

Modelluntersuchungen zum Mechanismus der Osazonreaktion, II¹⁾

Ingolf Dyong * und H. Peter Bertram

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

Eingegangen am 10. April 1973

2,3-Dihydroxy-3-phenyl- (**1**) und 2-Hydroxy-3-phenylpropanal (**13a**) verhalten sich völlig verschieden gegenüber Hydrazin-Derivaten. Während **1** nur zum Phenylhydrazone **2a** und nur schwer zum α,β -Bis(methylphenylhydrazono)propiophenon (**6**) reagiert, bildet **13a** sehr leicht die entsprechenden Osazone **15a – c**. Diese unterschiedlichen Reaktivitäten werden auf der Basis der mechanistischen Vorstellungen von *Weygand* gedeutet.

Model Investigations on the Mechanism of the Osazone Reaction, II¹⁾

2,3-Dihydroxy-3-phenyl- (**1**) and 2-hydroxy-3-phenylpropanal (**13a**) behave completely different against derivatives of hydrazine. Whilst **1** yields only the phenylhydrazone **2a** and difficultly the α,β -bis(methylphenylhydrazono)propiophenone (**6**), **13a** reacts very easily to the corresponding osazones **15a – c**. It is tried to discuss these different reactivities on the basis of *Weygand's* mechanism.

In der vorhergehenden Mitteilung¹⁾ haben wir Benzoin als Modellsubstrat zu Untersuchungen über den Mechanismus der Osazonreaktion eingesetzt. Die Isolierung von Benzil-monophenylhydrazone und dessen Reaktion zum Benzoin-osazon haben gezeigt, daß die Amadori-Umlagerung (die Schlüsselreaktion bei der Osazonbildung) hier nicht über ein Aminal verläuft und daß eine intramolekulare Oxidoreduktion (Anilin-Eliminierung) erfolgt. Da andererseits in einer früheren Arbeit bewiesen wurde²⁾, daß nur die 3,4,5,6-Tetra-*O*-benzoyl-1-desoxo-1,1-bis(4-methylanilino)-*α*-D-glucose und nicht die entsprechende Schiffscche Base zur Tetra-*O*-benzoyl-1-desoxy-1-(4-methylanilino)-*κ*-fructose umlagert, besteht die Möglichkeit, daß der Mechanismus der Amadori-Umlagerung und damit der Osazonbildung von der jeweils eingesetzten α -Hydroxycarbonyl-Verbindung abhängig ist.

Wir haben daher zwei weitere Verbindungen in die Untersuchungen einbezogen: 2,3-Dihydroxy-3-phenylpropanal (**1**) und 2-Hydroxy-3-phenylpropanal (**13a**). Bei **1** interessierte, ob ein gemischtes Aminal [z. B. 1-Desoxo-2,3-dihydroxy-1-(4-methylanilino)-3-phenyl-1-(phenylhydrazino)propanal] analog der 4,6-*O*-Benzyliden-1-desoxo-1-(4-methylanilino)-1-(phenylhydrazino)-D-glucose^{1,3)} zum 3-Desoxy-oson-phenylhydrazen umlagert, während bei **13a** das Problem im Vordergrund stand, durch Amadori-Umlagerung eines gemischten Aminals ein Amadori-Produkt mit Phenyl-

¹⁾ I. Mitteil.: I. Dyong und H. P. Bertram, Chem. Ber. **106**, 1743 (1973).

²⁾ F. Micheel und I. Dyong, Liebigs Ann. Chem. **658**, 120 (1962).

³⁾ F. Micheel, S. Degener und I. Dyong, Liebigs Ann. Chem. **701**, 233 (1967).

hydrazin als Aglykon zu erhalten. Eine Verbindung dieses Typs wird seit den grundlegenden Untersuchungen *Weygands*⁴⁾ als entscheidend für den Mechanismus der Osazonbildung angesehen.

Entgegen den Angaben von *Smith* und *Anderson*⁵⁾ zeigte sich die von *Fischer* und *Hoffa*⁶⁾ entwickelte Darstellung von **1** (in modifizierter Form) als durchaus reproduzierbar. Zwar ist seit 1951 bekannt, daß **1** in wässriger Lösung monomer, in kristalliner Form dimer sowie in organischen Lösungsmitteln ebenfalls weitgehend dimer vorliegt, aber trotz verschiedener Untersuchungen ist es nicht gelungen^{5,7)}, die Struktur des Dimeren von **1** aufzuklären⁸⁾.

Reaktion von 2,3-Dihydroxy-3-phenylpropanal (1) mit Hydrazin-Derivaten

Bei der Reaktion von **1** mit Phenylhydrazin wurde bereits das Phenylhydrazon **2a** erhalten⁶⁾. Wir arbeiteten in wasserfreiem Äthanol unter nachgereinigtem Stickstoff. Schon nach 30 min schied sich **2a** als farbloses Kristallisat ab. Ohne Schutzgas und in wasserhaltigen Lösungsmitteln entstanden stets gelbe Produkte, für die Hinweise erhalten wurden, daß es sich um Azo-Tautomere bzw. um Hydroperoxyazo-Verbindungen handelt⁹⁾.

Trotz zahlreicher Versuche unter verschiedensten Reaktionsbedingungen war es nicht möglich, aus **1** oder **2a** das gesuchte Osazon **3** darzustellen. Dieses überrascht, da das Phenylosazon des Glycerinaldehyds schon lange bekannt und leicht darstellbar ist¹⁰⁾. Spektroskopische Untersuchungen lassen keinen Zweifel an der Hydrazon-Struktur von **2a**. Neben den Banden assoziierter OH-Gruppen bei 3430 und 3260 cm⁻¹ (entsprechend zwei Ester-Carbonylbanden bei 1730 und 1745 cm⁻¹ im IR-Spektrum des 2,3-Diacetoxy-3-phenylpropanal-phenylhydrazons (**2b**)) findet man eine charakteristische C=N-Absorption bei 1605 cm⁻¹. Ebenso charakteristisch für Hydrazone ist im UV-Spektrum von **2a** ein Maximum bei 280 nm ($\epsilon = 5700$). Das Massenspektrum von **2a** zeigt neben dem Molekülpeak ($m/e = 256$) das Basisfragment $m/e = 93$, das wahrscheinlich durch McLafferty-Umlagerung entstanden ist. NMR-Spektroskopisch findet man bei 60 MHz in DMSO-D₆ das NH-Proton bei $\tau = 0.55$, zwei OH-Dubletts bei $\tau = 4.69$ und 4.92, das Doppeldoublett von 3-H bei 5.33 und ein Doppeltriplett bei 5.80 (2-H). Das 1-H-Signal wird von den Signalen der aromatischen Protonen im Bereich von $\tau = 2.45 - 3.50$ überdeckt. Außerdem bildet **2a** ein Formazan **4**¹¹⁾.

Aus den spektroskopischen Untersuchungen folgt also, daß das Ausbleiben der Osazon-Reaktion nicht auf eine ungewöhnliche Struktur des Hydrazons **2a** zurückzuführen ist. Während *Wolfson*¹²⁾ sowie *Simon* und *Moldenhauer*¹³⁾ bei peracetylier-

⁴⁾ F. Weygand, Ber. Deut. Chem. Ges. **73**, 1284 (1940).

⁵⁾ L. I. Smith und R. H. Anderson, J. Org. Chem. **16**, 963 (1951).

⁶⁾ E. Fischer und E. Hoffa, Ber. Deut. Chem. Ges. **31**, 1989 (1898).

⁷⁾ L. I. Smith und R. H. Anderson, J. Org. Chem. **16**, 972 (1951).

⁸⁾ Über den Nachweis, daß **1** zum 2-(α,β -Dihydroxyphenäthyl)-4,5-dihydroxy-6-phenyl-1,3-dioxan dimerisiert, wird in einer kurzen Mitteilung gesondert berichtet: J. Dyong und H. P. Bertram, Chem. Ber. **106**, 2749 (1973).

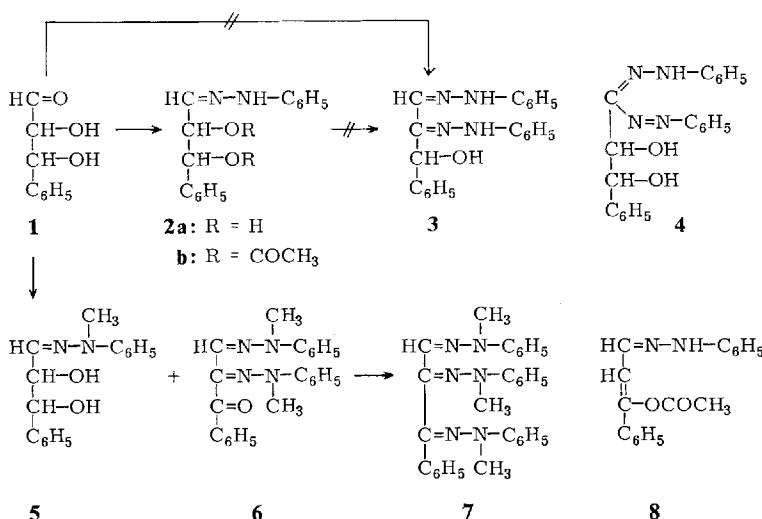
⁹⁾ J. Dyong, Z. Naturforsch. B **23**, 750 (1968).

¹⁰⁾ E. Fischer und J. Tafel, Ber. Deut. Chem. Ges. **20**, 1089 (1887).

¹¹⁾ L. Mester, Advan. Carbohyd. Chem. **13**, 105 (1958).

¹²⁾ M. L. Wolfson, G. Fraenkel, D. R. Lineback und F. Konitzky jr., J. Org. Chem. **29**, 457 (1964).

¹³⁾ H. Simon und W. Moldenhauer, Chem. Ber. **101**, 2124 (1968).



ten Kohlenhydrat-phenylhydrazonen in Methylchlorid mit wenig Pyridin Essigsäure-Eliminierung unter Bildung von Enazo-Verbindungen fanden, reagierte **2b** unter Abspaltung von Essigsäure zum 3-Acetoxy-3-phenyl-2-propenal-phenylhydrazone (**8**). Der Strukturbeweis wurde NMR-spektroskopisch geführt (100 MHz, DMSO-D₆): bei $\tau = 1.53$ und 3.47 findet man die Doublets von 1-H und 2-H, deren große Kopplungskonstante ($J_{1,2} = 13.5$ Hz) charakteristisch ist für ein C=CH—CH=—Strukturelement und eine allylische Kopplung (0.5 – 2 Hz) ausschließt¹⁴⁾. Die Bildung des ungesättigten Hydrazons **8** ist wahrscheinlich auf die Konjugation mit dem aromatischen Ring zurückzuführen.

Abweichend vom Verhalten gegenüber Phenylhydrazin reagierte **1** unter Osazon-Bildungsbedingungen mit überschüssigem *N*-Methyl-*N*-phenylhydrazin zu einem Gemisch des Hydrazons **5** und des Ketoosazons **6**, das mit weiterem *N*-Methyl-*N*-phenylhydrazin zum Alkazon **7** umgesetzt werden kann¹⁵⁾. Auch die Struktur von **6** wurde durch spektroskopische Untersuchungen aufgeklärt (s. exp. Teil).

Reaktion von 2-Hydroxy-3-phenylpropanal (13a) mit Hydrazin-Derivaten

Die schon lange bekannte Synthese von **13a** aus Hydrozimaldehyd bzw. seinem 2-Brom-Derivat¹⁶⁾ stößt nach unseren Erfahrungen auf große Schwierigkeiten. Es wurde daher eine neue Synthese entwickelt. Phenylacetaldehyd (**9**) wurde in Gegenwart geringer Mengen Triäthylamin mit Cyanwasserstoff zum Cyanhydrin **10** umgesetzt, ohne daß die schon von *Stobbe* und *Lippold*¹⁷⁾ beobachtete Trimerisierung zum 2,4,6-Tribenzyl-1,3,5-trioxan eintrat. Bei Versuchen zur Reduktion von **10** zu

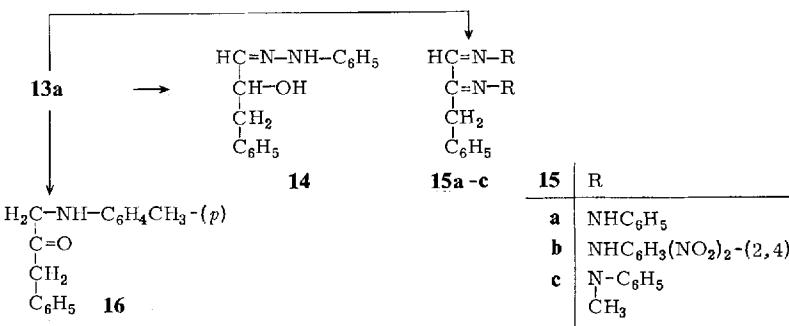
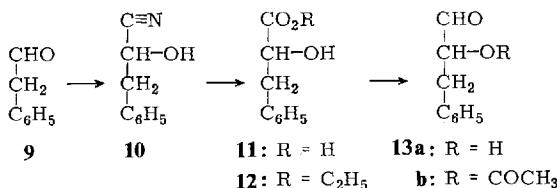
¹⁴⁾ *D. H. Williams* und *J. Fleming*, Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie, 2. Aufl., S. 131, Thieme, Stuttgart 1971.

¹⁵⁾ *D. L. Chapman*, *W. J. Welstead jr.*, *T. J. Murphy* und *R. W. King*, J. Amer. Chem. Soc. **89**, 7005 (1967).

¹⁶⁾ *S. Danilow* und *E. Venus-Danilowa*, Ber. Deut. Chem. Ges. **63**, 2765 (1930).

¹⁷⁾ *H. Stobbe* und *A. Lippold*, J. Prakt. Chem. [2] **90**, 280 (1914).

13a versagten zahlreiche in der Literatur beschriebene Verfahren. 2-Hydroxy-3-phenyl-propionsäure (**11**) (durch Verseifung von **10**) wurde daher durch azeotrope Veresterung in den Äthylester **12** übergeführt, der nach *Zakharkin*¹⁸⁾ in Tetrahydrofuran bei -60°C durch inverse Zugabe von Natriumaluminiumhydrid zum gesuchten Aldehyd **13a** reduziert wurde. Im IR-Spektrum von **13a** findet man die C=O-Absorption gesättigter aliphatischer Aldehyde bei 1722 cm^{-1} und nach Acetylierung zu **13b** eine zusätzliche Ester-Carbonylbande bei 1745 cm^{-1} .



Die Reaktion von **13a** mit Phenylhydrazin unter Osazon-Bildungsbedingungen führte in schneller Reaktion zum Phenylosazon **15a**¹⁶⁾. Nur unter vorsichtigen Bedingungen (Raumtemperatur, kein Säurezusatz) konnte die Reaktion auf der Stufe des Phenylhydrazons **14** unterbrochen werden. Mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin und *N*-Methyl-*N*-phenylhydrazin bildeten sich selbst unter mildesten Bedingungen stets die Osazone **15b** und **c**.

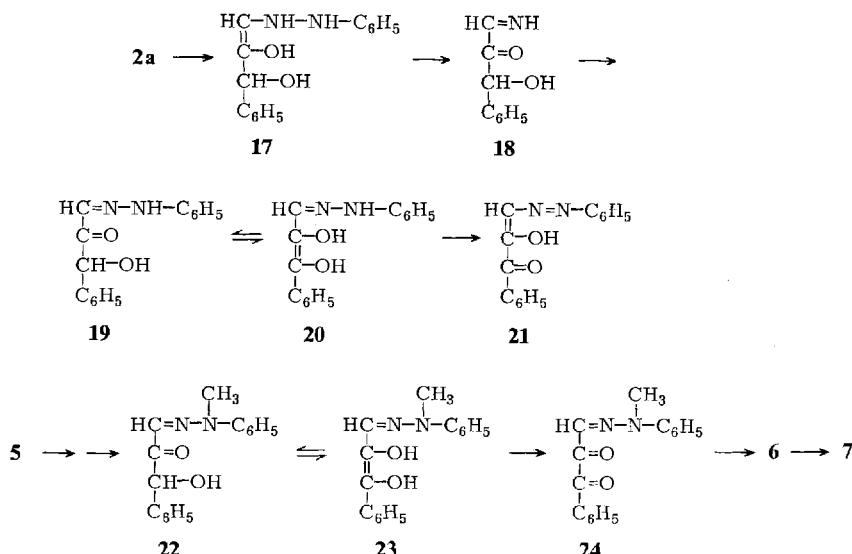
Versuche, **1** und **13a** zu Aminalen umzusetzen, um hieraus evtl. Amadori-Produkte mit Phenylhydrazin als Aglykon zu erhalten, verliefen negativ. Lediglich bei der Reaktion von **13a** mit *p*-Toluidin in Gegenwart wasserfreier Oxalsäure wurden spektroskopische Hinweise für das Amadori-Produkt **16** erhalten.

Mit diesen Ergebnissen stellt sich die Frage, worauf die signifikanten Unterschiede von **1** und **13a** gegenüber verschiedenen Hydrazin-Derivaten unter Osazon-Bildungsbedingungen zurückzuführen sind. Die Tatsache, daß 2-Hydroxypropanal¹⁹, Glycerinaldehyd¹⁰, 2-Hydroxy-3-phenylpropanal (**13a**) sowie das Methylphenylhydrazon **5** des 2,3-Dihydroxy-3-phenylpropanals (**1**) zu Osazonen bzw. zu einem Alkazon reagieren, während bei **1** selbst sowie seinem Phenylhydrazon **2a** diese Reaktion

¹⁸⁾ L. I. Zakharkin, V. V. Gavrilenko, D. N. Maslin und I. M. Khorlina, Tetrahedron Lett. 1963, 2087.

¹⁹⁾ R. Dworzak und W. Proddinger, Monatsh. Chem. **50**, 470 (1929).

ausbleibt, legt die Vermutung nahe, daß in **2a** sowohl der Phenylrest und die OH-Gruppe am C-3 als auch das Proton am Stickstoff hindernd wirken, daß also mesomere und tautomere Effekte die Osazonbildung blockieren.



Diese unterschiedlichen Reaktionsverhältnisse sind nur verständlich, wenn man die mechanistischen Vorstellungen Weygands zu Grunde legt⁴⁾: das *N*-Methyl-*N*-phenylhydrazon **5** reagiert offenbar über sein En-aminol nach intramolekularer Oxidoreduktion zum α -Ketohydrazon **22** (Hinweise zur Bildung von Aminalen wurden nicht erhalten). Über das Gleichgewicht **22** \rightleftharpoons Endiol **23** kann Oxidation zum Diketon **24** und Reaktion zum Ketoosazon **6** bzw. Alkazon **7** erfolgen. Das intermediäre Auftreten von **22** wird durch den Nachweis von Benzil-monophenylhydrazon aus α -Anilinodesoxybenzoin und Phenylhydrazin unterstützt¹⁾. Bei **2a** ist eine analoge Reaktionsfolge über **17** und **18** zum Ketohydrazon **19** zu erwarten, obwohl die Bildung des Osazons **3** ausbleibt. Stattdessen kann **19** über das tautomere Endiol **20** zur konjugativ stabilisierten Enazo-Verbindung **21** oxidiert werden. Beim Methylphenylhydrazon **5** ist nach Oxidoreduktion eine Stabilisierung analog **21** nicht möglich. Entsprechende Überlegungen gelten für den 2-Hydroxyaldehyd **13a**. Hier kann sich wegen der fehlenden Hydroxylgruppe an C-3 ebenfalls kein stabilisiertes Hydrazon-Derivat bilden. Der Einfluß des aromatischen Systems an C-3 kommt nicht zur Geltung, und es erfolgt normale Reaktion zu den Osazonen **15a–c**. Daß die Stabilisierung durch den Phenylrest offenbar eine erhebliche Rolle spielt, ergibt sich auch aus der Eliminierungsreaktion von **2b** zum 3-Acetoxy-3-phenyl-2-propenal-phenylhydrazon (**8**), das im Vergleich zur tautomeren Enazo-Verbindung wegen der höheren Konjugation bevorzugt sein sollte. — Zum endgültigen Beweis der diskutierten Reaktionsfolgen mit **1** und **13a** suchen wir nach weiteren Zwischen- bzw. Endprodukten in den sehr komplexen Reaktionsgemischen.

Dem Landesamt für Forschung des Landes Nordrhein-Westfalen sowie dem Fonds der Chemischen Industrie sei für Mittel gedankt, die bei diesen Untersuchungen verwendet wurden.

Experimenteller Teil

Die Massenspektren wurden mit dem Spektrometer SM-1-B (Varian-MAT), die IR-Spektren mit den Spektrometern 157 und 257 (Perkin-Elmer), die UV-Spektren mit dem Spektralphotometer SP 800 (Leitz-Unicam) und die NMR-Spektren mit den Geräten Varian 56/60, Varian HA 100 und Perkin-Elmer T 60 aufgenommen. Die Schmelzpunkte (unkorrigiert) wurden mit einem Kofler-Heizmikroskop bestimmt.

2,3-Dihydroxy-3-phenylpropanal (1): In Abänderung der Vorschrift⁶⁾ wird die Reaktionsmischung, die bei der Oxidation von Zimtaldehyd-diäthylacetal mit Kaliumpermanganat anfällt, zunächst viermal mit Methylenchlorid ausgeschüttelt. Vor dem Abtrennen der organischen Phase wird jeweils filtriert. Anschließend wird noch dreimal mit Äther extrahiert. Die vereinigten organischen Auszüge werden getrocknet, i.Vak. eingeengt; der zurückbleibende Sirup wird durch Säulenchromatographie an Kieselgel <0.08 (Merck) aufgetrennt (Laufmittel Methylenchlorid/Methanol 40:1). *R*_F-Werte: Zimtaldehyd-diäthylacetal 0.79; 2,3-Dihydroxy-3-phenylpropanal-diäthylacetal 0.31. 2,3-Dihydroxy-3-phenylpropanal-diäthylacetal wird nach Lit.⁶⁾ mit verd. Schwefelsäure zu **1** verseift, Schmp. 119–125°C (Lit.⁵⁾ 118–125°C. C₉H₁₀O₃ (166.2) Mol.-Masse 328 (osmometr.); dimer

2,3-Dihydroxy-3-phenylpropanal-phenylhydrazon (2a): 500 mg krist. **1** (3.0 mmol) in 10 ml Äthanol werden unter nachgereinigtem Stickstoff mit 3 ml reinem Phenylhydrazin (30 mmol) und 3 ml Eisessig versetzt. Nach 24 h bei Raumtemp. werden die farblosen Kristalle abfiltriert, mit Äther gewaschen und unter Stickstoff aus wasserfreiem Äthanol umkristallisiert. Ausb. 500 mg (65%), Schmp. 167.5–168.5°C (Zers.) (Lit.⁶⁾ ca. 170°C).

IR (KBr): 3430 und 3260 (OH), 3320 (NH), 1605 cm⁻¹ (C=N). — UV (Äthanol): λ_{max} (log ε) = 203 (3.9), 280 nm (3.7). — ¹H-NMR (DMSO-D₆): τ = 5.80 (dt, *J* = 5.0 und 6.0 Hz, 2-H), 5.33 (dd, *J* = 4.5 und 6.0 Hz, 3-H), 4.92 (d, *J* = 5.0 Hz, 2-OH), 4.69 (d, *J* = 4.5 Hz, 3-OH), 3.50–2.45 (m, aromat. Protonen und 1-H), 0.55 (s, NH).

C₁₅H₁₆N₂O₂ (256.3) Ber. C 70.31 H 6.25 N 10.94

Gef. C 70.67 H 6.49 N 10.90 Mol.-Masse 256 (massenspektrometr.)

Umsetzung von **1** unter Osazon-Bildungsbedingungen

a) 600 mg **1** (3.6 mmol) in 10 ml Äthanol werden mit 1.8 ml Phenylhydrazin (18 mmol) und 2 ml Eisessig 30 min unter Rückfluß erhitzt. Nach Zugabe von Wasser bis zur Trübung wird 12 h bei 0°C stehengelassen. Die Substanz wird zweimal aus Äthanol/Wasser umkristallisiert. Ausb. 490 mg **2a** (53%). Schmp. 167–168°C (Lit.⁶⁾ ca. 170°C). — Die spektroskopischen Daten entsprechen denen von authent. **2a**.

b) 200 mg **1** (1.2 mmol) werden in 20 ml Methanol mit 700 mg Phenylhydrazin-hydrochlorid (4.9 mmol) und 850 mg Natriumacetat 1.5 h auf dem Dampfbad erhitzt. Dann wird mit Wasser bis zur Trübung versetzt und auf 0°C abgekühlt. Umkristallisieren aus Äther/Petroläther gab 230 mg **2a** (75%), Schmp. 167–169°C.

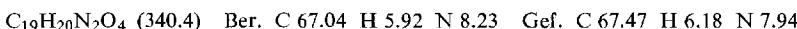
c) 500 mg **1** (3.0 mmol) werden in 15 ml Methanol mit 3 ml Phenylhydrazin (30 mmol) und 3 ml Eisessig 15 min unter Rückfluß erhitzt. Nach 24 h bei Raumtemp. und 2 d bei 0°C werden die abgeschiedenen Kristalle aus wasserfreiem Äthanol umkristallisiert. Ausb. 3.23 g *N*-Acetyl-*N'*-phenylhydrazin (72%, bezogen auf Phenylhydrazin), Schmp. 130–131°C (Lit.²⁰⁾ 129.5°C).

²⁰⁾ E. Fischer, Ber. Deut. Chem. Ges. **24**, 1993 (1878).

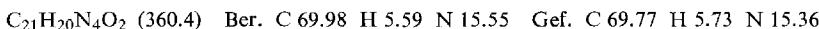
Umsetzung von 2a mit Phenylhydrazin: 100 mg **2a** (0.4 mmol) werden in 2 ml Methanol mit 0.5 ml Phenylhydrazin (5 mmol) und 0.5 ml Eisessig 15 min unter Rückfluß erhitzt. Nach 12 h bei Raumtemp. wird mit Wasser versetzt und der Niederschlag aus Methanol zu 30 mg **2a** (30%) umkristallisiert.

2,3-Diacetoxo-3-phenylpropanal-phenylhydrazone (2b): 200 mg **2a** (0.8 mmol) werden in 2 ml wasserfreiem Pyridin mit 1 ml Acetanhydrid wie üblich acetyliert. Die Substanz wird aus Äther/Petroläther umkristallisiert und ist nur bei 0°C haltbar. Ausb. 120 mg (44%), Schmp. 133–136°C (Zers.).

IR (KBr): 3310 (NH), 1745 und 1730 cm⁻¹ (C=O). — ¹H-NMR (DMSO-D₆): τ = 7.99 und 7.94 (2 s, CH₃), 4.30 (dd, J = 5.5 und 6.2 Hz, 2-H), 3.86 (d, J = 6.2 Hz, 3-H), 3.55–2.45 (m, aromat. Protonen und 1-H), – 0.06 (s, NH).

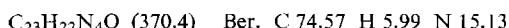


3-(α,β-Dihydroxyphenäthyl)-1,5-diphenylformazan (4): 55 mg **2a** (0.21 mmol) in 0.5 ml wasserfreiem Pyridin werden mit 0.5 ml wasserfreiem Äthanol versetzt. Dann werden bei ca. –10°C 0.23 ml Benzoldiazoniumchlorid-Lösung (aus 9.3 g Anilin in einer Lösung aus 25 ml Wasser und 25 ml konz. Salzsäure und 7.5 g Natriumnitrit in 15 ml Wasser; auf 100 ml aufgefüllt) zugegeben, nach 10 min wird in Eiswasser eingerührt und über Nacht auf 0°C gekühlt. Die roten Kristalle werden abfiltriert, getrocknet und aus n-Butanol umkristallisiert: 30 mg (39%), Schmp. 126–129°C (Zers.). — IR (KBr): 3450 (OH), 3370 cm⁻¹ (NH).



Umsetzung von 1 mit N-Methyl-N-phenylhydrazin: 300 mg **1** (1.8 mmol) werden in 10 ml wasserfreiem Äthanol mit 2 ml *N*-Methyl-*N*-phenylhydrazin (16.7 mmol) und 2 ml Eisessig 30 min unter Rückfluß erhitzt. Nach 24 h bei Raumtemp. wird mit Wasser versetzt und der Niederschlag in siedendem Methanol gelöst. Beim Abkühlen auf 0°C fällt α,β-Bis(methylphenylhydrazono)propiophenon (**6**) aus. Umkristallisieren aus wasserfreiem Methanol gab 30 mg (5%), Schmp. 165–168°C (Zers.).

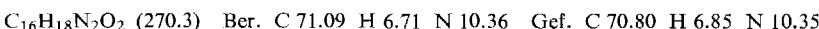
IR (KBr): 1660 cm⁻¹ (C=O). — ¹H-NMR (Dioxan-D₈): τ = 6.82 und 6.71 (2 s, CH₃), 3.40–1.90 (m, aromat. Protonen und β-H).



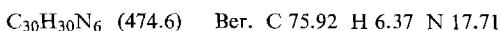
Gef. C 74.42 H 6.07 N 15.12 Mol.-Masse 370 (massenspektrometr.)

Nach Abtrennung von **6** wird das Filtrat mit Wasser versetzt und einige h auf 0°C gekühlt. Dabei kristallisiert 2,3-Dihydroxy-3-phenylpropanal-methylphenylhydrazone (**5**) aus, das abfiltriert, mit Äther/Petroläther (1:1) gewaschen und aus Äther/Petroläther umkristallisiert wird. Ausb. 180 mg (37%), Schmp. 104–105°C.

IR (KBr): 3340 cm⁻¹ (OH). — ¹H-NMR (DMSO-D₆): τ = 6.89 (s, CH₃), 5.74 (dt, J = 5.0 und 5.5 Hz, 2-H), 5.30 (dd, J = 4.3 und 5.5 Hz, 3-H), 4.95 (d, J = 5.0 Hz, 2-OH), 4.71 (d, J = 4.3 Hz, 3-OH), 3.26 (d, J = 5.5 Hz, 1-H), 3.18–2.45 (m, aromat. Protonen).



1-Phenyl-methylphenylpropazon (7)²¹⁾: 20 mg **6** (0.05 mmol) werden in 2 ml wasserfreiem Äthanol mit 0.25 ml *N*-Methyl-*N*-phenylhydrazin (2.1 mmol) und 0.5 ml Eisessig 4 h unter Rückfluß und Stickstoff als Schutzgas erhitzt. Nach Zugabe von Wasser bis zur Trübung wird 12 h bei 0°C stehengelassen und der gelbe Niederschlag aus Methanol umkristallisiert. Ausb. 10 mg (31%), Schmp. 224–225.5°C.



Gef. C 75.54 H 6.62 N 18.25 Mol.-Masse 474 (massenspektrometr.)

²¹⁾ Nomenklatur nach Chapman¹⁵⁾.

3-Acetoxy-3-phenyl-2-propenal-phenylhydrazone (8): 400 mg **2b** werden in 10 ml dest. Methylenchlorid und 5 ml wasserfreiem Pyridin gelöst. Nach 20 h bei Raumtemp. wird 2 h unter Rückfluß erhitzt, der Niederschlag abfiltriert und das Filtrat mit Petroläther bis zur Trübung versetzt. Nach 12 h bei 0°C werden die ausgefallenen Kristalle abfiltriert und aus Dimethylsulfoxid/Wasser umkristallisiert: 120 mg (36%), Schmp. 207–208.5°C.

IR (KBr): 3240 (NH), 1710 cm⁻¹ (C=O). — ¹H-NMR (100 MHz, DMSO-D₆): τ = 7.79 (s, CH₃), 3.47 (d, J = 13.5 Hz, 2-H), 3.30–2.10 (m, aromat. Protonen), 1.53 (d, J = 13.5 Hz, 1-H), 1.11 (s, NH).

C₁₇H₁₆N₂O₂ (280.3) Ber. C 72.84 H 5.75 N 9.99

Gef. C 72.56 H 5.59 N 9.86 Mol.-Masse 280 (massenspektrometr.)

2-Hydroxy-3-phenylpropionitril (10): 8.5 ml Phenylacetaldehyd (**9**) (0.07 mol) und 2.5 ml wasserfreie Blausäure (65 mmol) werden gemischt und mit 1 Tropfen Triäthylamin versetzt. Nach Abklingen der exothermen Reaktion wird noch 12 h bei Raumtemp. stehengelassen. Dabei erfolgt Kristallisation. Ausb. 7.2 g (72%), aus Benzol Schmp. 56–58°C (Lit.²² 57–58°C).

IR (KBr): 3340 (OH), 2260 cm⁻¹ (CN). — ¹H-NMR (CDCl₃): τ = 6.92 (d, J = 6.7 Hz, 2-H), 6.73 (d, J = 6.0 Hz, OH), 5.40 (dt, J = 6.0 und 6.7 Hz, 2-H), 2.67 (s, aromat. Protonen).

2-Hydroxy-3-phenylpropionsäure-äthylester (12): 3.33 g 2-Hydroxy-3-phenylpropionsäure (**11**) (durch Hydrolyse von **10** mit halbkonz. Salzsäure) werden mit 4 ml Äthanol, 5 ml Tetrachlorkohlenstoff und 1 ml Amberlite IR-120 (H[⊕]) 2 h am Wasserabscheider unter Rückfluß erhitzt. Nach Filtrieren und Einengen i.Vak. wird der Sirup in Äther aufgenommen und die Lösung zur Entfernung von nicht umgesetztem **11** mit NaHCO₃-Lösung und noch zweimal mit Wasser gewaschen. Nach Trocknen und Einengen wird i.Vak. destilliert. Ausb. 2.79 g (72%), Sdp. 140–145°C/12 Torr (Lit.²³ 156°C/20 Torr).

IR (NaCl): 3600 (OH), 1730 cm⁻¹ (C=O). — ¹H-NMR (CDCl₃): τ = 8.75 (t, J = 7.1 Hz, Ester-CH₃), 7.08 (s, OH), 7.25–6.62 (m, 3-H und 3-H'), 5.77 (q, J = 7.1 Hz, Ester-CH₂), 5.56 (dd, J = 3.5 und 8.0 Hz, 2-H), 2.18 (s, aromat. Protonen).

2-Hydroxy-3-phenylpropanal (13a): Zu einer Lösung von 7.2 g **12** (37 mmol) in 50 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran wird eine Lösung von 700 mg Natriumaluminiumhydrid (13 mmol) in 20 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran so getropft, daß die Temp. nicht über –50°C steigt. Dann wird noch 1 h bei dieser Temp. gerührt. Nach Zugabe von 120 ml gesätt. NaHSO₃-Lösung und 5 h Röhren bei 0°C wird die Additionsverbindung **13a**·NaHSO₃ abfiltriert und durch 5 stdg. Erhitzen mit 5 proz. Schwefelsäure zersetzt. Die Lösung wird mit Äther extrahiert, die äther. Lösung neutral gewaschen, getrocknet und i.Vak. cingeengt. Nebenprodukte werden durch Säulenchromatographie an Kieselgel <0.036–0.20 (Merck) (Methylenchlorid/Methanol 40:1) abgetrennt. Ausb. 1.2 g (22%), Schmp. 50–51°C (Lit.¹⁶ 51.5–52°C). — IR (KBr): 3430 (OH), 1722 cm⁻¹ (C=O).

C₉H₁₀O₂ (150.2) Mol.-Masse 150 (massenspektrometr.)

2-Acetoxy-3-phenylpropanal (13b): 100 mg **13a** werden nach dem üblichen Verfahren mit Pyridin/Acetanhydrid acetyliert. Ausb. 70 mg (54%), Schmp. 60–61°C. — IR (KBr): 1745 (Ester-C=O), 1725 cm⁻¹ (Aldehyd-C=O).

C₁₁H₁₂O₃ (192.2) Ber. C 68.73 H 6.29

Gef. C 68.68 H 6.28 Mol.-Masse 192 (massenspektrometr.)

²²) E. Erlenmeyer und A. Lipp, Liebigs Ann. Chem. **219**, 187 (1883).

²³) A. Findlay und E. M. Hickmans, J. Chem. Soc. **95**, 1008 (1909).

2-Hydroxy-3-phenylpropanal-phenylhydrazon (14): 100 mg **13a** (0.67 mmol) werden in 2 ml Äthanol mit 0.07 ml Phenylhydrazin (0.7 mmol) unter Stickstoff 15 h bei Raumtemp. stehengelassen. Nach Zusatz von Wasser bis zur Trübung wird auf 0°C abgekühlt, der Niederschlag abfiltriert und aus Äthanol/Wasser umkristallisiert. Ausb. 140 mg (87%), Schmp. 111–113°C (Zers.). — IR (KBr): 3510 (OH), 3350 cm⁻¹ (NH).

C₁₅H₁₆N₂O (240.3) Ber. C 74.97 H 6.71 N 11.65 Gef. C 74.66 H 6.88 N 11.73

2-Hydroxy-3-phenylpropanal-phenylosazon (15a): Eine Lösung von 100 mg **13a** (0.67 mmol) in 3 ml Äthanol wird mit 0.35 ml Phenylhydrazin (3.5 mmol) und 1.8 ml Eisessig 15 min unter Rückfluß erhitzt. Nach 12 h bei 0°C wird abgesaugt und aus Äthanol umkristallisiert. Ausb. 180 mg (70%), Schmp. 139–141°C (Lit.¹⁶) 137°C). — IR (KBr): 3350 cm⁻¹ (NH).

C₂₁H₂₀N₄ (328.4) Mol.-Masse 328 (massenspektrometr.)

2-Hydroxy-3-phenylpropanal-2,4-dinitrophenylosazon (15b): 100 mg **13a** (0.67 mmol) in 1 ml Methanol werden mit 5.6 ml einer Lösung von 1.2 g 2,4-Dinitrophenylhydrazin in 50 ml 30proz. Perchlorsäure versetzt (0.68 mmol). Nach 15 h bei Raumtemp. wird der gebildete Niederschlag abgesaugt und aus Äthanol/Dioxan (1:1) umkristallisiert. 40 mg (12%), Schmp. 240–242°C (Zers.). — IR (KBr): 3340 (NH), 1605 cm⁻¹ (C=N).

C₂₁H₁₆N₈O₈ (508.4) Ber. C 49.61 H 3.17 N 22.04

Gef. C 49.18 H 3.11 N 21.33 Mol.-Masse 508 (massenspektrometr.)

2-Hydroxy-3-phenylpropanal-methylphenylosazon (15c): 100 mg **13a** (0.67 mmol) werden in 3 ml Äthanol mit 0.4 ml *N*-Methyl-*N*-phenylhydrazin (3.57 mmol) und 1.8 ml Eisessig 10 min unter Rückfluß erhitzt. Nach Zugabe von wenig Wasser scheidet sich **15c** sirupös ab. Bei 0°C erfolgt langsame Kristallisation. Ausb. 110 mg (46%), Schmp. 129–131°C (aus Äthanol).

C₂₃H₂₄N₄ (356.5) Ber. C 77.49 H 6.78 N 15.71

Gef. C 77.58 H 6.72 N 16.04 Mol.-Masse 356 (massenspektrometr.)

Reaktion von 13a mit *p*-Toluidin: 100 mg **13a** (0.67 mmol) werden nach Lit.²⁾ mit 154 mg *p*-Toluidin (1.4 mmol) in 5 ml wasserfreiem Dioxan unter Stickstoff 20 min auf 80°C erhitzt. Dann wird eine Lösung von 130 mg wasserfreier Oxalsäure in 2 ml wasserfreiem Dioxan zugesetzt und abgekühlt. Nach Abfiltrieren des Oxalsäuremono-*p*-toluidids wird das Filtrat zum Sirup eingeengt. Ausb. 110 mg (69% bei Annahme des Amadori-Produktes **16**). — IR (NaCl): 3400 (OH), 2950 (CH), 1725 cm⁻¹ (C=O).

Das sirupöse Reaktionsprodukt wird unter Osazon-Bildungsbedingungen mit Phenylhydrazin umgesetzt. Nach Aufarbeitung werden 60 mg (40%) kristallines **15a** erhalten.