

Zur Synthese alkylierter 1-Phenylhydrazine

(Neue Pyrazolone, II. Mitteilung)

Von

K. Kratzl und K. P. Berger

Aus dem I. Chemischen Institut der Universität Wien

(Eingegangen am 30. Juli 1957)

Sowohl 2-Acyl-1-phenylhydrazine (Phenylhydrazide) als auch 2-Alkyliden-1-phenylhydrazine (Phenylhydrazone) aliphatischer oder aromatischer Säuren bzw. Aldehyde lassen sich durch LiAlH_4 leicht und in sehr guter Ausbeute zu den entsprechenden 2-Alkyl-1-phenylhydrazinen reduzieren. So können auch Di-alkyl- und Trialkylphenylhydrazine mit verschiedenen Substituenten dargestellt werden.

Für synthetische Arbeiten in der Pyrazolonreihe¹ benötigten wir größere Mengen verschiedener 2-Alkyl-1-phenylhydrazine, die bisher nur relativ schwer zugänglich waren. Direkte Alkylierung von Phenylhydrazin führt zu einem Isomerengemisch, in dem die 1-Alkylderivate stark überwiegen², die Alkylierung von 2-Acyl- und 1,2-Diacyl-1-phenylhydrazinen³, eine modifizierte Synthese nach *Grignard*⁴, die Spaltung der entsprechenden Pyrazolone⁵ und die katalytische Druckhydrierung von Phenylhydrazonen⁶ sind ziemlich umständliche Verfahren und oft nur auf spezielle Fälle anwendbar.

¹ A. Müller †, K. Kratzl und K. P. Berger, Mh. Chem. **89**, 23 (1958).

² E. Fischer und W. Ehrhard, Ann. Chem. **199**, 325 (1879). — A. Michaelis und B. Philips, Ann. Chem. **252**, 270 (1889). — J. Allain-Le Canu, C. r. acad. sci., Paris **137**, 329 (1903).

³ W. Stühmer und A. E. Elbrächter, Arch. Pharmaz. **285**, 161 (1952); D. R. P. 57944 (1891); Friedländer Fortschr. Teerfarbenfabr. **3**, 23.

⁴ P. Grammaticakis, C. r. acad. sci., Paris **202**, 1289 (1936); **204**, 1262 (1937).

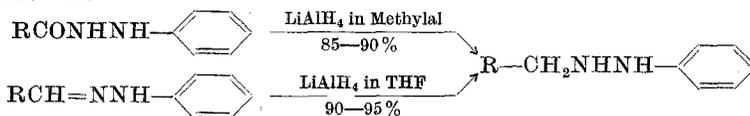
⁵ L. Knorr, Ber. dtsch. chem. Ges. **39**, 3265 (1906).

⁶ De Witt Neighbors, A. L. Foster, S. M. Clark, J. E. Miller und J. R. Bailey, J. Amer. Chem. Soc. **44**, 1562 (1922).

Tabelle 1. Dargestellte Alkylderivate des

Verbindung			Formel	MG	Methode	Sdp. ° (12 Torr)
R ₁	R ₂	R ₃				
H	H	CH ₃	C ₇ H ₁₀ N ₂	122,17	A, B	104—106
H	H	C ₂ H ₅	C ₈ H ₁₂ N ₂	136,20	A, B	105—107
H	H	n-C ₃ H ₇	C ₉ H ₁₄ N ₂	150,22	A, B	123—124
H	H	iso-C ₃ H ₇	C ₉ H ₁₄ N ₂	150,22	A	118—120
H	H	n-C ₄ H ₉	C ₁₀ H ₁₆ N ₂	164,25	B	136—137
H	H	n-C ₅ H ₁₁	C ₁₁ H ₁₈ N ₂	178,27	B	142—144
H	CH ₃	CH ₃	C ₈ H ₁₂ N ₂	136,20	C	107—108
H	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	C ₁₀ H ₁₆ N ₂	164,25	C	110—112
H	C ₂ H ₅	CH ₃	C ₉ H ₁₄ N ₂	150,22	C	108—109
CH ₃	CH ₃	CH ₃	C ₉ H ₁₄ N ₂	150,22	D	102—103
C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃	C ₁₀ H ₁₆ N ₂	164,25	D	102—104
CH ₃	C ₂ H ₅	CH ₃	C ₁₀ H ₁₆ N ₂	164,25	D	103—105
CH ₃	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	C ₁₁ H ₁₈ N ₂	178,27	D	103—104
C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	C ₁₂ H ₂₀ N ₂	192,30	D	106—107
C ₂ H ₅	H	CH ₃	C ₉ H ₁₄ N ₂	150,22	D	109—110

Da sich nun viele Imine und die meisten Nitrile sowie substituierten Säureamide⁷ leicht und in guter Ausbeute durch LiAlH₄ zu den entsprechenden Aminen reduzieren lassen, versuchten wir, dieses Verfahren auch auf Phenylhydrazide bzw. -hydrazone zu übertragen, worüber unseres Wissens noch nichts bekannt ist⁸. Da sich nun sowohl 2-Äthyliden-1-phenylhydrazin wie auch 2-Acetyl-1-phenylhydrazin in nahezu quantitativer Ausbeute zu 2-Äthyl-1-phenylhydrazin reduzieren ließen, unterwarfen wir noch eine Reihe weiterer 2-Alkyliden- und 2-Acyl-1-phenylhydrazine der Reduktion durch LiAlH₄ mit durchwegs ausgezeichneten Resultaten.



Einen Unterschied in der Reaktionsfähigkeit der beiden verschiedenen Modifikationen, die von einigen 2-Alkyliden-1-phenylhydrazinen bekannt sind, konnten wir nicht feststellen. Der Verbrauch an LiAlH₄ beträgt das Doppelte der theoretischen Menge (1 Mol bei den Alkyliden-, 2 Mol

⁷ O. W. Brown, Organic Reactions, Bd. VI, S. 469. 1951. — W. G. Mičović und M. L. Mihailović, Lithium Aluminium Hydride in Organic Chemistry, S. 52, 83, 99. Beograd. 1955.

⁸ Einzig drei aliphatische symmetrische Diazine wurden von R. Renaud und L. C. Leitch, Canad. J. Chem. **32**, 545 (1954), referiert Chem. Abstr. **49**, 4502 h (1955), mit LiAlH₄ zu den entsprechenden symmetrischen Hydrazinen reduziert.

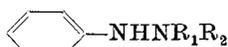
Phenylhydrazins (Formel II) und ihre physikalischen Daten

n_D^{20}	d_4^{20}	M_D ber.	M_D gef.	EM_D	Analysen (% N)	
					ber.	gef.
1,5733	1,032	38,13	39,03	0,90		¹⁰
1,5676	1,015	42,75	43,86	1,11		¹⁰
1,5595	1,004	47,37	48,35	0,98	18,65	18,80, 18,68
1,5468	0,983	47,37	48,42	1,05		¹¹
1,5565	0,995	51,98	53,09	1,11	17,06	17,21, 17,17
1,5523	0,986	56,60	57,80	1,20	15,72	15,71, 15,57
1,5504	1,002	42,75	43,34	0,59	20,57	20,80, 20,74
1,5457	0,980	51,98	53,04	1,16		¹²
1,5478	0,986	47,37	48,36	0,99	18,65	18,55, 18,53
1,5463	0,998	47,37	47,69	0,32		¹³
1,5440	0,989	51,98	52,42	0,44	17,06	17,05, 16,91
1,5421	0,982	51,98	52,64	0,66	17,06	17,04, 17,16
1,5424	0,983	56,60	57,12	0,52	15,72	15,50, 15,67
1,5408	0,978	61,22	61,77	0,55	14,57	14,64, 14,68
1,5482	0,988	47,37	48,29	0,92	18,65	18,80, 18,68

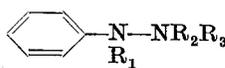
bei den Acyl-phenylhydrazinen pro Mol der Verbindung), das überschüssige Hydrid wird offensichtlich komplex gebunden, eine Erscheinung, die man auch bei der Reduktion der Nitrile und Säureamide findet⁷. Jedenfalls läßt sich mit der theoretischen Menge des Hydrids immer nur etwa ein Drittel der Ausgangsverbindung reduzieren.

Als Lösungsmittel erwies sich im Falle der Alkyliden-phenylhydrazine Tetrahydrofuran (THF), im Falle der Acyl-phenylhydrazine Methylal⁹ als besonders vorteilhaft. Diäthyläther ist in beiden Fällen unbrauchbar. Die Aufarbeitung des Reaktionsproduktes kann durch einfache Destillation geschehen, eine Reinigung über die Oxalate, die man bei allen bisher bekannten Darstellungsverfahren vornehmen muß, kann hier entfallen.

Auf diese Weise sind auch erstmalig Dialkyl- und Trialkyl-phenylhydrazine mit verschiedenen Substituenten zugänglich:



I



II

Man benützt hierbei die Tatsache, daß bei Phenylhydrazin Alkylierung zunächst immer zu 1-Alkyl-1-phenylhydrazinen, Acylierung zu 2-Acyl-1-phenylhydrazinen führt, so daß durch nachfolgende Reduktion

⁹ E. Bernatek, Acta Chem. Scand. 8, 874 (1954).

¹⁰ K. v. Auwers, Ann. Chem. 437, 82 (1924).

¹¹ R. C. Goodwin und J. R. Bailey, J. Amer. Chem. Soc. 47, 170 (1925).

¹² H. Wieland und H. Fressel, Ber. dtsh. chem. Ges. 44, 901 (1911).

¹³ C. D. Harries, Ber. dtsh. chem. Ges. 27, 700 (1894).

der Acylreste jeder beliebige Alkylrest an jeder beliebigen Stelle eingeführt werden kann. Acylierung und Alkylierung können hierbei natürlich auch in umgekehrter Reihenfolge vorgenommen werden.

Zum Beweise dessen, daß sich diese Reaktionen auch auf rein aliphatische und rein aromatische Verbindungen übertragen lassen, reduzierten wir 1-Acetyl-2-isopropylidenhydrazin zu 1-Äthyl-2-isopropylhydrazin und 1-Phenyl-2-benzyliden- bzw. 1-Phenyl-2-benzoylhydrazin zu 1-Phenyl-2-benzylhydrazin.

In der Tabelle 1 sind die von uns dargestellten Alkylderivate des Phenylhydrazins mit ihren physikalischen Daten zusammengefaßt.

Experimenteller Teil

Entwässern von Tetrahydrofuran (THF) und Methylal: 2 l des betreffenden Lösungsmittels werden dreimal je 5 Stdn. über Natrium gekocht, abdestilliert, das Destillat mit 1 g LiAlH_4 versetzt und sofort nochmals unter Stickstoff destilliert.

Methode A, 2-Äthyl-1-phenylhydrazin: In einem 1-l-Rundkolben mit Rückflußkühler, Tropftrichter und Gaseinleitungsrohr, der auf einem heizbaren Magnetrührer steht, werden 200 ml THF auf 0° gekühlt, $\frac{1}{4}$ Std. Stickstoff durchgeleitet, anschließend 11,4 g (0,3 Mol) feinst gepulvertes LiAlH_4 zugesetzt und 10 Min. kräftig gerührt. Es wird nun unter weiterem Rühren und Stickstoffeinleiten eine Lösung von 40,3 g (0,3 Mol) 2-Äthyliden-1-phenylhydrazin¹⁴ in 100 ml THF während zirka $\frac{1}{2}$ Std. bei 0 bis 5° zutropft. Danach wird die Heizung eingeschaltet, $\frac{1}{2}$ Std. zum Sieden erhitzt und anschließend wieder auf 0° gekühlt. Man läßt nun durch den Tropftrichter unter starkem Rühren zuerst 150 ml mit Wasser gesättigten Äther, anschließend 23 ml 2 n NaOH und 30 ml Wasser zufließen (starke Wärmeentwicklung!), rührt noch weitere 10 Min. und filtriert die anorganischen Salze ab. Das Filtrat wird über Na_2SO_4 getrocknet, Äther und THF abdestilliert und der hellgelbe Rückstand im Vak. destilliert. Wichtig ist, daß während der Reaktion jeder Zutritt von Wasser oder Sauerstoff streng vermieden wird und die Lösung auch bei der Aufarbeitung möglichst wenig in Berührung mit der Luft kommt. Man erhält so 37,1 g (= 90,6% d. Th.) eines nahezu farblosen Öls vom Sdp. 105 bis 107°/12 Torr.

Methode B: In der gleichen Apparatur, unter den gleichen Bedingungen und Mengenverhältnissen werden 45,1 g (0,3 Mol) 2-Acetyl-1-phenylhydrazin¹⁵ zu 36,4 g (= 88,9% d. Th.) 2-Äthyl-1-phenylhydrazin reduziert, nur verwendet man als Lösungsmittel Methylal anstatt THF.

Methode C, 2-Methyl-2-äthyl-1-phenylhydrazin: 11 g (0,1 Mol) 2-Methyl-1-phenylhydrazin werden in 30 ml 90proz. Essigsäure gelöst, die Lösung 2 Stdn. zum Sieden erhitzt und anschließend in 200 ml Wasser gegossen. Man erhält 14,1 g (= 92,2% d. Th.) 2-Methyl-2-acetyl-1-phenylhydrazin vom Schmp. 94,5°¹⁶ aus wäbr. Alkohol.

¹⁴ E. G. Laws und N. V. Sidgwick, J. Chem. Soc. [London] 99, 2085 (1911).

¹⁵ S. Jaroschy, Mh. Chem. 31, 952 (1910).

¹⁶ G. Ebert und B. Reuther, Chem.-Ztg. 25, 43 (1901). — K. v. Auwers und H. Mauss, J. prakt. Chem. 117, 334 (1927).

13,8 g (0,09 Mol) obiger Verbindung werden analog Methode B in 89proz. Ausbeute zu 11,1 g 2-Methyl-2-äthyl-1-phenylhydrazin vom Sdp. 107 bis 108°/12 Torr reduziert.

$C_9H_{14}N_2$ (MG 150,22). Ber. C 71,96, H 9,39, N 18,65.
Gef. C 72,15, 71,99, H 9,60, 9,40, N 18,55, 18,53.

Methode D, 1,2-Dimethyl-2-äthyl-1-phenylhydrazin: 1,2 g Natrium (0,05 Mol) werden in 20 ml absol. Alkohol gelöst, 7 g (0,05 Mol) 2-Methyl-2-äthyl-1-phenylhydrazin zugegeben, 5 Min. bei Zimmertemperatur gerührt, unter weiterem Rühren 14,2 g (0,1 Mol) Methyljodid zugetropft und anschließend noch 1 Std. am Wasserbad erwärmt. Man filtriert von den ausgeschiedenen Salzen ab, engt das Filtrat ein, versetzt mit 15 ml 2 n Salzsäure, wäscht die saure Lösung mit Chloroform, macht alkalisch und nimmt die ausgeschiedene Base in Äther auf. Die ätherische Lösung wird getrocknet, der Äther abgedampft und das zurückbleibende Öl im Vak. destilliert. Ausbeute 5,8 g (= 75% d. Th.) vom Sdp. 103 bis 105°/12 Torr.

Die gleiche Verbindung erhält man, wenn man das von *E. Fischer*¹⁷ dargestellte 1,2-Dimethyl-2-acetyl-1-phenylhydrazin nach Methode B (86% Ausbeute) reduziert.

$C_{10}H_{16}N_2$ (MG 164,25). Ber. N 17,06. Gef. N 17,04, 17,16.

1-Äthyl-2-isopropylhydrazin wird nach Methode B in 82proz. Ausbeute aus 1-Acyl-2-isopropylidenhydrazin als wasserklares Öl vom Sdp. 116 bis 118°/760 Torr erhalten.

Pikrolonat: Zu 5 ml einer heiß gesättigten alkohol. Pikrolonsäurelösung gibt man 0,5 g der Base. Nach Abkühlen auf 0° erhält man 1,2 g (= 80% d. Th.) des Salzes vom Schmp. 202 bis 203° (aus Alkohol).

$C_5H_{14}N_2 \cdot C_{10}H_8O_5N_4$ (MG 366,38). Ber. C 49,17, H 6,05, N 22,94.
Gef. C 49,30, H 5,95, N 22,93.

Oxalat: Schmp. 169° (aus Alkohol).

Die Analysen wurden im Mikroanalytischen Laboratorium des I. Chemischen Universitätsinstitutes von Herrn Dr. *W. Padowetz* und Herrn *J. Zak* durchgeführt.

Den Österreichischen Heilmittelwerken, mit deren Unterstützung diese Arbeit durchgeführt wurde, danken wir auch an dieser Stelle.

Nähere experimentelle Einzelheiten siehe Dissertation *K. P. Berger*, Universität Wien 1957.

¹⁷ *E. Fischer*, Ann. Chem. **239**, 251 (1887).