

1-Phenylamino-2-imidazoline und 1,2,5,6-Tetrahydro-1,2,4-triazine aus N-(2-Chloralkyl)-imidchloriden

Jörg Beger^a, Renate Neumann^{*,a} und Dieter Scheller^b

^a Sektion Chemie, Bergakademie Freiberg,
DDR-9200 Freiberg, Deutsche Demokratische Republik

^b Sektion Chemie, Technische Universität Dresden,
DDR-8027 Dresden, Deutsche Demokratische Republik

(Eingegangen 15. September 1980. Angenommen 22. Dezember 1980)

1-Phenylamino-2-imidazolines and 1,2,5,6-Tetrahydro-1,2,4-triazines from N-(2-Chloralkyl)-imidchlorides

1-Phenylamino-2-imidazolines **3** and 1,2,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazines **4**, **5** and **6** are synthesized from N-(2-chloralkyl)-imidchlorides **1** and phenylhydrazines. As intermediates are obtained the hydrochlorides of amidrazones **2** which cyclise. The structure of the different heterocyclic systems are determined by ¹H- and ¹³C-NMR-spectroscopy.

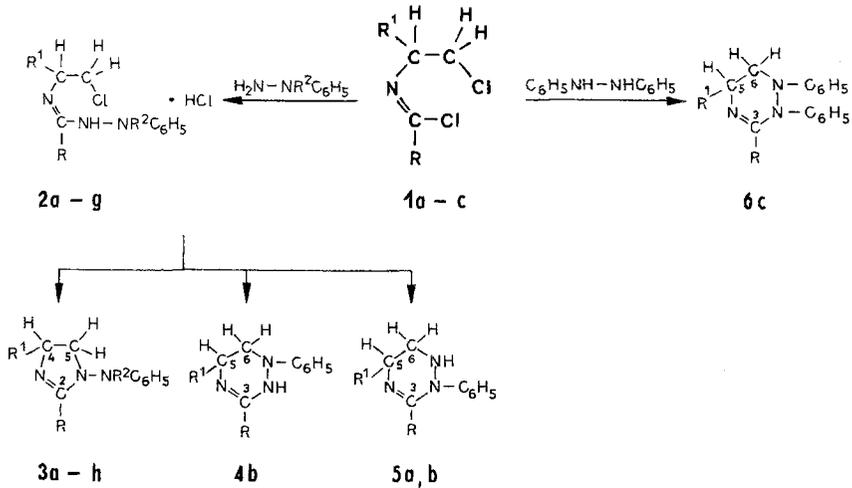
(Keywords: Amidrazones; ¹³C-NMR; ¹H-NMR; 1-Phenylamino-2-imidazolines; Tetrahydro-1,2,4-triazines)

Einleitung

Imidchloride reagieren mit Hydrazinen zu Amidrazonen, die Zwischenprodukte für zahlreiche Heterocyclensynthesen sind¹. Kürzlich hatten wir über die Umsetzung von N-(2-Chloralkyl)-imidchloriden **1** mit Aminen zu substituierten 2-Imidazolinen berichtet². In ähnlicher Reaktion entstehen aus **1** und Phenylhydrazin oder N-substituierten Phenylhydrazinen Amidrazonhydrochloride, die unter intramolekularer HCl-Abspaltung zu 1-Amino-2-imidazolinen **3** und 1,2,5,6-Tetrahydro-1,2,4-triazinen **4** und **5** cyclisieren.

Analoge heterocyclische Verbindungen aus **1** und aliphatisch substituierten Hydrazinen haben wir bisher nicht erhalten. Aus den sehr heftig verlaufenden Umsetzungen von **1b** und **1c** mit Methyl- und N,N-Dimethylhydrazin isolierten wir als Sekundärprodukte N-(2-Chloralkyl)-benzamide in 70- bis 90prozentiger Ausbeute.

Substituierte 1,4,5,6-Tetrahydro-1,2,4-triazine mit pharmakologischer Aktivität wurden von *D. L. Trepanier* und Mitarbeitern aus Carbonsäurederivaten — Nitrilen, Imino- und Orthoestern — und β -Aminoalkylhydrazinen^{3a-c}, vgl. auch^{3d,e} oder aus Nitrilen und β -



	<i>R</i>	<i>R</i> ¹		<i>R</i>	<i>R</i> ¹	<i>R</i> ²
1 a, 5 a	CH ₃	CH ₃	2 a, 3 a	CH ₃	CH ₃	H
1 b, 4 b, 5 b	C ₆ H ₅	H	2 b, 3 b	C ₆ H ₅	H	H
1 c, 6 c	C ₆ H ₅	CH ₃	2 c, 3 c	C ₆ H ₅	CH ₃	H
			2 d, 3 d	C ₆ H ₅	H	CH ₃
			2 e, 3 e	C ₆ H ₅	CH ₃	CH ₃
			2 f, 3 f	C ₆ H ₅	H	C ₆ H ₅
			2 g, 3 g	C ₆ H ₅	CH ₃	C ₆ H ₅
			3 h	C ₆ H ₅	H	COC ₆ H ₅

Hydrazino-alkoholen^{3f-i} unter sauren Bedingungen hergestellt. Im alkalischen Medium sind neben diesen Verbindungen 1-Amino-2-imidazoline die Hauptprodukte⁴. Die Reaktionsprodukte aus β -Aminoethylhydrazinen und aliphatischen Carbonsäuren sind dagegen 3-Alkyl-1,2,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazine⁵.

Ergebnisse und Diskussion

Die Imidchloride **1 a—c** wurden durch gemeinsame Reaktion von Olefin (Ethen, Propen), Carbonsäurenitril (Acetonitril, Benzonnitril) und Chlor hergestellt. **1 a** ist nur als unbeständige, hydrolyseempfindli-

che Substanz durch Ausfrieren aus dem Reaktionsgemisch erhältlich und liegt teilweise als Hydrochlorid vor; **1 b** und **1 c** sind destillierbar.

Bei der Reaktion von asym. substituierten Phenylhydrazinen mit **1 b** und **1 c** werden die Amidrazonhydrochloride **2 d—g** abgefangen. Die Tendenz zur Cyclisierung unter Abspaltung von HCl ist sehr groß. So war z. B. **2 f** nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Ethanol vollständig zu **3 f**·HCl umgewandelt. Bei Einwirkung von wäßrigem Ammoniak oder methanolischem Natriummethylat auf **2 d—g** werden **3 d—g** in hoher Ausbeute erhalten.

Aus der Reaktion von Phenylhydrazin mit **1 a** in Chloroform wird das Amidrazonhydrochlorid **2 a** als stabile Zwischenverbindung isoliert. Durch vorsichtiges Neutralisieren wird daraus das freie Amidrazon erhalten, das mit ansteigendem *pH*-Wert rasch cyclisiert. Dagegen wurden **2 b** und **2 c** nur als unbeständige amorphe Substanzen abgefangen. Sie sind im Dünnschichtchromatogramm uneinheitlich, entsprechen aber in ihrer Elementarzusammensetzung den formulierten Strukturen. In welcher tautomeren Form die Amidrazonhydrochloride vorliegen, ist nicht klar. Ihre IR-Festkörperspektren zeigen im Gebiet 3400 bis 2900 cm^{-1} breite Banden mit mehreren Maxima. Die C=N-Valenzschwingungen von 1635 (**2 f**) bis 1665 cm^{-1} (**2 a**) sind die intensivsten. Die Frequenzerniedrigung auf 1620 cm^{-1} in der freien Base von **2 a** läßt auf erhöhte Mesomerie schließen. Auch aus den Amidrazonhydrochloriden **2 a—c** erfolgt bereits beim Stehen HCl-Abspaltung. Wir vollzogen den Ringschluß durch Einwirkung von Natron- oder Kalilauge auf **2 a—c**. Die Elementarzusammensetzungen und die Molpeaks in den Massenspektren entsprechen den isomeren Verbindungen **3**, **4** und **5**. Die exakte Strukturzuordnung gelang mit Hilfe spektroskopischer Methoden.

Aus **2 a** wird nach Umkristallisation in 75prozentiger Ausbeute als einheitliches Cyclisierungsprodukt **3 a** erhalten. Entsprechend 2-Imidazolin⁶ wird **3 a** durch Natronlauge in der Wärme zu einem instabilen N-acylierten β -Aminoalkylhydrazin gespalten. Bei der Benzoylierung erfolgt ebenfalls Ringöffnung unter gleichzeitiger Umacylierung zu *N'*-(2-Benzamido-*n*-propyl)-*N,N'*-dibenzoyl-*N*-phenylhydrazin. Bei der destillativen Auftrennung des Cyclisierungsproduktes aus **2 a** wurden neben **3 a** 1-Phenylamino-2,5-dimethyl-2-imidazolin (**3' a**) erhalten. Seine Bildung ist aus *N*-(2-Chlor-*n*-propyl)-acetimidchlorid (**1' a**), das durch Antimarkovnikov-Orientierung bei der gekoppelten Reaktion von Propen, Chlor und Acetonitril entsteht oder durch Molekülumlagerungen anzunehmen. **3 a** und **3' a** zeigen völlige Übereinstimmung in allen spektralen Daten. Lediglich die C-4- und C-5-Resonanzsignale im ¹³C-Kernresonanzspektrum werden vertauscht gefunden.

Wird **1 a** mit Phenylhydrazin in Ether umgesetzt, so wird sofort das Hydrochlorid von **3 a** erhalten. Das durch Austausch des Chloridanions entstandene Pikrat ist identisch mit dem direkt aus **3 a** erhaltenen. Unter denselben Bedingungen lieferten **1 b** und **1 c** Gemische aus Amidrazonen und cyclisierten Produkten. Während durch Ringschluß aus **2 c** nur **3 c** isoliert wurde, konnte das Cyclisierungsgemisch von **2 b** auf Grund der Basizitätsunterschiede in die Triazine **4 b** und **5 b** getrennt werden (außerdem wurde **3 b** in 0,1prozentiger Ausbeute erhalten). Als starke Base wird **5 b** bereits von sehr verdünnter Essigsäure gelöst, während **4 b** ungelöst bleibt. **4 b** ist hydrolysestabil gegenüber Säuren, und auch bei der Benzoylierung nach *Schotten-Baumann* erfolgt Ringöffnung. Die Bildung von **5 b** aus **1 b** und Phenylhydrazin kann zurückgedrängt werden, wenn ständig für einen Überschuß an Phenylhydrazin gesorgt wird.

Als weiteres Nebenprodukt isolierten wir aus der Reaktion von **1 b** und Phenylhydrazin 1-(N-Benzoyl-phenylamino)-2-phenyl-2-imidazolin (**3 h**). Es dürfte durch den Angriff von 2 Molekülen des Imidchlorides **1 b** an beide N-Atome im Phenylhydrazin und nachfolgende Hydrolyse und nicht über **2 b** entstanden sein. **5 a**·HCl wurde in zu vernachlässigender Menge aus den gesammelten Rückständen mehrerer Reaktionsansätze von **1 a** und Phenylhydrazin gewonnen.

Die Umsetzung von **1 c** mit Hydrazobenzen verlief unübersichtlich. Durch Behandlung des uneinheitlichen Zwischenproduktes mit Kalilauge wurde 1,2,5,6-Tetrahydro-5-methyl-1,2,3-triphenyl-1,2,4-triazin (**6 c**) in geringer Ausbeute erhalten.

IR-Spektren

Auf Grund der Ähnlichkeiten mit Amidn und sekundären Aminen lassen sich die charakteristischen Gruppenfrequenzen für diese heterocyclischen Verbindungen voraussagen. Alle IR-Spektren zeigen die charakteristische C=N-Schwingung. Durch Konjugation mit dem Phenylring ist die C=N-Frequenz der Cyclisierungsprodukte aus **2 b** und **2 c** niedriger als aus **2 a** und fällt in **3 c** bei 1600 cm^{-1} mit der Ringschwingung des Aromaten zusammen. Da in den Spektren der Ringverbindungen **3 a** in Perchlorethylen und **5 b** in Chloroform im Bereich der NH-Valenzen die Banden gegenüber denen der Festkörperspektren um 80 cm^{-1} zu höheren Frequenzen verschoben sind, darf man annehmen, daß die Banden bei 3200 cm^{-1} in den Festkörperspektren zu Assoziaten gehören. Sowohl Festkörper- als auch Lösungsspektren einer Verdünnungsreihe von **4 b** zeigen die NH-Valenzschwingung bei 3440 cm^{-1} , und sie ist daher als Monomerenbande zu betrachten.

Tabelle 1. $^1\text{H-NMR}$ -Verschiebungen in ppm gegen HMDS

Verb.	$\begin{array}{c} R^1 \\ \\ \text{H}_2\text{C}-\text{CH} \\ \end{array}$	$\begin{array}{c} R^1 \\ \\ \text{H}_2\text{C}-\text{CH} \\ \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{CH}_3-\text{C}=\text{N}- \\ \quad \quad \quad \\ \quad \quad \quad \text{N}- \\ \quad \quad \quad (R) \quad \end{array}$	$\begin{array}{c} \\ \text{CH}_3-\text{N} \\ \\ (R^2) \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{CH}_3-\text{CH} \\ (R^1) \end{array}$	NH
3 a	2,76 3,49	3,86	1,88	—	1,21	5,53
3 a · HCl	3,64	— 4,25	2,4	—	1,47	8,68 11,57
3' a	2,76 3,5	3,89	1,9	—	1,21	5,45
3 b	3,45	— 4,27	—	—	—	5,32
3 c	2,84 3,6	3,95	—	—	1,28	5,25
3 d	3,1	— 4,04	—	2,7	—	—
3 e	3,14 3,64	4,1	—	2,7	1,31	—
3 f	3,32	— 4,02	—	—	—	—
3 g	2,96 3,62	4,03	—	—	1,2	—
3 h	3,94	— 4,31	—	—	—	—
4 b		3,47	—	—	—	4,44
5 a · HCl	2,65	— 3,8	2,4	—	1,13	10,45 12,18
5 b	2,97	— 3,59	—	—	—	4,28
6 c	2,6	— 3,35	—	—	1,23	—

Protonen-NMR-Spektren

Von allen cyclischen Verbindungen wurden $^1\text{H-NMR}$ -Spektren aufgenommen, die in den wesentlichen Parametern in Tabelle 1 zusammengestellt sind. Die Aromatensignale erscheinen im Bereich von 6,55 bis 7,98 ppm und sind nicht mit aufgeführt.

Die Protonen in 4- und 5-Stellung führen in den Verbindungen **3 a**, **3' a**, **3 c**, **3 e** und **3 g** zu AMX-Spektren. Dabei ist eines der Signale der geminalen Protonen in 5-Stellung um 0,5 bis 0,7 ppm hochfeldverschoben, hervorgerufen durch die *cis*-ständige Methylgruppe in 4-Stellung⁷. **3 a**, **3' a**, **3 c** und **3 g** bestehen in diesem Spektrenteil aus nahezu idealen

Tripletts, was auf annähernde Gleichheit der entsprechenden H—H-Kopplungskonstanten hinweist. Ein kompliziertes Spektrum in diesem Bereich wird in **3e** beobachtet, offenbar verursacht durch die Methylgruppe am Stickstoff.

In den Verbindungen **3b** und **3f** liegt für die Protonen in 4- und 5-Stellung ein AA'BB'-Spektrum vor, das für **3d** in ein ABCD-Spektrum übergeht. In **4b** werden die Ethylenprotonen als Singulett gefunden. Dieses bleibt auch erhalten, wenn die NH-Gruppierung benzoilyliert wurde. Da kein Substituenteneinfluß gemessen wird, ist die zu **4b** tautomere Struktur des 1,3-Diphenyl-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazins wenig wahrscheinlich.

Die NH-Protonen führen mit einer Ausnahme zu verbreiterten Singulett. In **5b** erscheint bei 4,28 ppm ein verbreitertes Triplet mit einer Kopplungskonstanten von etwa 8 Hz. Kopplungspartner sind die Protonen in 6-Stellung, die annähernd eine Quartettstruktur zeigen. Die isomeren Strukturen **3b** und **4b** waren daher auszuschließen.

Weitere Aussagen über die Strukturen der synthetisierten Verbindungen ließen sich nur aus den ^{13}C -NMR-Spektren gewinnen.

^{13}C -NMR-Spektren

Die ^{13}C -chemischen Verschiebungen gegen *TMS* sind in Tabelle 2 zusammengestellt. Die Einteilung in die Strukturtypen A—C (A: 1-Phenylamino-2-imidazoline; B: nicht tautomeriefähige 1,2,5,6-Tetrahydro-1,2,4-triazine; C: 2*H*- bzw. 4*H*-Tetrahydro-1,2,4-triazine) ergibt sich einerseits durch unterschiedliche physikalisch-chemische Eigenschaften und andererseits durch signifikante Unterschiede der chemischen Verschiebungen bestimmter Kohlenstoffatome.

Für die Zuordnung der chemischen Verschiebungen wurde von den Spektren derjenigen Verbindungen ausgegangen, deren Struktur durch den Syntheseweg (**3d**, **3e**, **3f**, **3g**, **6c**) bzw. nach Literaturangaben (7)⁴ gesichert ist.

Die größere Spannung im Bindungssystem des 5-Rings der Imidazoline macht sich in erheblichen Unterschieden der chemischen Verschiebungen des Kohlenstoffatoms C-2, des hierzu α -ständigen Kohlenstoffatoms (Phenyl-s oder CH_3) und einer an C-4 befindlichen Methylgruppe im Vergleich zum 6-Ring der Tetrahydro-1,2,4-triazine bemerkbar. Die charakteristischen Verschiebungsbereiche für die drei Strukturtypen sind in Tabelle 3 zusammengestellt.

Keine signifikanten Unterschiede in Abhängigkeit vom Strukturtyp ergeben sich für die Verschiebungen der Substitutionsstellen der N-Phenylgruppen, die für alle Typen zwischen 144,1 und 148,7 ppm liegen. Die Typen B und C der Tetrahydro-1,2,4-triazine unterscheiden

Tabelle 2. $^{13}\text{C-NMR}$ -Verschiebungen der Verbindungen **3**, **4**, **5**, **6** und **7** in ppm (Lösungsmittel CDCl_3)^a

A	C-2			N-Phenyl			R: C-Phenyl oder -CH ₃			C-4	C-5	C-CH ₃	N-CH ₃
	s	o	p	s	o	p	s	o	m				
3a	165,6	147,0	129,0	129,0	120,0	120,0	13,1	57,7	57,1	21,3	—	—	
3a · HCl	170,1	144,1	113,5	129,3	121,7	121,7	11,3	54,4	51,5	20,6	—	—	
3a	165,2	147,0	112,0	128,7	119,5	119,5	12,7	56,6	57,3	21,2	—	—	
3b	167,5	147,2	112,7	129,3 ^b	120,3	120,3	127,8 ^b	52,2 ^b	53,4 ^b	—	—	—	
3c	165,9	147,0	112,5	129,2 ^b	120,1	120,1	127,7 ^b	58,7	59,8 ^b	21,6	—	—	
3d	165,9	148,4	112,3	129,0 ^b	118,6	118,6	127,6 ^b	43,7 ^b	52,1 ^b	—	—	—	
3e	163,8	147,9	111,7	128,5 ^b	118,1	118,1	127,1 ^b	58,1	50,1	21,3	34,4	33,5	
3f	166,5	145,1	120,5	129,0 ^b	123,0	123,0	127,9 ^b	45,2 ^b	52,1 ^b	—	—	—	
3g	165,0	145,4	121,0	128,8 ^b	123,3	123,3	128,2 ^b	51,8	58,6	21,9	—	—	
		144,6	119,6	127,7 ^b	122,6	122,6	128,8 ^b						
3h	169,1	146,4	113,2	129,0;	120,3	120,3	126,1	46,7 ^b	38,3 ^b	—	—	—	
		weitere Werte:	129,0;	128,4;	127,9;	127,7;							
B	C-3			N-Phenyl			R: C-Phenyl oder -CH ₃			C-5	C-6	C-CH ₃	
s	o	p	s	o	p	s	o	m	p				
6c	160,6	147,3	120,9	126,0	133,2	130,7	130,7	55,4	45,8	16,6	—	—	
		weitere Werte:	141,1;	130,5;	130,0;	129,6;	129,4;	127,6					
5a · HCl	156,6	147,9	116,6	122,4	122,4	122,4	15,9 ^b	43,1	50,9 ^b	16,3 ^b	—	—	
5b	157,8	146,2	124,2	128,1 ^b	123,7	123,7	127,8 ^b	42,6 ^b	46,3 ^b	—	—	—	
C	7			4b									
s	o	p	s	o	p								
145,2	141,9	148,7	113,8	128,6 ^b	118,9	135,2	124,9	127,9	128,4	40,1 ^b	41,5 ^b	—	
						134,9	124,9	128,1 ^b	128,6	39,9 ^b	41,6 ^b	—	

^a **6c** und **5a** · HCl in Dimethylsulfoxid-*d*6; ^b Zuordnung nicht gesichert.

sich in den Verschiebungen der Kohlenstoffatome C-3, jedoch nicht in denen der α -ständigen Phenyl-s-Atome. Die in 5- und 6-Stellung unsubstituierten Triazine **4b**, **5b** und **7** zeigen eine geringere Verschiebungsdifferenz der Kohlenstoffatome C-5 und C-6 für den Typ C (**4b** und **7**) von etwa 2 ppm gegenüber etwa 4 ppm beim Typ B (**5b**).

Tabelle 3. ^{13}C -Verschiebungsbereiche in ppm

Kohlenstoffatom	Strukturtyp*		
	A	B	C
C-2/C-3	164—166	157—161	142—145
α -C an C-2/C-3:			
Phenyl-s	129,4—130,9	133,2—136,9	
CH ₃	11—13	16	
CH ₃ an C-4/C-5	20,6—21,9	16—17	

* A: 5-Ring (1-Phenylamino-2-imidazoline); B: 6-Ring (nicht tautomeriefähige 1,2,5,6-Tetrahydro-1,2,4-triazine); C: 6-Ring (2*H*- bzw. 4*H*-Tetrahydro-1,2,4-triazine).

Das Hydrochlorid von **3a** fügt sich bezüglich der C-2-Verschiebung und derjenigen der Substitutionsstelle im N-Phenylrest nicht in diese Aufstellung ein. Die stärkeren Abweichungen lassen auf eine Protonierung des Azastickstoffes schließen. In der Verbindung **3h** ist das C-2-Signal auf Grund sterischer Effekte um etwa 5 ppm gegenüber den übrigen Werten für Struktur A tieffeldverschoben.

Die C-2-Verschiebungen ermöglichen eine eindeutige Zuordnung der Verbindungen **3a**, **3'a**, **3b**, **3c** und **3h** zur 1-Amino-2-imidazolin-Struktur (A). Ähnliche Verschiebungen in cyclischen Amidinen sind aus der Literatur bekannt⁸.

5a·HCl und **5b** stimmen in charakteristischen Verschiebungswerten mit der Verbindung **6c** überein und müssen dem Strukturtyp B zugeordnet werden. Obgleich **5a** als Hydrochlorid vorliegt, zeigt es keine Abweichungen in den Verschiebungen innerhalb des Typs B, so daß man die Protonierung am Amin-Stickstoff-1 annehmen muß. Sowohl in chemischen als auch in optischen Absorptionseigenschaften unterscheiden sich die Verbindungen des Typs C von denen des Typs B. Anhand der chemischen Verschiebungen der C-3-Atome wurden das 1,2,5,6-Tetrahydro-1,2,4-triazin (**4b**) und das 1,4,5,6-Tetrahydro-1,2,4-

triazin (**7**) dem Strukturtyp C zugeordnet. Da aus der Literatur die spektroskopischen Daten für **7** nicht zugänglich waren, haben wir diese Verbindung nach ⁴ synthetisiert und die von uns ermittelten chemischen Verschiebungen in Tabelle 2 aufgenommen.

Welche tautomere Form (2*H*- oder 4*H*-) im Typ C vorliegt, kann mit den ¹³C-NMR-Daten nicht entschieden werden. Die ¹H-NMR-Spektren sprechen bei Verbindung **4b** jedoch für das 1,3-Diphenyl-1,2,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin. Die Zuordnung der Spektren erfolgte zum Teil durch Off-Resonanz, aber auch nach den Signalintensitäten (*T*₁-Einfluß). Verbleibende Unsicherheiten sind für den Strukturbeweis unbedeutend und wurden in Tabelle 2 gekennzeichnet.

Experimenteller Teil

Die Schmelzpunkte wurden auf dem Mikroheiztisch nach *Boëtius* bestimmt und sind korrigiert. Die IR-Spektren wurden mit dem Spektralphotometer UR 20 des VEB Carl Zeiss Jena und die Massenspektren mit dem Varian-MATCH 6 bei 70 eV angefertigt. Die Protonen-NMR-Messungen erfolgten mit dem 80 MHz-Gerät BS 487 C der Firma Tesla unter Verwendung von *HMDs* als innerem Standard mit $\delta = 0$ ppm. Die ¹³C-Spektren wurden mit einem Gerät WH 90/DS aufgenommen. Die Eichung erfolgte über das Lösungsmittelsignal und bezieht sich auf *TMS*. Zur Akkumulation mit 30°-Impulsen bei einer Wiederholzeit von 1,7 s und 8 kbyte Datenpunkten für den freien Induktionsabfall wurden maximal 40 000 Durchgänge benötigt. Die Punktauflösung im Spektrum betrug dabei 1,4 Hz.

N-(2-Chloralkyl)acet-**1a** und -benzimidchloride **1b** und **1c**

2 Mol Chlor und 2,2 Mol Ethen oder Propen leitet man unter Rühren bei 5–20°C gleichzeitig in 3 Mol Carbonsäurenitril ein. Danach wird noch 30 min im Kühlbad gerührt. **1a** wird durch Ausfrieren bei –40°C kristallin erhalten und sofort weiter umgesetzt. **1b** und **1c** werden aus dem Reaktionsgemisch durch fraktionierende Vakuumdestillation erhalten.

1b* (91% Ausb. bezogen auf umgesetztes Benzonnitril): farblose Flüssigkeit, Sdp. (0,17 kPa) 105°, n_D^{20} 1,5705 [Lit.⁹: Sdp. (0,13 kPa) 78–82°, n_D^{25} 1,5668].

1c*: C₁₀H₁₁NCl₂ (216,1) (68% Ausb. bezogen auf umgesetztes Benzonnitril) farblose Flüssigkeit, Sdp. (0,27 kPa) 104–105°, n_D^{20} 1,5576.

Amidrazonhydrochloride 2a–g (siehe Tab. 4)

Allgemeine Vorschrift:

Zu 0,25 Mol eines Imidchlorides **1** in Chloroform werden unter Rühren und Kühlen bei 5–10°C 0,4 Mol Phenylhydrazin bzw. 0,25 Mol *N*-Methyl-*N*-phenyl- oder *N,N*-Diphenylhydrazin in Chloroform zugetropft. Man rührt noch 2 h bei Raumtemperatur. Vom ausgeschiedenen Phenylhydrazinhydrochlorid wird abgesaugt. Beim Digerieren mit Aceton, evtl. unter Zugabe von etwas Ether, kristallisieren **2a**, **d**, **e**, **f**, **g**. **2b** und **2c** erstarren im Vakuumexsikkator zu amorphen Produkten.

* Die Werte der Verbrennungsanalysen entsprechen den vorgeschlagenen Strukturen.

Tabelle 4. *Kenndaten der Amidrazonhydrochloride 2a—g^a und der 1-Phenyl-amino-2-imidazoline 3a—h^a*

Verb.	Summenformel (Molmasse)	Schmp. (°C) (Umkr. aus)	Ausb. (% d. Th.)	IR (KBr) C=N; NH(cm ⁻¹)	MS m/e (rel. %)
2a^b	C ₁₁ H ₁₇ Cl ₂ N ₃ (262,2)	168 (Acetonitril)	40	1640	
2b	C ₁₅ H ₁₇ Cl ₂ N ₃ (310,2)	58	61		
2c	C ₁₆ H ₁₉ Cl ₂ N ₃ (324,3)	amorph	71		
2d	C ₁₆ H ₁₉ Cl ₂ N ₃ (324,3)	146—148 (Aceton/ Ethanol)	57	1634	
2e^c	C ₁₇ H ₂₁ Cl ₂ N ₃ (338,3)	122—125 (Aceton/ Ethanol)	83	1634	
2f	C ₂₁ H ₂₁ Cl ₂ N ₃ (386,3)	195—199 (Ethanol)	98	1632	
2g	C ₂₂ H ₂₃ Cl ₂ N ₃ (400,4)	153 (Ethanol)	81	1632	
3a^{d,e}	C ₁₁ H ₁₅ N ₃ (189,3)	88 (Benzol/ Benzin)	64	1628; 3200 ^f	
3'a^g		100	9,3	1628; 3200	
3b	C ₁₅ H ₁₅ N ₃ (237,3)	213	0,1	1612; 3178 Schulter 3205	
3c	C ₁₆ H ₁₇ N ₃ (251,3)	174 (Methanol)	40	1600; 3170	251 (80), 148 (52), 105 (90), 92 (40), 77 (100), 65 (50), 51 (22)
3d	C ₁₆ H ₁₇ N ₃ (251,3)	165—166 (Aceton/ Wasser)	65	1622	251 (36), 194 (60), 162 (66), 117 (36), 104 (68), 77 (100), 51 (38)
3e^h	C ₁₇ H ₁₉ N ₃ (265,4)	95—96 (Ethanol/ Wasser)	88	1622	265 (52), 162 (18), 147 (8), 131 (12), 119 (22), 104 (60), 91 (16), 77 (100), 50 (18)
3fⁱ	C ₂₁ H ₁₉ N ₃ (313,4)	133—134 (Ethanol)	89	1622	

Tabelle 4 (Fortsetzung)

Verb.	Summenformel (Molmasse)	Schmp. (°C) (Umkr. aus)	Ausb. (% d. Th.)	IR (KBr) C=N; NH(cm ⁻¹)	MS m/e (rel. %)
3g	C ₂₂ H ₂₁ N ₃ (327,4)	140 (Ethanol/ Wasser)	94	1626	
3h	C ₂₂ H ₁₉ N ₃ O (341,4)	161 (Methanol)	Spuren		

^a Die Werte der Verbrennungsanalysen entsprechen den vorgeschlagenen Strukturen; ^b Pikrat: Schmp. 149—151°C; ^c Pikrat: Schmp. 141—143°C; ^d Pikrat: Schmp. 185°C; ^e Ringöffnung von **3a** durch Benzoylierung nach *Schotten-Baumann* zu N'-(2-Benzamido-n-propyl)-N,N'-dibenzoyl-N-phenylhydrazin C₃₀H₂₇N₃O₃ (475,6), Schmp. 181°C (Ethanol); ^f IR (C₂Cl₄): 1665 (C=N), 3280 (NH); ^g Pikrat: Schmp. 121—123°C; ^h Pikrat: Schmp. 155—158°C; ⁱ Hydrochlorid: Schmp. 172—173°C.

1-Phenylamino-2-imidazoline **3a, c, d, e, f, g** (siehe Tab. 4)

Allgemeine Vorschrift:

2a, d—g werden in wenig Wasser (evtl. unter Zugabe von etwas Methanol) gelöst und mit 10proz. Kali- oder Natronlauge 15—30 min auf 50°C erwärmt. **2c** wird bei Raumtemp. mit konz. wäßrigem Ammoniak versetzt. Nach kurzem Aufbewahren im Kühlschrank wird umkristallisiert.

2,5-Dimethyl-1-phenylamino-2-imidazolin **3'a**

Das bei der Cyclisierung von **2a** erhaltene Öl wird destilliert. Das bei 0,53 kPa übergehende Produkt erstarrt im Kühler. Nach Waschen mit Benzin erhält man schwach gelbe Kristalle (siehe Tab. 4).

2,4-Dimethyl-1-phenylamino-2-imidazolin-hydrochlorid **3a·HCl**

In Ether suspendiertes **1a** wird unter Kühlung bei 10°C mit Phenylhydrazin bis zum Abklingen der Reaktion versetzt. Der Ether wird abgedampft und der Rückstand mit Chloroform behandelt. (Phenylhydrazinhydrochlorid bleibt zurück.) Die Operation wird zwei- bis dreimal wiederholt. Die Chloroformlösung wird eingeeengt, und nach Waschen mit Ether und Umkristallisation aus Acetonitril erhält man 30% **3a·HCl***; farblose Kristalle, Schmp. 164°.

IR (KBr): 1608 cm⁻¹ Schulter 1618 cm⁻¹ (C=N).

* Die Werte der Verbrennungsanalysen entsprechen den vorgeschlagenen Strukturen.

1,3-Diphenyl-1,2,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin **4 b**
 2,3-Diphenyl-1,2,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin **5 b**
 2-Phenyl-1-phenylamino-2-imidazolin **3 b** und
 1-(N-Benzoyl-phenylamino)-2-phenyl-2-imidazolin **3 h**

Methode a:

Zu 20,2 g (0,1 Mol) **1 b** in abs. Ether werden unter Kühlen und Rühren langsam 21,6 g (0,2 Mol) Phenylhydrazin in abs. Ether getropft, wobei die Temperatur zwischen +5 und +15 °C gehalten wird. Man läßt noch 5 h bei Raumtemp. stehen und dekantiert den Ether ab. Der Rückstand wird mit Chloroform behandelt. Phenylhydrazinhydrochlorid bleibt ungelöst und wird abgetrennt. Die Chloroform- und Etherlösung werden vereinigt und im Vakuum eingengt. Der schmierige Rückstand wird in Ethanol aufgenommen und mit Natriumethylat, wäßrigem Ammoniak oder wäßriger KOH 15 min bei 50 °C auf dem Wasserbad erwärmt. Durch weitere Wasserzugabe wird die Ausfällung vervollständigt. Das abgetrennte feste Produkt wird in wenig warmem Methanol gelöst (**3 h** bleibt ungelöst zurück) und mit 3 n Natriumacetat gepufferter Essigsäure versetzt. Danach wird Wasser zugegeben, bis keine Trübung mehr erfolgt. Nach einigem Stehen wird **4 b** abgesaugt und durch Umkristallisation aus Methanol/Wasser gereinigt. Ausb. 10 g (42% d. Th., bezogen auf **1 b**). Beim Umkristallisieren bleiben 250 mg **3 b** (0,1%) als Methanolunlösliches zurück. Aus dem essigsauren Filtrat wird durch Ammoniak **5 b** gefällt. Ausb. 3,3 g (14%, bezogen auf **1 b**).

Methode b:

Analog voranstehender Vorschrift — jedoch wird Phenylhydrazin vorgelegt und **1 b** zugetropft.

Die Aufarbeitung nach Abtrennen des Phenylhydrazinhydrochlorides erfolgt wie unter a) und liefert 14,5 g (61%) **4 b** und 1,5 g (6,3%) **5 b**.

4 b*: C₁₅H₁₅N₃ (237,3), schwach gelbe Kristalle, Schmp. 115°.

IR (KBr): 1608 cm⁻¹ (C=N), 3440 (NH).

IR (C₂Cl₄): 1620 cm⁻¹ (C=N), 3440 (NH).

MS: m/e 237 (100%), 221 (7), 180 (10), 145 (9), 130 (12), 106 (22), 105 (26), 104 (57), 103 (13), 91 (28), 77 (44), 51 (16).

Pikrat*: Schmp. 153° (Ethanol).

2-Benzoyl-Derivat*: Schmp. 218—222° (Ethanol).

IR (KBr): 1635 cm⁻¹ (C=N), 1662 (Amidbande I).

5 b*: C₁₅H₁₅N₃ (237,3), farblose Kristalle, Schmp. 184° (Methanol).

IR (KBr): 1608 cm⁻¹ (C=N), 3220 (NH).

IR (CHCl₃): 1615 cm⁻¹ (C=N), 3300 (NH).

MS: m/e 237 (49%), 180 (13), 134 (44), 105 (58), 91 (18), 77 (100), 51 (28).

Pikrat*: Schmp. 151° (Ethanol).

Durch Benzoylierung nach *Schotten-Baumann* erfolgt Ringöffnung von **5 b** zu N'-(2-Benzamidoethyl)-N,N'-dibenzoyl-N-phenylhydrazin: C₂₉H₂₅N₃O₃ (463,5)*; farblose Kristalle, Schmp. 149° (Ethanol/Wasser).

3 b und **3 h** siehe Tab. 4.

5-Methyl-1,2,3-triphenyl-1,2,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin **6 c**

Zu 21,5 g (0,1 Mol) **1 c** in CHCl₃ werden unter Kühlen und Rühren bei 5 °C 27 g (0,15 Mol) Hydrazobenzol in CHCl₃ getropft. Nachdem noch 1 h gerührt

* Die Werte der Verbrennungsanalysen entsprechen den vorgeschlagenen Strukturen.

wurde, läßt man über Nacht im Kühlschrank stehen. Man trennt von den Festprodukten ab, wäscht mit CHCl_3 und engt die vereinigten CHCl_3 -Lösungen ein. Das dunkle schmierige Produkt wird durch mehrmaliges Umfällen aus Ethanol/Ether gereinigt und im Vakuumexsikkator getrocknet. Ausbeute 7 g DC-uneinheitliches Produkt. Dieses wird in Alkohol gelöst und 10 min mit halbkonz. wäßriger KOH behandelt. Das schmierige Produkt wird mit heißem Alkohol digeriert und durch Umkristallisation aus Acetonitril 3,5 g **6c*** (11% bezogen auf **1c**) erhalten; weiße Kristalle, Schmp. 228—230°C; $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_3$ (327,4).

Literatur

- ¹ Neilson, D. G., Roger, R., Meatlie, J. W. M., Newlands, L. R., Chem. Reviews **70**, 151 (1970).
- ² Beger, J., Nestmann, C., Neumann, R., Rüstig, H., Tenside **17**, 79 (1980).
- ³ a) Trepanier, D. L., Shriver, K. L., Eble, J. N., J. Med. Chem. **12**, 257 (1969); b) Trepanier, D. L., Richman, J. E., Rudzik, A. D., J. Med. Chem. **10**, 228 (1967); c) Trepanier, D. L., US-Pat. 3 497 509, C. A. **72**, 90523 (1970), US-Pat. 3 471 486, C. A. **72**, 21716 (1970), US-Pat. 3 471 487, C. A. **72**, 21721 (1970), BRD-OS 1937 961, C. A. **75**, 36149 (1971); d) Goldin, G. S., Baturina, L. S., Chim. geter. soed. **1977**, 127; e) Schuster, A. J., Martin, J., Spatz, D. M., Widner, P. J., BRD-OS 2 800 385, C. A. **89**, 180055 (1978); f) Trepanier, D. L., Wagner, E. R., Harris, G. H., Rudzik, A. D., J. Med. Chem. **9**, 881 (1966); g) Wagner, E. R., US-Pat. 3 462 431, C. A. **71**, 91541 (1969); h) Trepanier, D. L., Harris, G. H., US-Pat. 3 428 635, C. A. **71**, 81438 (1969); i) Trepanier, D. L., US-Pat. 3 471 485, C. A. **72**, 21718 (1970).
- ⁴ Eilingsfeld, H., Wulz, K., BRD-OS 2 000 871, C. A. **75**, 110319 (1971).
- ⁵ Permer, J., Eckert, H. W., BRD-OS 2 203 666, C. A. **79**, 115637 (1973).
- ⁶ Ferm, R. J., Riebsomer, J. L., Chem. Reviews **54**, 593 (1954).
- ⁷ Jackman, L. M., Sternhell, S., Applications of Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy in Organic Chemistry, p. 236. Oxford: Pergamon Press. 1969.
- ⁸ Jackman, L. M., Jen, T., J. Amer. Chem. Soc. **97**, 2811 (1975).
- ⁹ Elpern, B., US-Pat. 3 125 573, C. A. **61**, 4323 (1964).

* Die Werte der Verbrennungsanalysen entsprechen den vorgeschlagenen Strukturen.