Äquiv. Phenylhydrazin.  
4) Benzanilid (**6**), Ausb. 40 mg (7.5%), Schmp. 163–163.5°C (Lit.<sup>19)</sup>: 163°C).

b) 720 mg **4c** (2.5 mmol) werden in 20 ml Äthanol mit 1.25 ml Phenylhydrazin (12.5 mmol) und 1 ml Eisessig 8 h unter Rückfluß erhitzt. Es wird aufgearbeitet, wie unter a) beschrieben: 1) **5**, Ausb. 310 mg (32%), 2) **4c**, Ausb. 120 mg (17%), 3) **6**, Ausb. 15 mg (3%). Benzil-monophenylhydrazon (**7**) tritt nicht mehr auf.

<sup>16)</sup> B. Lachowicz, Monatsh. Chem. **14**, 280 (1893).

<sup>17)</sup> K. Voigt, J. Prakt. Chem. [2] **34**, 2 (1886).

<sup>18)</sup> H. Biltz, Liebigs Ann. Chem. **305**, 173 (1898).

<sup>19)</sup> H. Hübener, Liebigs Ann. Chem. **208**, 292 (1881).