

# 75. Walter Seibert: Über den Mechanismus der Reaktion von Kishner-Wolff-Staudinger, I. Mitteilung<sup>\*)</sup>.

[Aus dem Reichsinstitut für Erdölforschung, Hannover.]

(Eingegangen am 25. April 1947.)

Auf Grund von Versuchen werden theoretische Vorstellungen über den Mechanismus der Reaktion von Kishner-Wolff-Staudinger entwickelt. Dabei wird angenommen, daß primär die Lösung eines Protons aus dem zu spaltenden Hydrazon erfolgt und daß das gleichzeitig gebildete Anion mesomer reagiert. Diese Vorstellungen lassen es verständlich erscheinen, daß unter gewissen konstitutionellen Voraussetzungen eine beträchtliche Erhöhung der Reaktionsgeschwindigkeit stattfindet. Als wesentliche Eigenschaft des Katalysators bei der Reaktion wird seine Eignung als Protonfänger herausgestellt.

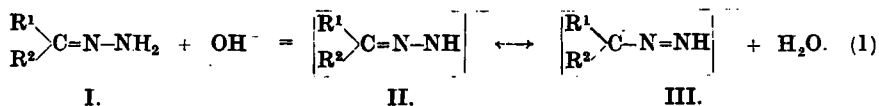
Schon sehr frühzeitig hat man angenommen<sup>1) 2)</sup>, daß die Verwandlung der Carbonylgruppe in eine Methylengruppe nach der Methode von Kishner<sup>1)</sup>-Wolff<sup>2)</sup>-Staudinger<sup>4)</sup> über ein monosubstituiertes Diimin als Zwischenprodukt führt. Diese Vermutung ist jedoch bisher nicht durch experimentelle Untersuchungen gestützt worden.

Bei meinen Versuchen zum Studium der KWS-Reaktion<sup>5)</sup> ging ich von folgender Vorstellung von dem Verlauf der Reaktion aus:

Die Hydrazone können bezüglich der Stellung des Wasserstoffs und der Doppelbindung in ihrer charakteristischen Gruppe beispielsweise mit den Oximen, den Enolen, den Enaminen, den Carbonsäuren, dem Phenylecyanamid oder dem Tetrazol verglichen werden. In allen diesen Verbindungen ist der Wasserstoff, der nicht an der Doppelbindung steht, beweglich, d. h. er kann als Proton abdissoziieren. Man kann darum aus Analogiegründen annehmen, daß auch der Wasserstoff in der Aminogruppe der Hydrazone durch Metalle ersetzt werden kann.

Zwar ist der Wasserstoff auch schon im einfachen Ammoniak und Hydrazin durch Natrium ersetzbar, durch die Einführung von acidifizierenden Substituenten wird das Salzbildungsvermögen mit Metallen aber erheblich gesteigert, wie der Vergleich der laugenlöslichen Monoalkyl-phenyl-sulfamide mit den laugenunlöslichen primären Aminen lehrt<sup>6)</sup>.

Die erste Stufe bei der KWS-Reaktion läßt sich also folgendermaßen formulieren:



<sup>\*)</sup> Vortragen im Kolloquium des Reichsinstituts für Erdölforschung Hannover am 9. 8. 1946. <sup>1)</sup> N. Kishner C. 1911 II, 363.

<sup>2)</sup> H. Wieland, Die Hydrazone, Stuttgart 1913, S. 87.

<sup>3)</sup> A. 394, 86 [1912]. <sup>4)</sup> H. Staudinger u. O. Kupfer, B. 44, 2197 [1911].

<sup>5)</sup> = Reaktion von Kishner-Wolff-Staudinger.

<sup>6)</sup> Methode von Hinsberg zur Trennung der primären und sekundären Amine, B. 23, 2963 [1890].

Daß die Hydrazone Metallsalze geben können, wurde zuerst am Benzophenon-hydrizon gezeigt<sup>7)</sup>. Ein weiteres Beispiel liefert der Vers. 15 dieser Arbeit (S. 501):

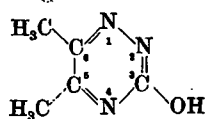
Man kann annehmen, daß zwischen II und III infolge eines elektromeren Effektes Mesomerie bzw. Synionie<sup>8)</sup> besteht.

Das Carbeniat-Ion III ist ein Abkömmling der Monoalkyl-diimine, deren große Neigung zur Abgabe von Stickstoff bekannt ist. Sie sind unter gewöhnlichen Laboratoriumsbedingungen nicht existenzfähig. Es besteht nun weiter die Möglichkeit, daß bereits III unter Stickstoffabgabe zerfällt oder daß es erst nach Einfang eines Protons als neutrales Alkyldiimin Stickstoff abspaltet. Eine Entscheidung hierüber läßt sich auf Grund der bis jetzt bekannten Tatsachen nicht fällen.

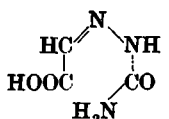
In jedem der beiden Fälle sind wieder drei verschiedene Möglichkeiten denkbar, wie die Lösung der C-N-Bindung erfolgt.

- a) Beide, die Bindung vermittelnde Elektronen bleiben am Kohlenstoff. Dann erfolgt Bildung eines Carbeniat-Ions, eines N<sub>2</sub>-Moleküls und eines Protons. Carbeniat-Ion und Proton können sich später zum neutralen Molekül vereinigen.
- b) Die beiden Elektronen verteilen sich gleichmäßig auf die Bruchstücke. Es entsteht zunächst ein Kohlenstoff-Radikal, ein N<sub>2</sub>-Molekül und ein Wasserstoffatom. Dieses und das Radikal können sich zur Methylenverbindung vereinigen.
- c) Die Lösung der C-N-Bindung erfolgt gleichzeitig mit der Neuknüpfung der C-H-Bindung. Man kann sich diese Reaktion am besten als über die *cis*-Form der Azoverbindung erfolgend vorstellen. Ein besonders reaktionsfähiger Zwischenzustand ist in diesem Fall nicht formulierbar<sup>9)</sup>.

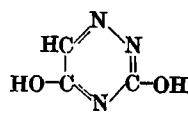
Mit Hilfe dieser Vorstellungen läßt sich zunächst eine auffällige „Aktivierung“ der KWS-Reaktion erklären. Während Kishner<sup>1)</sup> Destillation über Kaliumhydroxyd anwandte, Wolff<sup>2)</sup> mit Natriumäthylat auf 160–200° erhitze und Staudinger<sup>4)</sup> bei einer Temperatur von 200° arbeitete, genügt bei Hydrazonen mit  $\alpha$ -ständiger Carbonyl- oder Carboxylgruppe Erwärmen mit verdünnter wäßriger oder alkoholischer Lauge oder mit Hydrazin-hydrat unter Rückfluß. Beispiele hierfür sind: Diacetyl-monohydrizon und -monosemicarbazon (Vers. 1 u. 2), Benzil-monohydrizon (Vers. 3), Glyoxylsäure-semicarbazon (Vers. 4 u. 5), Isatin- $\beta$ -hydrizon (Vers. 6). Die Semicarbazone erleiden nebenbei Ringschluß zu 1.2.4-Triazinen (IV bzw. VI).



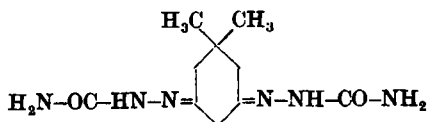
IV.



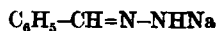
V.



VI.



VII.



VIII.

<sup>7)</sup> W. Schlenk, E. Bergmann u. A. Michael, A. 468, 310 [1928].

<sup>8)</sup> C. Prévost u. A. Kirmann, Bl. Soc. chim. France [4] 49, 194 [1931].

<sup>9)</sup> Vergl. hierzu H. Wieland, E. Popper u. H. Seefried, B. 55, 1816 [1922].

Einige bereits in der Literatur verzeichnete Beobachtungen gehören hierher:  $\alpha$ - oder  $\beta$ -*d*-Campherchinon-hydrazon-(3)<sup>10)</sup> sowie  $\alpha$ -*d*-Campherchinon-semicarbazon-(3)<sup>11)</sup> werden auffällig leicht in Campher verwandelt. Wolff<sup>12)</sup> hat schließlich bereits Phenyl-glyoxal-hydrazon mit Natronlauge in Acetophenon überführt.

Die Hydrazone gesättigter Monoketone oder -aldehyde sind unter denselben Bedingungen nicht spaltbar. Oenanthaldehyd-hydrazon wird durch 50-stdg. Kochen mit Hydrazin-hydrat nicht verändert (Vers. 7). *d*-Campher-hydrazon ist noch bei 150° gegen Hydrazin-hydrat beständig<sup>10)</sup>.

Zur Erklärung der Wirkung der  $\alpha$ -ständigen Carbonyl- oder Carboxylgruppe möchte ich annehmen, daß in diesen Hydrazonen eine erhöhte Bereitschaft zur Dissoziation in Ionen im Sinne der Gleichung (1) besteht und daß darum die Reaktion bereits unter recht milden Bedingungen verlaufen kann. Wenn man zum Vergleich die Dissoziationskonstanten von Carbonsäuren und den zugehörigen  $\alpha$ -Ketosäuren heranzieht, so stellt man hier einen entsprechenden Unterschied und zwar von etwa zwei Zehnerpotenzen fest. Steht die Carbonylgruppe in größerer Entfernung von der Carboxylgruppe, so ist die Rückwirkung nur verschwindend klein<sup>13)</sup>.

Wenn diese Erklärung zu Recht besteht, dann sollten auch andere in Konjugation stehende, acidifizierend wirkende Gruppen eine „Aktivierung“ der Hydrazone bei der KWS-Reaktion bedingen, z. B. eine  $\alpha,\beta$ -ständige C=C-Bindung, da  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Carbonsäuren deutlich saurer sind als die entsprechenden gesättigten Säuren. Eine experimentelle Nachprüfung war bis jetzt nicht möglich, da keine geeigneten Aldehyde oder Ketone zur Verfügung standen.

Dagegen ließ sich bei passender Stellung eines Phenylrestes eine verhältnismäßig leichte Spaltbarkeit nachweisen, z. B. im Benzil-dihydrazon (Vers. 8) und Benzaldehyd-hydrazon (Vers. 9).

Die „Aktivierung“ durch den Phenylrest ist offenbar viel geringer als durch eine Carbonylgruppe, worauf besonders die recht langen Reaktionszeiten in den Versuchen 8 und 9 hindeuten. Entsprechend erhöht der Benzolring die Acidität einer Säure weniger als eine Carbonylgruppe. Erwartungsgemäß bedingt aber die Nitrogruppe im *o*-Nitro-benzaldehyd-hydrazon eine besonders leichte Abspaltbarkeit des Stickstoffs (Vers. 10)<sup>14)</sup>.

Schließlich wirkt auch eine C=N-Doppelbindung, wenn auch schwach, so doch deutlich merkbar „aktivierend“, z. B. im Diacetyl-dihydrazon (Vers. 11)<sup>15)</sup>. Dabei wird nur eine Hydrazongruppe gespalten, die andere stabilisiert sich durch Azinbildung. Ähnlich reagiert Glyoxal oder dessen Disemicarbazon (Vers. 12) mit Hydrazin beim Kochen unter Rückfluß. Diacetyl-disemicarbazon bildet jedoch in wäbr. Lauge unter Anmoniakentwicklung offenbar nur höhermolekulare Kondensationsprodukte. 1,3-Dihydrazone zeigen keinerlei „Aktivierungs“-Erscheinungen (Vers. 13).

<sup>10)</sup> M. O. Forster u. E. Kunz, Journ. chem. Soc. London 105, 1721 [1914].

<sup>11)</sup> M. O. Forster u. A. Zimmerli, Journ. chem. Soc. London 97, 2156 [1910].

<sup>12)</sup> A. 894, 24 [1912].

<sup>13)</sup> Belegmaterial enthalten die Tabellen von Landolt-Börnstein.

<sup>14)</sup> Die Beobachtungen über das Verhalten des *p*-Nitro-benzaldehyd-hydrazons gegen wäbr. Lauge stimmen nicht ganz überein (L. Wolff u. H. Mayen, A. 894, 101 [1912]; G. Lock u. K. Stach, B. 76, 1252 [1943]). Besonders leicht erfolgt die N<sub>2</sub>-Abspaltung auch aus *o*-Chlor-benzaldehyd-hydrazon (Lock u. Stach, ebenda).

<sup>15)</sup> Seine Unbeständigkeit in alkalischer Lösung war schon Th. Curtius aufgefallen (Journ. prakt. Chem. [2] 44, 174 [1891]).

Da außer  $\alpha$ -Ketosäuren auch  $\beta$ -Ketosäuren<sup>16)</sup> beträchtlich saurer sind als die entsprechenden Paraffincarbonsäuren, sollten auch die von ihnen abgeleiteten Hydrazone leicht spaltbar sein. Das ist jedoch bei Pyrazolonen (Vers. 14) nicht der Fall. Ihre Stabilität dürfte in der vielfältigen Tautomeriefähigkeit dieses Ringsystems begründet sein.

Es ist interessant, daß die „Aktivierung“ der KWS-Reaktion schon viele Jahre vor Entdeckung der Reaktion selbst beobachtet wurde. J. Thiele und W. Barlow<sup>17)</sup> fanden, daß die Semicarbazone und Amidoguanidin-Verbindungen des *p*-Benzochinons und des  $\alpha$ - und  $\beta$ -Naphthochinons sehr leicht mit wäßr. Alkali in Phenole übergehen. Aus den entsprechenden Disubstitutionsprodukten des Benzochinons entsteht Phenylhydrazin. Von anderen Autoren wurde in der Folgezeit noch eine Reihe ähnlicher Fälle beschrieben<sup>18)</sup>. Thiele nahm bereits an, daß die Chinon-semicarbazone in ihrer tautomeren Form als Azoverbindungen (Azocarbonamide, deren leichter Zerfall unter Stickstoffabgabe bekannt war) reagieren. Die von ihm entwickelte Vorstellung fügt sich vollständig in den Rahmen der oben gegebenen allgemeinen Erörterung ein, so daß man Thiele als den eigentlichen Entdecker der KWS-Reaktion betrachten kann.

Die kennzeichnende Eigenschaft des Katalysators bei der KWS-Reaktion ist nach Gleichung (1) seine Fähigkeit zu reversibler Protonaufnahme. Darum sollte die besondere chemische Natur dieses Katalysators von geringerer Bedeutung sein. So ist ohne weiteres verständlich, warum OH-Ionen<sup>1)</sup>, OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>-Ionen<sup>3)</sup> und Hydrazin<sup>4)</sup> in gleicher Weise wirksam sein können. Es sollte aber auch möglich sein, noch andere Protonfänger zu verwenden.

Ich untersuchte zunächst, ob Natriumamid geeignet ist. Beim Zusammenbringen mit Benzaldehyd-hydrach in absolutem Benzol wird dessen Natriumsalz (VIII) erhalten (Vers. 15), das auch mit Natriummetall aus dem Hydrazon erhältlich ist. Dieses Salz konnte nicht analysiert werden, da es sich beim Trocknen an der Luft von selbst entzündete. Trotz vieler Bemühungen war es auch bei vorsichtig geführter Zersetzung des Salzes im indifferenten Lösungsmittel (Benzol) unter Stickstoff nicht möglich, das Stabilisierungsprodukt eines etwa intermediär auftretenden Benzylradikals, als welches das Diphenylmethan in Betracht kam, nachzuweisen (Vers. 16). Es gelang zwar, die Zersetzung im Reaktionskolben in kleinen Abschnitten vorzunehmen, jedoch führte sie fast ausschließlich unmittelbar zur Verkohlung. Ob nebenher etwas Toluol gebildet wurde, konnte nicht festgestellt werden.

Natriumamid ist also zur Spaltung der Hydrazone ungeeignet, weil bei der Salzbildung ein Teil des Wasserstoffs, der am Ende der Reaktion für die Bindung an den Kohlenstoff benötigt wird, in Form von Ammoniak aus dem Reaktionsgemisch entfernt wird. VIII verfällt dann beim Versuch der Stickstoffabspaltung der völligen Zerstörung.

Bei der Umsetzung von VIII mit Äthyljodid wird erwartungsgemäß Benzal-äthylhydrazin gewonnen (Vers. 17). VIII reagiert also hierbei nicht in der mesomeren Grenzform III ( $R^1 = H$ ;  $R^2 = C_6H_5$ ).

Ein besserer Erfolg wurde erzielt bei Verwendung von Piperidin an Stelle von Natriumamid. Aus V entsteht Essigsäure, die sich weiter zu *N*-Acetyl-piperidin (Vers. 18) umsetzt. Bisher war lediglich bekannt, daß Piperidin auf Semicarbazone substituierend wirkt (Ersatz der Aminogruppe durch den Piperidinrest)<sup>19)</sup>. Erhitzt man V in Pyridin, so erhält man das Ausgangsmaterial zurück. Die geringere Basizität des Pyridins reicht in diesem Fall offenbar nicht aus, um als Protonfänger dienen zu können<sup>20)</sup>.

Ich danke Hrn. Dr.-Ing. Kurt Schneider, Komm. Leiter des Reichsinstituts für Erdölforschung, für verständnisvolle und großzügige Förderung der Arbeit.

<sup>16)</sup> darunter die  $\alpha,\alpha$ -Dimethyl-acetessigsäure; K. J. Pedersen, Journ. Amer. chem. Soc. 58, 240 [1936]. <sup>17)</sup> A. 302, 311 [1898].

<sup>18)</sup> z.B. W. Borsche u. K. A. Oekinga, A. 340, 85 [1905], L. Wolff, A. 394, 68 [1912], I. M. Heilbron u. J. A. R. Henderson, Journ. chem. Soc. London 103, 1404 [1913], S. Dutt u. N. K. Sen, Journ. chem. Soc. London 123, 3420 [1923] u. 127, 2971 [1925].

<sup>19)</sup> J. M. Stratton u. F. J. Wilson, Journ. chem. Soc. London 1931, 1154.

<sup>20)</sup> Vergl. dagegen in der später folgenden II. Mitteil. Vers. 4.

Beschreibung der Versuche<sup>21)</sup>.

1.) Spaltung des Diacetyl-monohydrazons durch verd. Natronlauge: 7.5 g des Hydrazons<sup>22)</sup> wurden mit 20 ccm 2 *n* NaOH unter Rückfluß erhitzt. Bald nach dem Schmelzen des Hydrazons begann eine Gasentwicklung und Bildung einer festen, dunkelbraunen, nicht weiter untersuchten Masse. Nach kurzem Sieden wurde der Kolbeninhalt abdestilliert. Aus dem Destillat wurden durch Behandeln mit essigsaurer *p*-Nitro-phenylhydrazin-Lösung etwa 100 mg *p*-Nitro-phenylhydrazon des Methyl-äthyl-ketons erhalten. Schmp. und Schmp. einer Mischung mit der Verbindung aus käuflichem Methyl-äthyl-keton 127°.

2.) Reaktion des Diacetyl-monosemicarbazons mit verd. Natronlauge: 6.9 g des Semicarbazons<sup>23)</sup> wurden mit 60 ccm verd. Natronlauge am absteigenden Kühler erwärmt. Es wurde wie oben aufgearbeitet und eine ebenso geringe Menge desselben *p*-Nitro-phenylhydrazons vom Schmp. 128°<sup>24)</sup> erhalten. Aus dem Kolbenrückstand krystallisierte nach Erkalten und Ansäuern das 5.6-Dimethyl-3-oxy-1.2.4-triazin (IV), dessen Darstellung aus dem gleichen Ausgangsmaterial H. Biltz<sup>25)</sup> vergeblich versucht hatte, in zu Drusen vereinigten kleinen Prismen. Es wurde nach Kochen mit Aktivkohle und Umkrystallisieren aus Wasser oder starker Essigsäure farblos erhalten. Das Triazin krystallisierte außerordentlich langsam (vollständige Abscheidung erst nach Wochen). Der Schmp. (222—223° unter Zers., Sintern ab 210°) lag bei schnellem Erhitzen beträchtlich höher. Zur Analyse wurde ein bei 100° 2 Stdn. getrocknetes Präparat verwendet.

(C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>ON<sub>3</sub> (125.1) Ber. C 47.65 H 5.79 N 33.54 Gef. C 47.99 H 5.64 N 33.58.

Kaliumpermanganatlösung wurde in der Kälte in schwefelsaurer Lösung entfärbt, in neutraler erfolgte Orangefärbung, in alkalischer Grünfärbung. Das Triazin verbrauchte bei der Titration mit *n*/<sub>20</sub>-Lauge nur etwa 1/4 der auf ein Mol berechneten Menge Alkali.

3.) Spaltung des Benzil-monohydrazons mit verd. Natronlauge: 4.1 g Hydrazon<sup>26)</sup> wurden mit 40 ccm verd. Natronlauge 7 1/2 Stdn. unter Rückfluß erhitzt, wobei allmählich Gelbfärbung unter Gasentwicklung eintrat. Nach dem Abkühlen wurde das in der Kälte erstarrte Öl mit Äther aufgenommen. Destillation i. Vak. ergab 2.6 g Desoxybenzoin (= 73% d. Th.) vom Schmp. 56°<sup>27)</sup>. Semicarbazon: Schmp. 148°<sup>28)</sup>. Die Spaltung gelang in methylalkohol. Lösung in kürzerer Zeit.

4.) Umwandlung des Glyoxylsäure-semicarbazons durch verd. Natronlauge: 5.3 g V wurden mit 50 ccm 2 *n* NaOH 6 Stdn. unter Rückfluß erhitzt, wobei Ammoniak entwich. Ohne das Sieden zu unterbrechen, wurde Kohlendioxyd bis zur völligen Entfernung von etwas Blausäure (2 Stdn.) durch die Lösung geleitet. Beim Abkühlen krystallisierte eine farblose Substanz in schönen Nadeln aus. Nach dem Absaugen wurde das Filtrat mit Schwefelsäure angesäuert. Dabei war deutlich Essigsäure am Geruch erkennbar. Ein Teil der wäßr. Lösung wurde abdestilliert. Im Destillat ließ sich nur Essigsäure durch die Jod-Lanthan-Reaktion<sup>29)</sup> nachweisen, Ameisensäure war nicht vorhanden (keine Entfärbung von Permanganat, keine Reduktion von Quecksilberchlorid, negative Schwefelsäure-Resorcin-Probe<sup>30)</sup>). Das Krystalliat, ein nicht näher untersuchtes Natriumsalz des 3.5-Dioxy-1.2.4-triazins (VI) wurde in heißem Wasser gelöst. Nach dem Fil-

<sup>21)</sup> Sämtliche Schmelzpunkte und Siedepunkte sind unkorrigiert. Die Analysen wurden als Halbmikrobestimmungen ausgeführt.

<sup>22)</sup> Dargest. nach O. Diels u. K. Pflaumer, B. 48, 226 [1915].

<sup>23)</sup> Dargest. nach O. Diels, B. 35 348 [1902], I. Vorschrift.

<sup>24)</sup> Denselben Schmp. fanden J. Böeseken u. P. E. Verkade, C. 1917, I, 851.

<sup>25)</sup> B. 41, 1880 [1908].

<sup>26)</sup> Dargest. nach Th. Curtius u. K. Thun, Journ. prakt. Chem. [2] 44, 176 [1891].

<sup>27)</sup> Th. Curtius u. K. Thun geben 55° (vergl. Fußn. 26), V. Meyer u. L. Oelkers 60° (B. 21, 1296 [1888]) an.

<sup>28)</sup> Den gleichen Schmp. fand M. Tiffenau, Ann. chim. [8] 10, 360 [1907].

<sup>29)</sup> D. Krüger u. E. Tschirch, B. 62, 2782 [1929].

<sup>30)</sup> F. Krauß u. H. Tampke, Chem. Ztg. 45, 521 [1921].

trieren und Ansäuern mit verd. Salzsäure (kongosauer) krystallisierte VI in farblosen rechteckigen Blättchen vom Schmp. 272°.

$C_3H_3O_2N_3$  (113.1) Ber. C 31.86 H 2.67 N 37.16 Gef. C 31.79 H 2.72 N 37.13.

Die alkal. Lösung von VI färbte sich in der Hitze mit einem Tropfen Kaliumpermanganat-Lösung grün<sup>31)</sup>, die neutrale orange, während in salzsaurer Lösung Entfärbung eintrat. Eisenchlorid gab keine Färbung. VI war schwer löslich in Alkohol und Aceton und ließ sich mit  $n/_{20}$  NaOH gegen Phenolphthalein als einbasische Säure titrieren.

102.0 mg verbr. 17.68 ccm  $n/_{20}$  NaOH; ber. 18.04 ccm.

Die Lauge war mit Benzoesäure p. A. eingestellt worden.

5.) Spaltung des Glyoxylsäure-semicarbazons durch Hydrazin-hydrat: Beim Erhitzen von 5.504 g V mit der vierfachen Menge Hydrazin-hydrat trat lebhaft Gasentwicklung ein. Nach deren Beendigung (2 Stdn.) wurde mit 50-proz. Schwefelsäure angesäuert (kleiner Überschuß) und noch 1 Stde. zur Vertreibung des Kohlendioxyds weitergekocht. Blausäure ließ sich auch nicht in Spuren feststellen. Die gebildete Essigsäure wurde nach dem Abdestillieren (mehrmalige Wiederholung der Destillation nach jedesmaligem Zusatz von dest. Wasser) mit 1 n KOH (Phenolphthalein) quantitativ bestimmt. Verbr. 34.41 ccm entspr. 2.066 g Essigsäure. Ausb. 82% d. Theorie. Das Destillat enthielt eine Spur einer reduzierenden Substanz, vielleicht Ameisensäure (schwache Trübung beim Kochen mit Quecksilberchlorid-Lösung, schwach positive Reaktion mit Resorcin-Schwefelsäure<sup>30)</sup>).

6.) Einwirkung von verd. Lauge auf Isatin- $\beta$ -hydrazon: 13.4 g Hydrazon<sup>32)</sup> wurden 2 Stdn. mit 100 ccm 2 n NaOH unter Rückfluß erhitzt (Rotfärbung). Durch Extraktion der alkal. Lösung mit Äther im Perforator wurden 1.5 g Oxindol gewonnen. Schmp. aus Wasser und Benzol 125—126°. Aus den dunkelbraunen alkal. Mutterlaugen fiel beim Ansäuern ein rötlicher amorpher Niederschlag. Beim Kochen mit Eisessig wurden aus diesem schön metallisch glänzende dunkelrote Nadeln des von W. Borsche und R. Meyer<sup>33)</sup> beschriebenen Azins des Isatins erhalten, die sich nur aus Pyridin umkrystallisieren ließen und oberhalb 270° allmählich zersetzten. Zur Analyse wurde ein bei 140° getrocknetes Präparat verwendet.

$C_{16}H_{16}N_4O_2$  (290.3) Ber. C 66.20 H 3.47 N 19.30 Gef. C 65.79 H 3.66 N 19.00.

7.) Verhalten des Oenanthol-hydrazons gegen Hydrazin-hydrat: 20 g Hydrazon (Sammlungspräparat) wurden mit 60 ccm Hydrazin-hydrat unter Rückfluß erhitzt. Nach 1—2 Stdn. schmolzen die unlöslichen Krystalle zu einer nicht mischbaren, spezifisch leichteren Flüssigkeit zusammen. Nach 50 Stdn. wurde der Inhalt mit einer wirksamen Vigreux-Kolonne fraktioniert. Das Thermometer stieg sofort auf 117° (Sdp. des Hydrazin-hydrazons;  $n$ -Heptan siedet bei 98—99°). Eine geringe Menge eines auf dem übergegangenen Hydrazin-hydrat schwimmenden Öls löste sich vollständig in konz. Schwefelsäure. Dabei war am Geruch Oenanthol erkenntlich. Der Kolbenrückstand ergab beim Umkrystallisieren aus Alkohol nur Ausgangsmaterial, allerdings mit einem recht unscharfen, etwas höheren Schmp. 148—155°<sup>33)</sup>. Vielleicht lag ein Gemisch der beiden Stereoisomeren vor.

$C_7H_{16}N_2$  (128.2) Ber. C 65.57 H 12.58 N 21.85

Gef. C 65.74, 65.71 H 12.55, 12.58 N 21.89.

8.) Einwirkung von verd. alkohol. Lauge auf Benzil-dihydrazon: Das Dihydrazon wurde abweichend von Th. Curtius u. K. Thun<sup>34)</sup> durch Erhitzen von Benzil mit überschüss. Hydrazin-hydrat unter Rückfluß (3 Stdn.) gewonnen. Seidenweiche Nadeln aus Methanol vom Schmp. 153° unter Zersetzung<sup>34)</sup>.

<sup>31)</sup> Die alkal. Lösung von V entfärbt Kaliumpermanganat-Lösung in der Kälte sofort.

<sup>32)</sup> Dargest. nach W. Borsche u. R. Meyer, B. 54, 2844 [1921].

<sup>33)</sup> A. Darapsky, Journ. prakt. Chem. [2] 97, 214 [1918], gibt einmal 133—136°, das andere Mal 132°, Simonet (zit. von Darapsky) 136° an.

<sup>34)</sup> Th. Curtius u. K. Thun geben 147° an (Journ. prakt. Chem. [2] 44, 183 [1891]).

1.8 g Dihydrizon wurden 40 Stdn. mit 50 ccm etwa 4 n methylalkohol. Kalilauge gekocht, wobei allmähliche Gelbfärbung eintrat. Beim Abkühlen krystallisierte 1.2-Diphenyl-äthan (Schmp. 52°) in fast theoret. Ausbeute.

$C_{14}H_{14}$  (182.3) Ber. C 92.26 H 7.74 Gef. C 92.17 H 7.58.

Daneben wurde eine sehr kleine Menge Desoxybenzoin-ketazin erhalten (nicht umkrystallisiert gelbe Nadeln vom Schmp. 160—161°).

9.) Verhalten des Benzaldehyd-hydrazons gegen Hydrazin-hydrat: 20 g Benzaldehyd wurden mit 20 ccm Hydrazin-hydrat 50 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Ausäthern, Waschen mit Wasser und Trocknen mit Kaliumhydroxyd fraktionierte man über eine kleine Widmer-Spirale. Die von 90 bis 130° übergegangene Fraktion wurde zunächst mit verd. Salpetersäure durchgeschüttelt und dann erschöpfend mit konz. Schwefelsäure behandelt. Nach Waschen mit Wasser und Trocknen mit Calciumchlorid blieben 4.7 g (27% d. Th.) Toluol, das vollständig bei 109—110° übergang;  $n_D^{20} = 1.4930$ .

10.) Einwirkung von Hydrazin-hydrat auf o-Nitro-benzaldehyd-hydraton: 11.8 g Hydraton<sup>35</sup> wurden mit 20 g Hydrazin-hydrat unter Rückfluß erhitzt. Es trat alsbald heftige Stickstoff- und mäßige Ammoniakentwicklung ein. Nach  $\frac{1}{2}$  Sde. war deutliche Farbaufhellung eingetreten; Geruch nach o-Nitro-toluol. Nach dem Abkühlen und nach Zusatz von Äther wurden durch Ausschütteln mit verd. Säure und Lauge alkalische, saure und neutrale Reaktionsprodukte getrennt. Erstere waren nur in unbedeutender Menge entstanden. Der neutrale Ätherrückstand begann bei 217—218° in blaßgelblichen Tropfen von charakteristischem Geruch überzugehen;  $n_D^{20} = 1.5471$ . Schon bald nach Beginn der Destillation entwickelten sich im Kolben weiße Dämpfe, und plötzlich trat unter Feuererscheinung völlige Verkohlung ein. Das überdestillierte o-Nitro-toluol wurde durch Reduktion mit Zinn und Salzsäure und anschließende Acetylierung als 5-Chlor-2-acetamino-toluol (Schmp. 140°) identifiziert.

Aus den Säureauszügen wurden bei Zugabe von Alkali 1.3 g 2,2'-Diamino-benzaldazin gewonnen (Schmp. 244° aus Alkohol oder besser Eisessig<sup>36</sup>).

$C_{14}H_{14}N_4$  (238.3) Ber. C 70.56 H 5.92 N 23.52 Gef. C 70.59 H 5.90 N 23.72.

11.) Spaltung des Diacetyl-dihydrazons mit verd. Lauge: 10.8 g Dihydraton<sup>37</sup> wurden mit 100 g etwa 10-proz. Natronlauge unter Rückfluß erhitzt. Nach 70 Stdn. erfolgte beim Abkühlen keine Abscheidung von unverändertem Ausgangsmaterial mehr. Nach Ausäthern wurde destilliert; das entstandene Methyl-äthyl-ketazin ging als wasserhelle, charakteristisch riechende Flüssigkeit vom Sdp. 167—172° über. Ausb. 3.3 g = 50% d. Theorie;  $n_D^{20} = 1.4554$ <sup>38</sup>). Das Ketazin läßt sich leicht aus wäbr. Lösung durch Zusatz von Kaliumhydroxyd abscheiden.

12.) Einwirkung von Hydrazin-hydrat auf Glyoxal: Zu 17.4 g Glyoxal (polymer) ließ man durch den Rückflußkühler allmählich 60 g Hydrazin-hydrat fließen. Nach Beendigung der heftigen Reaktion wurde noch 4 Stdn. bis zum Nachlassen der Gasentwicklung (Ammoniak und Stickstoff) erwärmt und anschließend über eine Widmer-Spirale fraktioniert. Nur das Destillat unterhalb 100° fand Weiterverwendung. Nach Ausäthern, Trocknen mit Calciumchlorid (nicht mit Kaliumhydroxyd!) und Redestillation wurde eine kleine Menge Acetaldazin mit dem Sdp. 95—96° erhalten. Das Produkt stimmte im Sdp., Brechungsindex ( $n_D^{20} = 1.4440$ ) und Geruch (Azingeruch mit pyridinartiger Note) völlig mit einem nach Th. Curtius und E. Zinkeisen<sup>39</sup>) aus Acetaldehyd hergestellten Vergleichspräparat überein. Wie Glyoxal reagierte dessen Disemicarbazon.

13.) Spaltung des 1.1-Dimethyl-cyclohexandion-(3.5)-disemicarbazons (VII): 65 g VII<sup>40</sup>) wurden mit vollständig trockenem Natriumäthylat (dargestellt aus 30 g

<sup>35</sup>) Dargest. nach Th. Curtius u. A. Lublin, B. 33, 2463 [1900].

<sup>36</sup>) S. Gabriel u. E. Leupold (B. 31, 2187 [1898]) geben 244—245° an.

<sup>37</sup>) Dargest. nach Th. Curtius u. K. Thun, Journ. prakt. Chem. [2] 44, 174 [1891].

<sup>38</sup>) K. A. Taipalä u. P. W. Ussatschow geben 1.4551 an (C. 1931 I, 924).

<sup>39</sup>) Journ. prakt. Chem. [2] 58, 325 [1898].

<sup>40</sup>) Dargest. nach P. Haas, Journ. chem. Soc. London 89, 193 [1906].

Natrium und absol. Alkohol) gut vermischt und in einem Kolben im Ölbad einige Zeit auf 235° erhitzt. Es entstand keine Spur Kohlenwasserstoff. Auch bei Anwendung von Natriumäthylat aus 95-proz. Alkohol wurden keine besseren Ergebnisse erzielt. Dagegen gelang die Darstellung des 1.1-Dimethyl-cyclohexans bei der Zersetzung von VII mit Kaliumhydroxyd durch kräftiges Erhitzen im Kupferkolben. Aus 212 g VII wurden 33.7 g (erschöpfend mit konz. Schwefelsäure behandelter und über Natrium redestillierter) Kohlenwasserstoff erhalten. Ausb. 36% d. Theorie; Sdp. 118.5–118.7°;  $n_D^{20} = 1.4290$ ;  $d_4^{20} = 0.78085$ ; Mol.-Refr. ber. 36.94, gef. 37.05.

14.) Spaltungsversuche mit 3-Methyl-pyrazolon-(5): Nach 17-stdg. Erhitzen des Pyrazolons (5 g) mit 25 ccm 33-proz. Natronlauge entstanden nur Spuren eines nach Buttersäure (und Essigsäure?) riechenden Öls. Durch Kochen von 5 g Pyrazolon mit 10 g Hydrazin-hydrat wurde nach 21 Stdn. keine Buttersäure erhalten.

15.) Darstellung des Natriumsalzes des Benzaldehyd-hydrazons: a) 9.00 g Hydrazon<sup>41)</sup> wurden nach Lösen in 40 g absol. Benzol<sup>42)</sup> mit 3.00 g (1 Mol.) frisch gepulvertem Natriumamid versetzt. Es begann alsbald Ammoniakentwicklung, und die Lösung färbte sich unter mäßiger Selbsterwärmung gelbröt. Die Reaktion wurde schließlich durch äußere Erwärmung zu Ende geführt. Reichliche Abscheidung der gelben Verbindung VIII.

b) Zu 5.09 g Hydrazon in 10 ccm absol. Benzol wurden 0.97 g feine Natrium-Späne (1 Mol.) gegeben. Bereits bei Zimmertemperatur begann unter Selbsterwärmung eine Gasentwicklung (Geruch nach Ammoniak). Durch Erwärmen im Wasserbad auf 40–50° und Rühren unter Quecksilberverschluß wurde die Reaktion beschleunigt. Bei dem Versuch, die ausgeschiedene Verbindung VIII abzusaugen, trat plötzlich Entflammung ein.

16.) Thermische Zersetzung von VIII: Die nach 15a dargestellte Suspension wurde in einem Kolben mit angeschlossenem Kühler unter Stickstoff mit ganz kleiner Flamme vorsichtig am oberen Rand örtlich überhitzt. Dabei erfolgte plötzlich an dieser Stelle örtlich begrenzte Verkohlung unter kurzem harmlosen Aufgähnen (in benzolischer Lösung!) und Ausstoßung eines weißen Rauches. In der gleichen Weise wurde die Reaktion langsam durch den ganzen Kolbeninhalt weitergeleitet. Der Rauch entwich fast völlig unkondensiert durch den Kühler. Er besaß intensiven, etwas an Diphenylmethan erinnernden Geruch. Der Kolbeninhalt wurde mit Wasser versetzt und die abgetrennte Benzolschicht nach dem Trocknen destilliert. Trotz mehrmaliger Wiederholung des Versuchs gelang es nicht, einwandfrei Diphenylmethan zu isolieren, obwohl die hochsiedenden Teile einen daran erinnernden Geruch besaßen.

17.) Benzal-äthyl-hydrazin aus VIII: Die nach 15a hergestellte Suspension wurde mit 11.7 g Äthyljodid bis zur völligen Entfärbung gekocht. Nach Zugabe von Wasser trennte man die Benzol-Lösung ab und trocknete mit Kaliumhydroxyd. Beim Eindunsten krystallisierte etwas Benzaldazin. Bei der Destillation der Mutterlauge unter 32 Torr wurde von 149 bis 155° eine blaßgelbe Flüssigkeit von nicht unangenehmem, aromatischem Geruch aufgefangen. Das rohe Benzal-äthyl-hydrazin blieb zur Entfernung von nicht umgesetztem Benzaldehyd-hydrazon über Nacht mit etwas Benzaldehyd stehen. Die Redestillation ergab ein bei 140–142°/18 Torr übergehendes fast farbloses, im Kühler teilweise erstarrendes Öl. Schmp. etwa 18–20°<sup>43)</sup>.

$C_9H_{12}N_2$  (148.2) Ber. C 72.93 H 8.16 N 18.91 Gef. C 72.80 H 8.15 N 18.66.

<sup>41)</sup> Dargest. nach Th. Curtius u. H. Franzen, B. 35, 3236 [1902].

<sup>42)</sup> Ohne Verdünnungsmittel erfolgt Explosion!

<sup>43)</sup> Die Angabe von C. Harries u. T. Haga, B. 31, 62 [1898], nach der Benzal-methyl-hydrazin bei 179° schmilzt, bedarf wohl der Überprüfung. Sie widerspricht der Regel von A. Franchimont, nach der Einführung der Methylgruppe in die Amidgruppe den Schmp. senkt. Schmp. des Benzal-hydrazins: gegen 16° (Th. Curtius u. L. Pflug, Journ. prakt. Chem. [2] 44, 537 [1891]; 13–14° (G. Lock u. K. Stach, B. 76, 1252 [1943]).



Beim Erwärmen mit verd. Schwefelsäure wurde Benzaldehyd und Äthyl-hydrazin-sulfat (aus Alkohol, Schmp. 125—125.5°<sup>44</sup>)) erhalten.

$C_2H_{10}O_4N_2S$  (158.2) Ber. C 15.19 H 6.37 N 17.71 Gef. C 15.07 H 6.28 N 17.97.

18.) Spaltung des Glyoxylsäure-semicarbazons mit Piperidin: 10 g V wurden mit 100 ccm Piperidin 7½ Stdn. im Ölbad (140—150°) erhitzt. Beim Aufarbeiten erschienen nach Entfernen des überschüss. Piperidins i. Vak. gegen Ende der Destillation im Kühler und in der Vorlage zahlreiche Krystalle von Piperidincarbonat. Der Destillationsrückstand besaß Sirupkonsistenz und löste sich in verd. Schwefelsäure. Mit Chloroform wurde aus der sauren Lösung ein Auszug hergestellt, dessen teilweise krystallisierender Rückstand sich als Piperidin-*N*-carbonamid erwies (Schmp. aus Benzol 105°; leicht löslich in Alkohol, Chloroform, Wasser und Aceton, ziemlich schwer in Petroläther; beim Kochen mit konz. Alkalilauge Geruch nach Piperidin). Die Mutterlaugen wurden in einem kleinen Kölbchen fraktioniert. Von 225 bis 228° ging eine wasserklare Fraktion von *N*-Acetyl-piperidin<sup>45</sup>) über. Beim Erwärmen mit konz. Kalilauge spaltete sich Piperidin ab (Geruch), mit 50-proz. Schwefelsäure Essigsäure (Geruch, Jod-Lanthan-Reaktion<sup>46</sup>)).

Bei 27-stdg. Kochen von 10 g V in 50 ccm Pyridin löste sich das Semicarbazon nicht. Bei der Aufarbeitung wurde nur unverändertes Ausgangsmaterial erhalten.

## 76. Alfred Dornow und Heinrich Machens: Über einige Analoga des Heterovitamins B<sub>1</sub>.

[Aus dem Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule Hannover.]

(Eingegangen am 17. Mai 1947.)

Ersetzt man die Thiazol-Komponente des Vitamins B<sub>1</sub> durch 2-Methyl-3-[ $\alpha$ -oxy-äthyl]-pyridin bzw. 3-[ $\alpha$ -Oxy-äthyl]-pyridin, so werden im Taubentest wirksame „Heterovitamine B<sub>1</sub>“ erhalten. Es wurden nunmehr 3-Acetyl-pyridine und zwar 3-Acetyl-pyridin selbst, 2-Methyl-3-acetyl-pyridin und 6-Methyl-3-acetyl-pyridin mit der Pyrimidin-Komponente des Vitamins B<sub>1</sub> gekuppelt, wobei Verbindungen mit schwächerer Wirkung entstanden. Das 2,4,6-Trimethyl-3-acetyl-pyridin, für das eine einfache Synthese angegeben wird, und das 2,6-Dimethyl-3-acetyl-pyridin bilden keine entsprechenden Pyridiniumsalze. Physiologisch unwirksam ist die Verbindung, die 6-Methyl-3-[ $\alpha$ -oxy-äthyl]-pyridin an Stelle des 4-Methyl-5-[ $\beta$ -oxy-äthyl]-thiazols des Aneurins enthält.

Vor einiger Zeit konnte gezeigt werden, daß bei Ersatz der Thiazol-Komponente des Aneurins durch ein ähnlich gebautes Pyridin-Derivat die Antiberiberiwirkung<sup>1)</sup>, wenn

<sup>44</sup>) E. Zerner, Monatsh. Chem. **84**, 1628 [1913] gibt 110—120°, nach Sintern bei 105° an.

<sup>45</sup>) Sdp. nach O. Wallach 226—227° (A. **214**, 238 [1882]).

<sup>1)</sup> Die physiologischen Untersuchungen auch der in dieser Arbeit beschriebenen Produkte sind von der I.G., Werk Elberfeld, durchgeführt worden, wofür wir herzlichst danken.

Bei Untersuchung der früher von uns dargestellten Heterovitamine B<sub>1</sub> (s. Fußn. 2 u. 3) erzielte W. Schöpfer in der Wirkung auf Mikroorganismen ähnliche Ergebnisse wie die I.G. Vergl. Arch. Sci. physiques natur. [5] **28**, 146; C. R. Séances Soc. Physique Hist. natur. Genève **58**, 64—67 [1941]. F. C. Schmelkes u. R. R. Joiner, die gleichfalls unabhängig von uns das Heterovitamin (mit 2-Methyl-3-oxyäthyl-pyridin als Komponente) auf anderem Wege herstellten, verzeichneten bei der physiologischen Auswertung an Ratten ebenfalls die Wirksamkeit (Science [New York] NS **90** [1939] u. Journ. Amer. chem. Soc. **61**, 2562 [1939]). E. Abderhalden u. R. Abderhalden fanden dagegen mit unseren Heterovitaminen (s. Fußn. 2 u. 3) im Rattenwachstumsversuch keine Wirkung im Sinne des Vitamins B<sub>1</sub> (Pflügers Arch. Ges. Physiol. Menschen u. Tiere **244**, 142 [1940]).