

Helmut Simon, Günther Heubach und Hans Wacker

Darstellung und einige Eigenschaften von Phenylhydrazino-acetaldehyd-phenylhydrazon, insbesondere die Umsetzung zu Tetrahydro-1.2.4-triazin-Derivaten

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

(Eingegangen am 20. Januar 1967)

Das aus Chloracetaldehyd und 3 Mol Phenylhydrazin erhaltliche Produkt liegt als Phenylhydrazino-acetaldehyd-phenylhydrazon (**1**) vor und nicht als 1.2-Bis-phenylhydrazino-äthylen (**2**). Es eliminiert leicht Phenylhydrazin; das vermutlich intermediär entstehende Benzolazoäthylen (**3**) ist nicht beständig. **1** reagiert mit Aldehyden, Ketonen und Ketoestern zu Tetrahydro-1.2.4-triazinen.

Für unsere Untersuchungen zum Mechanismus der Osazonbildung¹⁾ benötigten wir Phenylhydrazino-acetaldehyd-phenylhydrazon (**1**). Es scheint bisher in der Literatur nur einmal erwähnt worden zu sein²⁾. Freer gibt an, daß Chloracetaldehydhydrat und Phenylhydrazin im unverdünnten Zustand mit explosiver Heftigkeit miteinander reagieren; in „gut gekühltem Alkohol“ konnte er **1** erhalten. Wir isolierten **1** durch Umsetzung von Chloracetaldehyd mit 3 Mol Phenylhydrazin nach 15 Stdn. bei -20° in Äthanol mit 62% Ausbeute.

Nach dem NMR-Spektrum in Deuteriochloroform und nach Austauschversuchen in D_2O liegt die Verbindung als Phenylhydrazino-acetaldehyd-phenylhydrazon (**1**) und nicht in der symmetrischen Form **2** vor. Bei 6.35 τ zeigt sich ein breites, 2NH



repräsentierendes Singulett, bei 5.90 τ ein scharfes Dublett für 2 Protonen ($J = 6$ Hz) und um 2.8 τ ein Multiplett für 12 Protonen. Wird die Lösung in Deuteriochloroform mit D_2O geschüttelt, so verschwindet das breite Singulett bei 6.35 τ und ein Proton im Multiplett. Das Dublett bei 5.90 τ ist das Signal der Methylengruppe, aufgespalten durch das Methinproton. Glykolaldehyd-phenylhydrazon besitzt ein entsprechendes Dublett bei 5.72 τ , sein Formazan ein Singulett bei 5.32 τ .

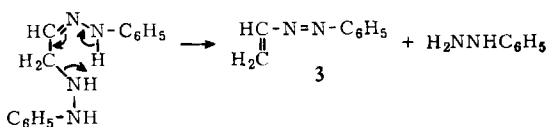
In neutralem Äthanol kann **2** auch nicht in geringer Gleichgewichts-Konzentration vorliegen, da während einer Stde. bei Raumtemperatur in Äthanol, dessen Hydroxylgruppe T-markiert war, nur 2.87 Protonen ausgetauscht wurden. Im Falle einer Tautomerie $\mathbf{1} \rightleftharpoons \mathbf{2}$ müßten alle 6 Protonen austauschbar sein.

¹⁾ H. Simon, G. Heubach und H. Wacker, Chem. Ber. 100, 3106 (1967), nachstehend.

²⁾ P. C. Freer, Amer. chem. J. 21, 59 (1899), C. 70, 1 560 (1899).

1 verändert sich oberhalb 40° rasch, was beim Umkristallisieren zu beachten ist. Aber selbst aus Äther werden Produkte verschiedenen Schmelzpunkts erhalten. Die Produkte mit Schmp. 95° und 110°, die auch *Freer*²⁾ schon beobachtete, unterscheiden sich im IR-Spektrum nicht.

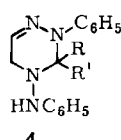
Beim Versuch, **1** i. Vak. zu destillieren oder sublimieren, wird Phenylhydrazin abgegeben. So lassen sich bei 90–100°/0.5–1 Torr in 6 Stdn. aus 1 Mol **1** 0.75 Mol Phenylhydrazin gewinnen. Phenylhydrazin wird auch beim Erhitzen in Benzol oder Äthanol freigesetzt; das als Restmolekül vermutete **3** konnten wir nicht fassen.



Diese Fragmentierung spielt auch beim Massenspektrum von **1** eine wesentliche Rolle. Neben der Masse 122, dem Molgewicht von **3**, wird Phenylhydrazin (Masse 108) beobachtet, außerdem ein stärkerer Peak bei 244 (Dimeres von **3**?).

Analoge Eliminierungen bieten die von *Wolfrom* und Mitarbb.³⁾ beobachtete Essigsäure-Eliminierung aus 2.3.4.5.6-Pentaacetoxy-aldohexose-phenylhydrazonen zu 3.4.5.6-Tetraacetoxy-1-benzolazo-*trans*-hexenen, die Essigsäure-Abspaltung aus α -Acetoxy-cyclohexanon-phenylhydrazon zu 1-Benzolazo-cyclohexen⁴⁾ oder die Bildung von Azoalkenen als Zwischenprodukte bei der Bildung von Osazonen aus α -Halogenketonen in der Steroidreihe⁵⁾. Bei der Bildung α,β -ungesättigter Azoverbindungen aus aliphatischen α -Halogen-carbonylverbindungen mit Methylhydrazin⁶⁾ sind offensichtlich α -Methylhydrazino-methylhydrazone Zwischenprodukte.

Bei dem Versuch, die Phenylhydrazin-Reste von **1** auf andere Carbonylverbindungen zu übertragen, stellten wir fest, daß sich **1** in methanol. Lösung mit Aldehyden und Ketonen in hohen Ausbeuten zu Tetrahydro-1.2.4-triazinen vom Typ **4** umsetzt. Wie die 9 Beispiele der Tab. im Versuchsteil zeigen, ist die Reaktion sehr allgemein.

 4	R R'		R R'	
	4a	H	C ₆ H ₅	f
b	H	C ₆ H ₄ -NO ₂ - (<i>o</i>)	g	CH ₃ CH ₃
c	H	CH ₃	h	-[CH ₂] ₅ -
d	H	CH=CHC ₆ H ₅	i	CH ₃ CH ₂ CO ₂ C ₂ H ₅
e	H	C ₆ H ₄ -OH- (<i>o</i>)		

Die ebenfalls möglichen isomeren 5- bzw. 7-Ringverbindungen **5** bzw. **6**



³⁾ M. L. Wolfrom, A. Thompson und D. R. Lineback, J. org. Chemistry 27, 2563 (1962), M. L. Wolfrom, G. Fraenkel, D. R. Lineback und F. Komitsky jr., ebenda 29, 457 (1964).

⁴⁾ L. Caglioti, G. Rosini und F. Rossi, J. Amer. chem. Soc. 88, 3865 (1966).

⁵⁾ J. Buckingham und R. D. Guthrie, Res. Com. 1966, 781.

⁶⁾ B. T. Gillis und J. D. Hagarty, J. Amer. chem. Soc. 87, 4576 (1965).

konnten durch die NMR-Spektren bzw. durch *N*-Methylierung ausgeschlossen werden. **4c** zeigt in Deuteriochloroform bei 8.05τ ($J = 5$ Hz) ein Dublett für die Methylgruppe. Ein weiteres Dublett bei 5.85τ ($J = 6$ Hz) entspricht der Methylen-*gruppe* in **1**. Ein Multiplett um 2.8τ repräsentiert 13 Protonen. Eine Methylen-*gruppe* ist bei der 5-Ringverbindung nicht möglich. Um zwischen der Formulierung **4** und **6** unterscheiden zu können, wurde **4c** in flüssigem Ammoniak mit Methyljodid methyliert. Es entstand ein Monomethylierungsprodukt. Das NMR-Spektrum ist mit dem von **4c** identisch, zusätzlich taucht jedoch bei 6.9τ ein 3 Protonen repräsentierendes Singulett auf. Die katalytische Hydrierung des Methylierungsproduktes ergab pro Mol 0.34 Mol Methylanilin, wie durch Dünnschicht- und quantitative Gaschromatographie festgestellt wurde. Methylanilin kann nur aus dem Methylierungsprodukt von **4** und nicht aus dem von **6** entstehen.

Verwandte Tetrahydrotriazine haben *Busch* und *Mitarbb.*⁷⁾ und noch früher *Müller* und *von Pechmann*⁸⁾ durch Kondensation von Phenylglyoxal und Ammoniak bzw. anderer stickstoffhaltiger Derivate des Phenylglyoxals erhalten.

Am Beispiel **4c** wurde die Hydrierung versucht. Sie verläuft in Äthanol mit reduziertem Platindioxid langsam und uneinheitlich. Bereits nach Aufnahme von 1 Mol Wasserstoff lassen sich dünnschichtchromatographisch 3 Substanzen nachweisen. Davon ist die eine Anilin, eine weitere ist stark basisch und eine dritte ist das nach Aufnahme von 2 Mol Wasserstoff mit 36% Ausbeute isolierbare, nur sehr wenig basische Hexahydrotriazin, das sich von **4c** ableitet. Durch ca. $3n$ HCl ließen sich die Triazine, wie ebenfalls an **4c** nachgewiesen wurde, hydrolysieren. **1** addierte bei Raumtemperatur ein Mol. Phenylisocyanat. Der Ort der Acylierung ist unbekannt.

Beschreibung der Versuche

Sämtliche Schmelzpunkte sind unkorrigiert, die NMR-Spektren wurden in Deuteriochloroform gegen TMS als inneren Standard mit einem Varian A-60 Spektrometer vermessen.

1. *Phenylhydrazino-acetaldehyd-phenylhydrazon* (**1**): Aus *Chloracetaldehyd-dimethylacetal* (Firma C. Roth, Karlsruhe) wurde mit wasserfreier *Oxalsäure Chloracetaldehyd* gewonnen. Zu 100 mMol (7.85 g) davon in 80 ccm Äthanol wurden bei -20° 300 mMol (32.4 g) dest. und unter Stickstoff aufbewahrtes *Phenylhydrazin* gegeben und 15 Stdn. bei -20° belassen. Die abgesaugte Kristallmasse wurde zur Entfernung des Phenylhydrazin-hydrochlorids mit 1 l Wasser durchgeschüttelt, abgesaugt und mit 500 ccm Wasser nachgewaschen. Nach Trocknen im Vakuumexsikkator über P_2O_5 ergaben sich 15.0 g (62%) farblose Kristalle, nach Umkristallisieren aus Äther und Methanol (Temp. darf 40° nicht übersteigen!) Schmelzpunkte 95 bzw. 110° . Elementaranalysen weisen auf die gleiche Zusammensetzung; die IR-Spektren (KBr) sind deckungsgleich. Außerdem läßt sich mitunter ein Produkt vom Schmp. 161° erhalten.

$C_{14}H_{16}N_4$ (240.3) Ber. C 69.97 H 6.71 N 23.31 Gef. C 69.85 H 6.72 N 23.34

Aus den Washwässern konnten 12.0 g Phenylhydrazin-hydrochlorid isoliert werden.

2. *Abspaltung von Phenylhydrazin aus 1*: 238 mg **1** wurden in einem Sublimationskolben bei 0.5–1 Torr 6 Std. auf 90 – 100° erhitzt. Von dem auf -20° gehaltenen Sublimationsfinger ließen sich 80 mg (74%) *Phenylhydrazin* ablösen, identifiziert als Hydrochlorid durch

⁷⁾ *M. Busch* und *K. Küspert*, J. prakt. Chem. **144**, 273 (1936); *M. Busch* und *W. Foerst*, ebenda **119**, 287 (1928).

⁸⁾ *H. Müller* und *H. von Pechmann*, Ber. dtsh. chem. Ges. **22**, 2556 (1889), und zwar S. 2559.

Schmp. und IR-Spektrum. Der Sublimationsrückstand wurde mit Äther digeriert, wobei sich ein kleiner Teil orangefarben löste. Der farblose Rückstand war in den üblichen Lösungsmitteln und auch Dimethylsulfoxid und Dimethylformamid nur wenig löslich.

3. *Austausch von 1 mit Äthanol, dessen Hydroxylgruppe T-markiert war*: 1.0 mMol (240 mg) **1** wurden in 44 ccm Äthanol-OT ($5.57 \cdot 10^5$ ipm/mMol) gelöst und nach 1 Stde. bei Raumtemp. durch Einengen und Kühlen wieder auskristallisiert. Die Radioaktivität des Produkts betrug $16.0 \cdot 10^5$ ipm/mMol, was 2.87 austauschbaren Protonen entspricht.

4. *Umsetzung von 1 mit Phenylisocyanat*: 1.0 mMol (240 mg) **1** wurden in 30 ccm absol. Äther mit 5 mMol Phenylisocyanat 2 Stdn. bei Raumtemp. belassen. Nach Kühlen konnten 302 mg farblose Kristalle abgesaugt werden. Schmp. $164 - 165^\circ$ (aus Methanol).

$C_{21}H_{21}N_5O$ (359.4) Ber. C 70.17 H 5.88 N 19.48 Gef. C 70.01 H 5.99 N 19.36

5. *Umsetzung von 1 mit Carbonylverbindungen (allgemeine Methode)*: Je 1.0 mMol **1** in 5 ccm Methanol wurden mit 1.0 mMol Carbonylverbindung versetzt. Feste Carbonylverbindungen wurden in der eben nötigen Menge Methanol gelöst. Die Mischung blieb 1 Stde. bei Raumtemp. stehen. Die im Kühlschrank auskristallisierten Verbindungen wurden aus Äther oder Methanol umkristallisiert. Im Falle von Acetessigester und Methyläthylketon waren die Carbonylverbindungen gleichzeitig Lösungsmittel (vgl. Tab.).

Reaktionsprodukte aus **1** und verschiedenen Carbonylverbindungen

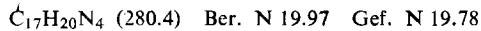
Carbonyl- verbindung	-2.3.4.5-tetrahydro- 1.2.4-triazin	% Ausb. Farbe	Schmp.	Summen- formel	Analyse Ber. Gef.	
Benzaldehyd	4-Anilino-2.3-diphenyl- (4a)	85 farblos	142–143°	$C_{21}H_{20}N_4$ (328.4)	C 76.80 H 6.14 N 17.06	C 76.58 H 6.21 N 17.18
o-Nitro- benzaldehyd	4-Anilino-2-phenyl- 3-[o-nitro-phenyl]- (4b)	75 rot	118–119°	$C_{21}H_{19}N_5O_2$ (373.4)	C 67.54 H 5.12 N 18.75	C 67.64 H 5.26 N 18.89
Acetaldehyd	4-Anilino-3-methyl- 2-phenyl- (4c)	73 farblos	116–117°	$C_{16}H_{18}N_4$ (266.3)	C 72.15 H 6.81 N 21.03	C 72.31 H 6.69 N 21.16
Zimtaldehyd	4-Anilino- 2-phenyl-3-styryl- (4d)	71 gelb	143–145°	$C_{23}H_{22}N_4$ (354.5)	C 77.91 H 6.25 N 15.80	C 77.78 H 6.38 N 15.72
Salicyl- aldehyd	4-Anilino-2-phenyl- 3-[o-hydroxy-phenyl]- (4e)	75.6 hellgelb	150–152°	$C_{21}H_{20}N_4O$ (344.4)	C 73.23 H 5.99 N 16.26	C 73.14 H 6.20 N 16.40
Methyl- äthylketon	4-Anilino-3-methyl- 3-äthyl-2-phenyl- (4f)	79 ^{a)} farblos	135–136°	$C_{18}H_{22}N_4$ (294.4)	C 73.43 H 7.53 N 19.03	C 73.59 H 7.50 N 18.80
Aceton	4-Anilino- 3.3-dimethyl-2-phenyl- (4g)	60 farblos	143–144°	$C_{17}H_{20}N_4$ (280.4)	C 72.83 H 7.19 N 19.98	C 72.55 H 7.17 N 19.94
Cyclo- hexanon	4-Anilino-2-phenyl- 3.3-pentamethylen- (4h)	— farblos	162–165°	$C_{20}H_{24}N_4$ (320.4)	C 74.96 H 7.56 N 17.48	C 74.99 H 7.47 N 17.58
Acetessigester	4-Anilino-3-methyl- 3-äthoxycarbonylmethyl- 2-phenyl- (4i)	75 ^{a)} farblos	119–120°	$C_{20}H_{24}N_4O_2$ (352.4)	C 68.15 H 6.86 N 15.89	C 68.22 H 6.87 N 16.09

a) Carbonylverbindung war gleichzeitig Lösungsmittel.

6. *Hydrierung von 4c*: 100 mg Platindioxid wurden in 15 ccm Äthanol vorhydriert und mit einer Suspension von 1.24 mMol (330 mg) **4c** in 15 ccm Äthanol versetzt. Nach 20 Stdn. waren 2 mMol Wasserstoff pro mMol **4c** aufgenommen. Die Lösung war inzwischen homogen geworden und reagierte stark basisch. Auf der Dünnschichtplatte (Silicagel, Benzol) konnten Anilin, eine stark basische Verbindung und ein hydriertes **4c** nachgewiesen werden. Nach Einengen der Hydrierlösung auf 5 ccm schieden sich 121 mg (36%) 4-Anilino-3-methyl-2-phenyl-hexahydro-1.2.4-triazin in farblosen seidigen Nadeln von neutraler Reaktion ab. Schmp. (aus Methanol) $131 - 132^\circ$.

$C_{16}H_{20}N_4$ (268.3) Ber. C 71.58 H 7.54 N 21.06 Gef. C 71.60 H 7.51 N 20.87

7. *Methylierung von 4c nach l. c.*⁹⁾ und *Hydrierung*: In 30 ccm flüssigem Ammoniak, das sich in einem mit Trockenrohr verschlossenen Rundkolben befand, wurden bei -65° einige mg Natrium unter Rühren eingetragen, sodann mit einigen Körnchen Eisen(III)-nitrat versetzt, bis die Blaufärbung verschwunden war. Anschließend gab man 150 mg Natrium und 498 mg **4c** unter Rühren zu, wobei sich die Lösung rotorange färbte. Nach 15 Min. wurde mit 2 mMol *Methyljodid* in 5 ccm Äther versetzt. Nach 1 Sde. Rühren wurden 110 mg Ammoniumchlorid zugegeben und das Ammoniak verdampft. Man nahm den Rückstand in 10 ccm Äther und 10 ccm Wasser auf, extrahierte die wäbr. Phase noch zweimal mit Äther und wusch schließlich die vereinigten Ätherextrakte mit 5 ccm gesätt. NaCl-Lösung. Nach Trocknen des Äthers und Abdampfen hinterblieb ein Öl, das aus Äthanol kristallin erhalten werden konnte. Nach dreimaliger Umkristallisation aus Äthanol 206 mg vom Schmp. 82° .



Zur Hydrierung wurden 99 mg methyliertes **4c** in 10 ccm Äthanol unter Zusatz von Platindioxid nach Adams hydriert. Nach 44 Stdn. wurden aliquote Teile gaschromatographiert und gebildetes *Methylanilin* mit Hilfe einer Eichlösung quantitativ bestimmt (Gerät Perkin Elmer F 20, Polyäthylenglykolsäure, 180° , Trägergas Stickstoff). Außerdem wurde Methylanilin dünnenschichtchromatographisch nachgewiesen (Silicagel Merck G 254, 99% Chloroform + 1% Äthanol). Anilin zeigt deutlich andere Retentionszeiten bzw. R_F -Werte.

⁹⁾ W. G. Kenyon und C. R. Hauser, J. org. Chemistry 30, 292 (1965).