

Geminale Azo- und Heteroelement-Funktionen, II: α -Substituierte 2-(4-Chlorphenylazo)-propan-Derivate

Oxidationsprodukte von Arylhydrazon-Verbindungen, 14. Mitt.¹

Joachim G. Schantl* und Hubert Gstach

Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie, Universität Innsbruck,
A-6020 Innsbruck, Österreich

(Eingegangen 21. Dezember 1984. Angenommen 7. Januar 1985)

*Geminal Azo- and Heteroelement-Functions, II:
 α -Substituted 2-(4-Chlorophenylazo)-propane Derivatives.
Oxidation Products of Arylhydrazone Compounds, 14.*

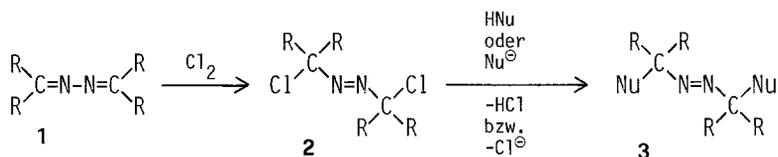
The reaction of acetone-4-chlorophenylhydrazone (**6**) with bromine in the presence of acetamide yields 2-bromo-2-(4-chlorophenylazo)-propane (**7**) and 2,2-bis(4-chlorophenylazo)propane (**8**). The unstable heteroallylic bromide **7** was subjected without isolation to nucleophilic displacements with a series of heteronucleophiles thereby affording the corresponding 2-(4-chlorophenylazo)-2-propane derivatives **9** with the azo- and heteroelement-functions in a geminal position to each other.

(Keywords: Bromination of arylhydrazones; Nucleophilic displacement of arylazoalkyl bromide; Synthesis of arylazoalkyl compounds)

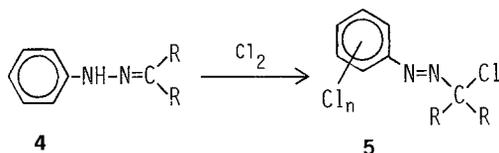
Einleitung

Nach der von *Goldschmidt* und *Acksteiner*² sowie von *Benzing*³ beschriebenen Methode lassen sich Ketazine **1** durch Addition von Chlor in Bis(α -chloralkyl)diazene **2** überführen; die anschließende Verdrängung der tertiären Chloride durch Heteroatom-Nucleophile (Nu: N <, O—, S—) führt zu Diazenderivaten **3**, deren Azofunktion beidseitig geminal mit Heteroatoms substituenten verknüpft ist^{2,3}.

* Herrn Prof. Dr. Dr. h. c. K. *Kratzl* mit den besten Wünschen zum 70. Geburtstag gewidmet.



Eine Übertragung dieser Reaktionsfolge auf Keto-arylhydrazone **4** mit dem Ziel, über α -Arylazoalkylchloride **5** entsprechende α -Arylazoalkylderivate zu erhalten, ist nur eingeschränkt möglich: Durch Arbeiten von Moon⁴ ist bekannt, daß bei der Umsetzung von Phenylhydrazonen mit Chlor die konkurrierende Chlorierung des Aromaten nicht verhindert werden kann und ein Gemisch unterschiedlich kernchlorierter Arylazoalkylchloride **5** ($n = 1-3$) anfällt:



Die Kernhalogenierung unterbleibt nur, wenn der Aromat im Hydrazone teil durch Akzeptorsubstituenten desaktiviert ist oder mildere Reagenzien (wie *t*-Butylhypochlorid) eingesetzt werden.

Arylazoalkylhalogenide vom Typ **5** sind als Heteroallylhalogenide sehr reaktive Verbindungen, deren tert. Halogenid durch Nucleophile leicht verdrängbar ist, wofür aber nur vereinzelte Beispiele in der Literatur zu finden sind^{4a}. Es wurde daher der Versuch unternommen, die präparative Zugänglichkeit verschiedener Arylazoalkylderivate mit α -ständiger Heteroelementfunktion durch nucleophile Substitution eines Arylazoalkylhalogenids zu untersuchen.

Ergebnisse und Diskussion

Bromierung von Aceton-4-chlorphenylhydrazon (**6**)

Um die bei der Halogenierung von Keto-arylhydrazonen **4** eintretende unerwünschte Konkurrenzreaktion der Kernhalogenierung zu unterdrücken, wurde als Substrat Aceton-4-chlorphenylhydrazon (**6**) (mit desaktiviertem Aromaten) und als Reagens Brom* (geringeres Halogenie-

* Aceton-phenylhydrazon reagiert mit Brom allein ausschließlich unter Kernbromierung zu Aceton-4-bromphenylhydrazon⁵, in Gegenwart von Acetamid entsteht ein Gemisch von z. T. kernbromierten 2-Arylazo-2-brompropanen⁶.

rungsvermögen als Chlor gegenüber Aromaten) in Dichlormethan als Lösungsmittel und in Gegenwart von Acetamid* gewählt. Dadurch konnte die Reaktion im gewünschten Sinn gesteuert werden: Acetamid wirkt gegenüber dem Zielprodukt, 2-Brom-2-(4-chlorphenylazo)-propan (**7**) nicht als Nukleophil, stellt aber ein geeignetes Abfangsreagens für den im Zuge der Reaktion entstehenden Bromwasserstoff dar, der in Form eines in organischen Lösungsmitteln schwer löslichen Komplexes gebunden wird⁸; dies ist in Hinblick auf die bekannte Säureempfindlichkeit von Arylazoalkyl-Derivaten mit α -ständigem Heteroatomsubstituenten⁹ von Bedeutung.

Die Umsetzung von **6** mit Brom in Gegenwart von Acetamid in Dichlormethan ergab eine gelbe, zwei Produkte enthaltende Reaktionslösung (Schema 1): Als Hauptprodukt entstand 2-Brom-2-(4-chlorphenylazo)-propan (**7**), eine sehr reaktive Verbindung, die infolge ihrer Unbeständigkeit nicht in reiner Form isoliert werden konnte. Außerdem wurde 2,2-Bis(4-chlorphenylazo)propan (**8**) gebildet (s. u.).

Das ¹H-NMR-Spektrum des Reaktionsgemisches weist zwei Singulets auf, die den geminalen Dimethylgruppen der beiden Produkte **7** (δ 2.08) und **8** (δ 1.55) zuzuordnen sind; im Aromatenbereich finden sich lediglich die überlagerten AA'BB'-Multipletts der 4-Chlorphenylazo-Gruppen beider Produkte **7** und **8**, womit die Unterdrückung der Kernbromierung bestätigt wird.

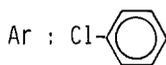
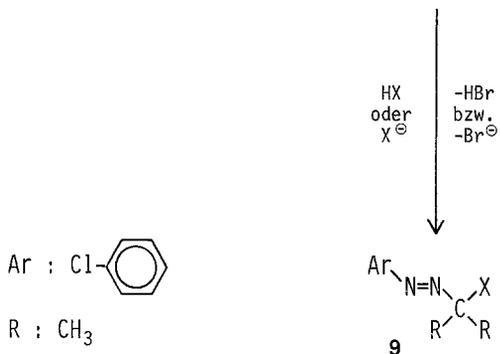
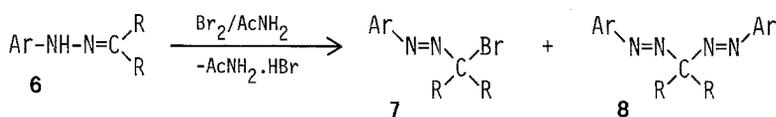
Aus dem Reaktionsgemisch ließ sich das Azoalkylbromid **7** wegen seiner Instabilität nicht isolieren; es konnte jedoch die Reaktionslösung für nukleophile Substitutionsreaktionen an **7** verwendet werden, da das Nebenprodukt **8** durch die verwendeten nukleophilen Reagentien nicht angegriffen wird. Da trotz des im Überschuß vorliegenden Acetamids die Entfernung des bei der Reaktion gebildeten Bromwasserstoffs nicht vollständig erfolgte, zersetzte sich die Lösung von **7** innerhalb weniger Stunden und mußte daher rasch umgesetzt werden. Das Heteroallylbromid **7** erfüllte die Erwartungen hinsichtlich einer leichten Substituierbarkeit des Bromids durch nukleophile Reagenzien: Die Verbindung **7** erwies sich allerdings als empfindlich gegenüber Spuren von Wasser und wurde — vermutlich durch den dabei gebildeten Bromwasserstoff — tiefgreifend zersetzt. Daraus ergab sich die Einschränkung, daß wäßrige Lösungen von Nukleophilen nicht verwendet werden konnten.

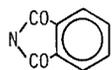
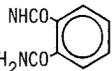
Nukleophile Substitutionsreaktionen an 7

Für Reaktionen mit Nukleophilen, die in organischen Lösungsmitteln schwer löslich sind, wurden Fest-flüssig-Phasentransfer-Katalysatoren

* Nach Untersuchungen von Gorenbein⁷ erfolgt unter diesen Bedingungen keine Bildung von N-Bromacetamid.

Schema 1

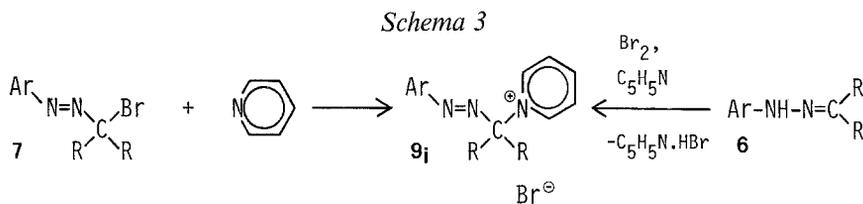


9	X
a	CN
b	
c	
d	
e	NH ₂
f	NH-COCH ₃
g	NH-COC ₆ H ₅

9	X
i	NH-CONHC ₆ H ₅
i [⊕]	
k	OCOCH ₃
l	OC ₂ H ₅
m	OC ₆ H ₅
n [⊕]	
[o]	SH

eingesetzt: Aus **7** wurde mit Kaliumcyanid unter Verwendung von 18-Krone-6 das α -(4-Chlorphenylazo)-isobutyronitril (**9a**)¹⁰ erhalten (Schema 1).

Stickstoff-Nukleophile wurden z. T. unter Verwendung von Phasentransfer-Katalysatoren mit **7** zur Reaktion gebracht: Phthalimid-Kalium in Gegenwart von 18-Krone-6 ergab 1-(4-Chlorphenylazo)-1-methyl-

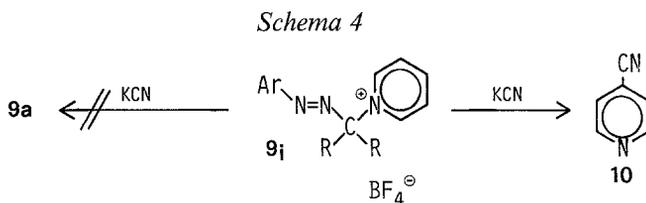


Ar : 4-Cl-C₆H₄; R : CH₃

Während aus analog erhaltenen Arylazobenzhydryl-pyridiniumbromiden (C₆H₅ statt CH₃ in 7) der Pyridiniumrest durch nukleophile Reagenzien unter Bildung der entsprechenden Arylazobenzhydryl-Derivate¹⁵ verdrängt werden kann, erwies sich das 1-(4-Chlorphenylazo)-2-propylpyridiniumbromid (**9j**⁺Br⁻) gegenüber Nucleophilen als sehr beständig (was die erwähnte Abtrennung des wasserlöslichen Pyridin · HBr bei der Synthese ermöglichte); eine Reaktion von **9j**⁺Br⁻ war erst bei erhöhter Temperatur feststellbar, der aber auch das Produkt einer nukleophilen Verdrängung nicht standhielt. Daher wurde versucht, das Nucleophil als Anion im Pyridiniumsalz **9j**⁺ einzubauen, um daraus Pyridin unter etwas weniger derben Bedingungen zu verdrängen:

9j⁺Br⁻ ist wasserlöslich und reagierte mit KBF₄ zu dem in Wasser schwer löslichen **9j**⁺BF₄⁻; daraus konnte BF₄⁻ gegen andere Anionen A⁻ ausgetauscht werden, wenn diese als Kaliumsalze eingesetzt wurden, da KBF₄ in Methanol/Wasser als schwer lösliches Salz ausfiel und dadurch eine Abtrennung von den darin löslichen Pyridiniumsalzen **9j**⁺A⁻ möglich war. Die beabsichtigte Verdrängung des Pyridiniumrestes durch A⁻ konnte aber nicht praktikabel durchgeführt werden.

Lediglich die Reaktion mit Kaliumcyanid brachte ein bemerkenswertes Ergebnis: Beim Versuch, den Anionenaustausch von **9j**⁺BF₄⁻ zu **9j**⁺CN⁻ durchzuführen, wurde nach Abfiltrieren von KBF₄ weder das primär erwartete Salz **9j**⁺CN⁻ erhalten, noch das Produkt der Verdrängung des Pyridiniumrestes, das Nitril **9a**. Vielmehr wurde 4-Cyanopyridin (**10**) isoliert und die Bildung von Aceton-4-chlorphenylhydrazon **6** nachgewiesen (Schema 4; vgl.¹⁶).



Ar : 4-Cl-C₆H₄; R : CH₃

α -Arylazoalkylacetate wie **9k** sind nach *Iffland et al.*¹⁷ aus Ketoarylhydrazonen mit Bleitetraacetat zugänglich. Aus **7** konnte mit Natriumacetat/Essigsäure die Verbindung **9k** gewonnen werden (Schema 1), die aber auch direkt aus **6** durch Oxidation mit Brom in Gegenwart von Natriumacetat und Essigsäure erhalten wurde.

Der Ethylether **9l** war aus **7** mit Natriumethoxid in Ethanol erhältlich. Zur Synthese des Phenylethers **9m** wurde **7** mit Natriumphenolat und 15-Krone-5 umgesetzt.

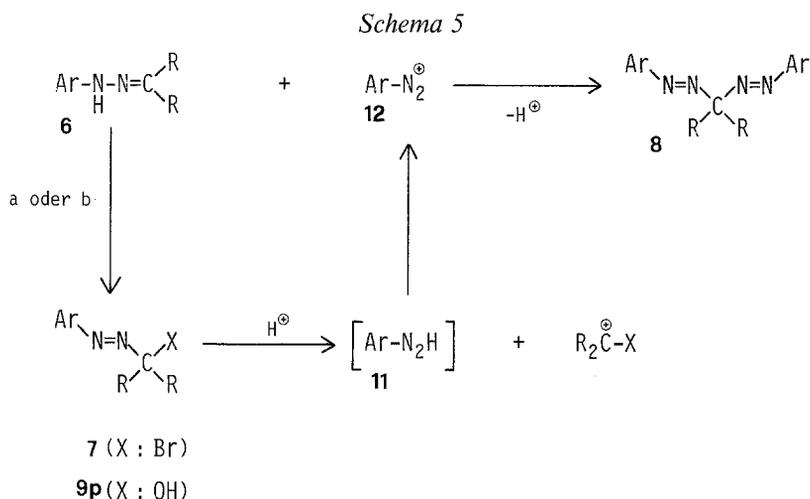
Mit Thioharnstoff wurde aus **7** das Isothiuroniumbromid **9n**⁺Br⁻ erhalten. Beim Versuch, dieses Salz durch Alkalibehandlung in das Mercaptan **9o** zu überführen, wurden das Hydrazon **6** und elementarer Schwefel isoliert.

2,2-Bis(4-chlorphenylazo)propan (**8**)

Bei der Reaktion des Hydrazons **6** mit Br₂/Acetamid zum Azoalkylbromid **7** bildete sich als Nebenprodukt die geminale Bisazoverbindung **8**. Eine Trennung der beiden Produkte war wegen der Zersetzlichkeit von **7** nur unter Preisgabe dieser Verbindung möglich; daher wurde — wie oben beschrieben — das Reaktionsgemisch aus **7** und **8** weiter umgesetzt: Das Heteroallylbromid **7** wurde in Gegenwart von **8** in eine stabile Azoverbindung überführt, etwa in das Morpholin-Derivat **9d**, und von diesem Produkt wurde die unveränderte Bisazoverbindung **8** getrennt. In verbesserter Ausbeute entstand dieselbe Verbindung **8** auch aus Aceton-4-chlorphenylhydrazon (**6**) durch Oxidation mit Quecksilberacetamid in Gegenwart von H₂O.

Die Struktur der Bisazoverbindung **8** wird insbesondere auch durch deren UV/VIS-Spektrum belegt: Die π — π^* - und n — π^* -Übergänge des Arylazo-Chromophors von **8** liegen im Bereich jener der Arylazoalkylderivate **9**, allerdings sind die molaren Extinktionskoeffizienten (ϵ) dieser Absorptionen bis fast auf das Zweifache erhöht. Dies bestätigt das Vorliegen zweier geminaler Arylazogruppen in **8** und ist in Übereinstimmung mit den entsprechenden Daten einer analogen Verbindung¹⁸.

Die Genese der Verbindung **8** läßt sich folgendermaßen erklären: Arylazoalkyl-Derivate, die geminal zur Azofunktion eine Heteroelementfunktion besitzen, wie die Verbindungen **7**, **9** und ähnliche, sind gegenüber Säuren labil: Sie zerfallen über eine intermediäre Aryldiazon-Spezies **11** (Schema 5), welche zur Bildung einer Reihe von Folgeprodukten Anlaß gibt, darunter auch das entsprechende Aryldiazonium-Ion **12**⁹. Bei der Darstellung des sehr empfindlichen Arylazoalkylbromides **7** wird HBr gebildet (allerdings nicht vollständig durch Acetamid gebunden), sodaß die Azoverbindung **7** teilweise durch Bromwasserstoff zersetzt wird: In der Tat ließ sich 4-Chlorphenyldiazonium-Ion (**12**) in der Reaktionslö-



Ar : 4-Cl-C₆H₄; R : CH₃

a : Br₂, CH₃CONH₂; - CH₃CONH₂·HBr

b : Hg(NHCOCH₃)₂, H₂O, Dioxan; -Hg

sung durch Kupplung mit β -Naphtholat zum entsprechenden Azofarbstoff nachweisen.

Die Entstehung der Bisazoverbindung **8** im Zuge der Bromoxidation des Hydrazons **6** sowie bei dessen Umsetzung mit Quecksilberacetamid in Gegenwart von Wasser [wobei die vorstehende Argumentation auf ein intermediäres 2-(4-Chlorphenylazo)-2-hydroxypropan (**9p**) sinngemäß anzuwenden wäre] dürfte somit auf eine Nebenreaktion von **6** mit dem Diazonium-Ion **12** zurückzuführen sein. Tatsächlich konnte diese Reaktion von **6** mit **12** zu **8** in einem gesonderten Experiment nachvollzogen werden⁶. In der Literatur erscheint bislang nur ein Fall einer auf analoge Weise hergestellten geminalen Bisazoverbindung beschrieben zu sein¹⁸.

Arylazoalkylderivate wie **7**, **8** und **9**, die geminal zur Arylazogruppe eine Heteroelementfunktion besitzen, sind — wie aus vorstehender Diskussion hervorgeht — vorzüglich geeignete Vorstufen, um daraus Aryldiazene sowie Aryldiazonium-Ionen zu generieren, die sich zu weiteren Synthesereaktionen heranziehen lassen.

Dank

Dem Fonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung wird für apparative Unterstützung gedankt (Projekt No. 1826, 2982, 2933).

Experimenteller Teil

Für die Chromatographie wurden destillierte Lösungsmittel verwendet; als Petrolether (PE) wurde die Fraktion mit dem Siedebereich 40—60 °C genommen. Die Säulenchromatographie (SC) wurde mit folgenden Adsorbentien durchgeführt: Kieselgel (desaktiviert durch Zusatz von 10% H₂O, Korngröße 0.05—0.2 mm) der Firma Macherey-Nagel und Aluminiumoxid 60 basisch I der Firma Merck. Zur Dünnschichtchromatographie (DC) dienten mit Kieselgel (Schichtdicke 0.25 mm) beschichtete Plättchen POLYGRAM® SIL G/UV₂₅₄ der Firma Macherey-Nagel.

Die Schmelzpunkte wurden mit einem Kofler-Heizmikroskop ermittelt. Die UV-VIS-Daten wurden an den Spektrometern Perkin-Elmer 137 UV und Gilford 250 bestimmt; die IR-Spektren wurden am Beckman AccuLab 4 gemessen; die ¹H-NMR-Spektren wurden an den Geräten JEOL C-60-HL und JNM-PMX-60 (60 MHz) aufgenommen. Die Elementaranalysen wurden von Doz. Dr. H. Egg am hiesigen Institut und von Dr. J. Zak, Institut für Physikalische Chemie der Universität Wien, durchgeführt.

2-Brom-2-(4-chlorphenylazo)-propan (7)

Eine Suspension von 3.54 g (60 mmol) über P₄O₁₀ getrocknetem, gepulvertem Acetamid in 15 ml absol. CH₂Cl₂ wurde bei 0 °C mit einer Lösung von 3.2 g (20 mmol) Br₂ in 15 ml absol. CH₂Cl₂ versetzt. Zu dieser Mischung wurde unter Eiskühlung und unter Rühren eine Lösung von 3.65 g (20 mmol) Aceton-4-chlorphenylhydrazon **6** während 20 min zugetropft. Nach 15 min wurde das ausgefallene (CH₃CONH₂)₂·HBr abfiltriert. Das Filtrat, eine CH₂Cl₂-Lösung von **7**, 2,2-Bis(4-chlorphenylazo)propan **8** (s. u.) und wenig gelöstem Acetamid·HBr wurde für weitere Umsetzungen mit **7** verwendet, wobei die Ausbeuten der Umsetzungsprodukte auf das eingesetzte Hydrazon **6** bezogen wurden.

Zur Aufnahme des ¹H-NMR-Spektrums wurde das Filtrat am Rotationsverdampfer auf ca. 5 ml eingengt. Nach Abfiltrieren des auskristallisierten Acetamid·HBr und nach Abziehen des restlichen Lösungsmittels im Vakuum verblieb ein sich mit der Zeit zersetzendes gelbes Öl. ¹H-NMR (CCl₄): δ 1.55 [s, (CH₃)₂C aus **8**], 2.08 [s, (CH₃)₂C aus **7**], 7.3—7.8 (AA'BB'-Systeme, zwei 4-ClC₆H₄ aus **7** und **8**). Auf Grund der Integration der Aliphatensingletts verhalten sich die Anteile von **7** zu **8** wie 3 : 1.

2-(4-Chlorphenylazo)-2-methyl-propionitril (9a)

Eine Lösung von **7** in CH₂Cl₂ [bereitet aus 1.94 g (32.9 mmol) Acetamid, 1.75 g (11 mmol) Br₂ und 2.0 g (11 mmol) **6**] wurde mit 1.43 g (22 mmol) KCN und 1.45 g (5.5 mmol) 18-Krone-6 versetzt. Nach 8 h Rühren wurde das Lösungsmittel abdestilliert und der kristalline Rückstand dreimal mit je 15 ml Ether ausgezogen.

Die vereinigten Etherphasen wurden über MgSO₄ getrocknet, und nach Abdestillieren des Lösungsmittels wurde der gelbe Rückstand an Kieselgel (180 g) mit PE/Ether (7 : 3) chromatographiert: In den Fraktionen 17—30 (à 4 ml) war das DC-einheitliche Produkt **9a** enthalten: 1.21 g (53%), Schmp. 85—86 °C¹⁰.

Phthalsäure-N-[1-(4-chlorphenylazo)-1-methylethyl]-imid (9b)

Eine Lösung von **7** in CH₂Cl₂ [bereitet aus 2.0 g (11 mmol) **6**] wurde einer Suspension von 3.0 g (16.2 mmol) Phthalimid-Kalium und 0.95 g (3.6 mmol) 18-Krone-6 in 10 ml Ether zugesetzt. Nach 18 h Rühren des heterogenen Reaktions-

gemisches wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert und der Rückstand zweimal mit 50 ml Ether ausgezogen. Der nach Abziehen des Lösungsmittels aus den Extrakten verbliebene Rückstand wurde durch SC an Kieselgel (180 g) mit *PE*/Ether (14:1) aufbereitet und ergab ein gelbes Öl **9b**, welches bei 0°C zur Kristallisation gebracht wurde: 1.62 g (46%), Schmp. 106—107°C (*PE*). IR (CCl₄): 1 770, 1 710 cm⁻¹ (C=O). UV-VIS (*n*-Hexan): λ_{max} (log ε) 274 (4.17), 401 nm (2.39). ¹H-NMR (CCl₄): δ 1.95 [s, (CH₃)₂C], 7.2—7.7 (AA'BB'-System, 4-ClC₆H₄), 7.6—7.8 (AA'BB'-System, *o*-C₆H₄).

C₁₇H₁₄ClN₃O₂ (327.77). Ber. C 62.30 H 4.31 N 12.82.
Gef. C 62.33 H 4.45 N 12.78.

Phthalsäure-N-[1-(4-chlorphenylazo)-1-methylethyl]-diamid (9c)

0.23 g (0.7 mmol) **9b** wurde in 10 ml Dioxan und 5 ml gesättigter wäßriger NH₃-Lösung gelöst. Nach 4 h wurden 40 ml gesättigte NaCl-Lösung und 40 ml Ether zugesetzt. Die Etherphase wurde abgetrennt, viermal mit je 15 ml Wasser gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels wurde das kristalline Produkt aus Methanol/Wasser umkristallisiert: 0.21 g (87%) blaßgelbe Kristalle **9c**, Schmp. 198—198.5°C. IR (KBr): 3 355 (NH), 1 660, 1 630 cm⁻¹ (C=O). UV-VIS (CH₂Cl₂): λ_{max} (log ε) 275 (4.21), 388 nm (2.39). ¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ 1.66 [s, (CH₃)₂C], 7.2—7.9 (m, 8 arom. H und NH₂; 2 H mit D₂O austauschbar), 8.76 (s, NH, mit D₂O austauschbar).

C₁₇H₁₇ClN₄O₂ (344.80). Ber. C 59.22 H 4.97 N 16.25.
Gef. C 59.42 H 4.99 N 16.22.

N-[1-(4-Chlorphenylazo)-1-methylethyl]-morpholin (9d)

Eine aus 1.67 g (9.15 mmol) **6** bereitete CH₂Cl₂-Lösung von **7** wurde mit einer Lösung von 1.59 g (18.25 mmol) Morpholin in 10 ml absol. CH₂Cl₂ versetzt. Nach 3 h Stehen bei 0°C wurde der Ansatz auf Raumtemperatur gebracht und der entstandene farblose Niederschlag (Morpholin·HBr) abfiltriert. Das Filtrat wurde am RV auf 10—20 ml eingengt und anschließend mit Ether auf das ursprüngliche Volumen gebracht. Diese Lösung wurde viermal mit je 15 ml Wasser gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum zu einem Öl eingengt, das laut DC im wesentlichen aus zwei gelben Komponenten **8** und **9d** bestand. Durch SC an Kieselgel (100 g) mit Ether wurde die Komponente **8** (größerer R_F-Wert) größtenteils zersetzt und konnte daher so nicht einheitlich gewonnen werden. Die zweite Komponente **9d** wurde DC-einheitlich zunächst als gelbes Öl erhalten, das nach 1 d Aufbewahren bei 5°C kristallisierte und aus Pentanfraktion umkristallisiert wurde: 0.79 g (32%) gelbe Kristalle **9d**, Zersp. 59—61°C. UV-VIS (CH₂Cl₂): λ_{max} (log ε) 282 (4.09), 426 nm (2.36). ¹H-NMR (Aceton-*d*₆): δ 1.32 [s, (CH₃)₂C], 2.2—2.45 und 3.5—3.75 [AA'BB'-System, N(CH₂CH₂)₂O], 7.2—7.75 (AA'BB'-System, 4-ClC₆H₄).

C₁₃H₁₈ClN₃O (267.76). Ber. C 58.32 H 6.78 N 15.69.
Gef. C 58.48 H 7.13 N 15.86.

2,2-Bis(4-chlorphenylazo)propan (8)

a) *Nebenprodukt bei der Darstellung von 9d aus 6*: Ein zweiter Reaktionsansatz wie im vorstehenden Versuch wurde zur Isolierung der Komponente mit größerem R_F-Wert durch SC an Aluminiumoxid basisch (100 g) mit *PE*/Ether (1:1) aufgearbeitet: Die gelben Frontfraktionen enthielten 0.22 g (15%) gelbe Kristalle

8, Zersp. 71—72 °C (Pentanfraktion) UV-VIS (*n*-Hexan): λ_{\max} (log ϵ) 279 (4.37), 416 nm (2.57). ¹H-NMR (CCl₄): δ 1.55 [s, (CH₃)₂C], 7.3—7.9 (AA'BB'-System, 8 H, 4-ClC₆H₄).

C₁₅H₁₄Cl₂N₄ (321.21). Ber. C 56.09 H 4.39 Cl 22.07 N 17.44.
Gef. C 56.34 H 4.35 Cl 22.43 N 17.03.

b) *Aus 6 und Quecksilberacetamid*: Eine Lösung von 1.56 g (8.55 mmol) Aceton-4-chlorphenylhydrazon (**6**) in 25 ml Dioxan und 15 ml Wasser wurde mit 3.51 g (11.1 mmol) Quecksilberacetamid versetzt. Während 24 h Rühren kam es zur Abscheidung von metall. Quecksilber. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch mit 50 ml Ether geschüttelt und nach Phasentrennung die Etherphase abgetrennt; dieser Vorgang wurde noch dreimal mit je 15 ml Ether wiederholt. Die vereinigten Etherphasen wurden dreimal mit je 15 ml Wasser gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das nach Einengen im Vakuum verbliebene orangegelbe Öl wurde durch SC an Alox I basisch (50 g) mit PE/Ether (4 : 1) gereinigt. Die ersten Fraktionen enthielten 0.46 g (33%) gelbe Kristalle, die auf Grund des depressionslosen Mischzersp. und des IR-Spektrums mit der Probe **8** aus dem vorhergehenden Versuch a) identisch waren.

2-Amino-2-(4-chlorphenylazo)-propan (**9e**)

Eine aus 4.56 g (25 mmol) **6** bereitete CH₂Cl₂-Lösung von **7** wurde innerhalb 3 min zu 40 ml flüssigem NH₃ zugetropft. Anschließend wurde 90 min gerührt, und nach Verdunsten des NH₃ und nach Abziehen des Lösungsmittels wurde der Rückstand mit 50 ml Ether aufgenommen. Die Etherlösung wurde nach Filtrieren dreimal mit je 15 ml Wasser gewaschen und nach Abkühlen auf 0 °C mit 13 ml eiskalter 2 N HCl versetzt. Anschließend wurde 2 min geschüttelt und 5 min bei 0 °C belassen. Die ausgefallenen gelben Kristalle **9e**·HCl wurden abfiltriert und viermal mit je 20 ml Ether gewaschen; die gelb gefärbte Etherphase enthielt nach Aufarbeitung wie im vorhergehenden Versuch 0.27 g (7%) **8**. Aus den Kristallen **9e**·HCl wurde mit 10% K₂CO₃-Lösung die Base **9e** freigesetzt und in Ether aufgenommen; nach Neutralwaschen mit Wasser, Trocknen über MgSO₄ und Abziehen des Lösungsmittels am RV verblieben 2.73 g (55%) einer DC einheitlichen gelben Flüssigkeit **9e**. IR (flüss. Film): 3 375, 3 300, 1 585 cm⁻¹ (NH₂). UV-VIS (CH₂Cl₂): λ_{\max} (log ϵ) 273 (3.92), 403 nm (2.32). ¹H-NMR (CDDl₃): δ 1.43 [s, (CH₃)₂], 1.92 (s, NH₂), 7.2—7.8 (AA'BB'-System, 4-ClC₆H₄).

Sowohl das Salz **9e**·HCl als auch die Base **9e** waren nur kurze Zeit beständig. Bei der Lagerung des lösungsmittelfreien Amins **9e** (24 h bei 5 °C) kam es unter Abgabe von NH₃ zur Abscheidung einer gelben kristallinen Verbindung, die zufolge des depressionslosen Mischschmp. und des identischen IR-Spektrums mit authentischem Material als 1,2-Bis-(4,4'-dichlorphenyl)-diazin identifiziert wurde.

Essigsäure-N-[1-(4-chlorphenylazo)-1-methylethyl]-amid (**9f**)

Eine Lösung von 0.50 g (2.53 mmol) **9e** in 2 ml absol. Pyridin wurde unter Kühlung mit 0.26 g (2.53 mmol) Essigsäureanhydrid versetzt. Nach 2 h wurde der Ansatz mit 40 ml Ether aufgenommen, die Lösung wurde dreimal mit je 10 ml 2 N HCl, einmal mit 10 ml 5% NaHCO₃-Lösung und dreimal mit je 10 ml Wasser gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das nach Abziehen des Ethers verbliebene Öl kristallisierte beim Anreiben und wurde aus PE umkristallisiert: 0.41 (68%) gelbe Kristalle **9f**, Schmp. 83—85 °C. IR (KBr): 3 280 (NH), 1 652 cm⁻¹ (C=O).

UV-VIS (CH_2Cl_2): λ_{max} ($\log \epsilon$) 276 (4.08), 391 nm (2.33). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.68 [s, $(\text{CH}_3)_2\text{C}$], 2.02 (s, CH_3CO), 7.13 (s breit, NH), 7.2—7.8 (AA'BB'-System, 4- ClC_6H_4).

$\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{ClN}_3\text{O}$ (239.70). Ber. C 55.12 H 5.89 N 17.53.
Gef. C 55.37 H 5.85 N 17.54.

Benzoessäure-N-[1-(4-chlorphenylazo)-1-methylethyl]-amid (9g)

Zu einer Lösung von 0.50 g (2.53 mmol) **9e** in 3 ml absol. Pyridin wurde unter Rühren und Eiskühlung eine Lösung von 0.36 g (2.53 mmol) Benzoylchlorid in 5 ml absol. Benzen zugetropft. Nach 6 h Rühren bei 20 °C wurde Benzen im Vakuum abdestilliert, und der Rückstand mit 50 ml Ether versetzt und aufgeköcht. Die filtrierte Lösung wurde vom Lösungsmittel im Vakuum befreit, und der kristalline Rückstand wurde mit wenig 2 N NaOH digeriert, mehrmals mit H_2O gewaschen und aus $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ umgefällt: 0.73 g (48%) gelbe Kristalle **9g**, Schmp. 133—133.5 °C, nach Mischschmp. und IR-Spektrum identisch mit authentischer Probe¹³.

1-[1-(4-Chlorphenylazo)-1-methylethyl]-3-phenyl-harnstoff (9i)

a) Aus **9e**: Eine Lösung von 0.50 g (2.53 mmol) **9e** in 5 ml absol. Benzen wurde mit 0.30 g (2.53 mmol) Phenylisocyanat versetzt. Nach 6 h wurde das Lösungsmittel im Vak. entfernt und der kristalline Rückstand aus absol. Benzen umkristallisiert: 0.65 g (81%) hellgelbe Kristalle **9i**, Schmp. 159—163 °C. IR (KBr): 3 330, 3 280 (NH), 1 635 cm^{-1} (C=O). Vis (CH_2Cl_2): λ_{max} ($\log \epsilon$) 445 nm (2.34). $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1.62 [s, $(\text{CH}_3)_2\text{C}$], 6.7—7.4 (m, 4- ClC_6H_4 , C_6H_5 und NH), 8.50 (s breit, NH).

$\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{ClN}_4\text{O}$ (316.79). Ber. C 60.66 H 5.41 N 17.69.
Gef. C 61.13 H 5.60 N 17.71.

b) Aus 1-(4-Chlorphenylazo)-1-methylethylisocyanat (**9h**): Eine Lösung von 1.00 g (4.47 mmol) **9h**¹⁰ in 5 ml absol. Benzen wurde mit 0.42 g (4.47 mmol) Anilin versetzt. Nach 6 h wurde der Ansatz wie vorstehend aufgearbeitet: 1.21 g (86%) **9i**, die Identität mit der im vorhergehenden Versuch erhaltenen Probe **9i** wurde durch depressionslosen Mischschmp. und IR-Spektrum belegt.

1-[1-(4-Chlorphenylazo)-1-methylethyl]-pyridinium-bromid (9j⁺Br⁻)

a) Aus **7**: Eine aus 3.42 g (18.7 mmol) **6** bereitete CH_2Cl_2 -Lösung von **7** wurde bei 0 °C unter Rühren zu 15 ml absol. Pyridin getropft und anschließend bei Raumtemperatur belassen. Der abgeschiedene gelbe kristalline Niederschlag wurde nach 1 h abfiltriert; aus dem Filtrat wurde nach Abdestillieren des Lösungsmittels im Vak. eine weitere Produktfraktion gewonnen. Die gesammelten Kristalle wurden dreimal mit je 10 ml Ether gewaschen und im Vak. getrocknet: 4.27 (67%) gelbe Kristalle **9j⁺Br⁻**, Zersp. 162—163 °C. UV-VIS (Ethanol): λ_{max} ($\log \epsilon$) 291 (4.18), 404 nm (2.41). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 2.20 [s, $(\text{CH}_3)_2\text{C}$], 7.53, 7.75 (AA'BB'-System, 4- ClC_6H_4), 8.25—8.9 (m, H-3, H-4, H-5 von Pyridin), 9.81 (dd, $J = 6.5$ und 1.5 Hz, H-2, H-6 von Pyridin).

$\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{BrClN}_3$ (340.66). Ber. C 49.36 H 4.44 N 12.34.
Gef. C 49.33 H 4.86 N 12.58.

b) Aus **6**: Eine Lösung von 1.36 g (8.5 mmol) Brom in 10 ml absol. Pyridin wurde während 15 min bei 0 °C unter Rühren zu einer Lösung von 1.55 g

(8.5 mmol) **6** in 10 ml absol. Pyridin getropft. Der dabei gebildete kristalline Niederschlag wurde nach 4 h abfiltriert und mit Ether gewaschen: 3.42 g zitronengelbe Kristalle. Durch Zusatz von *PE* zur Mutterlauge fielen weitere 0.78 g braungelbe Kristalle aus. Gesamtmenge: 4.20 g kristallines Produkt entsprechend 99% der zu erwartenden Salze $9j^+Br^-$ und Pyridin·HBr. Dieses Gemisch wurde mit einer Lösung von 0.71 g (8.5 mmol) $NaHCO_3$ in 15 ml Wasser versetzt und nach Abklingen der Gasentwicklung achtmal mit je 30 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden am RV eingeeengt und der kristalline Rückstand mit Ether gewaschen: 2.10 g (73%) gelbe Kristalle, identisch mit dem vorherbeschriebenen Salz $9j^+Br^-$.

Anionenaustausch $9j^+Br^-$ zu $9j^+BF_4^-$

Eine Lösung von 2.87 g (22.8 mmol) KBF_4 in 100 ml Wasser wurde durch Erwärmen auf 80 °C bereitet und mit einer Lösung von 7.76 g (22.5 mmol) $9j^+Br^-$ in 20 ml Wasser versetzt. Es kam sofort zur Abscheidung eines gelben Niederschlages, der nach Eiskühlung abfiltriert, zweimal mit je 15 ml kaltem Wasser und einmal mit 15 ml Ether gewaschen wurde. Das halogenidfreie Produkt wurde im Vakuum über $CaCl_2$ getrocknet: 6.95 g (88%) gelbe Kristalle $9j^+BF_4^-$; Zersp. 154—155 °C. UV-VIS (Ethanol): λ_{max} (log ϵ) 291 (4.17), 404 nm (2.41). 1H -NMR ($DMSO-d_6$): δ 2.08 [s, $(CH_3)_2C$], 7.6—8.0 (AA'BB'-System, 4- ClC_6H_4), 8.15—9.0 (m, H-3, H-4, H-5 von Pyridin), 9.50 (d, $J = 6$ Hz, H-2, H-6 von Pyridin).



4-Cyanopyridin (**10**) aus $9j^+BF_4^-$

Eine Lösung von 0.41 g (6.33 mmol) KCN in 1.5 ml Wasser und 5 ml Methanol wurde bei 50 °C mit einer durch Erwärmen bereiteten Lösung von 2 g (5.76 mmol) $9j^+BF_4^-$ in 20 ml Methanol vereinigt. Es kam sofort zur Abscheidung eines feinen Niederschlages, der nach 1 h Eiskühlung abfiltriert wurde: 0.7 g (97%) KBF_4 . Das Filtrat wurde im Vakuum eingeeengt; der dunkelbraune, ölige Rückstand wurde bei 0 °C innerhalb von 2 h kristallin und wurde viermal mit je 5 ml H_2O extrahiert. Der in H_2O unlösliche, dunkelbraune Festkörper enthielt Aceton-4-chlorphenylhydrazon **6**. Das wäßrige Extrakt wurde mit NaCl gesättigt und dreimal mit je 20 ml Ether ausgezogen. Die vereinigten Etherphasen wurden über $MgSO_4$ getrocknet, und die nach Abziehen des Lösungsmittels verbliebenen farblosen Kristalle wurden mit wenig *PE* gewaschen und aus *PE* umkristallisiert: 0.29 g (48%) 4-Cyanopyridin (**10**), Schmp. 78—79 °C¹⁶.

Essigsäure-[1-(4-chlorphenylazo)-1-methylethyl]-ester (**9k**)

a) Aus **7**: Die aus 3.65 g (20 mmol) **6** bereitete CH_2Cl_2 -Lösung von **7** wurde im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde unter Rühren und Eiskühlung mit einer Lösung von 4.92 g wasserfreiem NaOAc in 50 ml Eisessig versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde nach 90 min Rühren auf 100 g Eis gegossen. Nach Übersichten mit 50 ml Ether wurden die Phasen getrennt und die Etherphase mit 20 ml Wasser gewaschen, mit $NaHCO_3$ neutralisiert, schließlich viermal mit je 10 ml Wasser gewaschen und über $MgSO_4$ getrocknet. Nach Abziehen des Lösungsmittels im Vakuum wurde das hinterbliebene gelbe Öl (4.21 g) durch Kugelrohrdestillation gereinigt (13.3 Pa, 90 °C): 3.62 (75%) gelbes Öl **9k**. IR (CCl_4): 1735 cm^{-1} (C=O). UV-VIS (*n*-Hexan): λ_{max} (log ϵ) 273 (4.12), 406 nm (2.28). 1H -NMR (CCl_4): δ 1.61 [s, $(CH_3)_2C$], 2.10 (s, CH_3CO), 7.2—7.7 (AA'BB'-System, 4- ClC_6H_4).

b) *Aus 6*: Zu einer Lösung von 1.62 g (19.7 mmol) wasserfreiem NaOAc in 20 ml Eisessig wurden 0.90 g Aceton-4-chlorphenylhydrazon **6** gegeben. In diese Mischung wurde unter Rühren und Eiskühlung eine Lösung von 0.79 g Br₂ in 15 ml Eisessig innerhalb von 15 min zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde nach 2 h Rühren bei 0 °C auf 100 g Eis gegossen und wie vorstehend beschrieben aufgearbeitet: 0.93 g (79%) fast einheitliches gelbes Öl **9k**. Nach Kugelrohrdestillation (13.3 Pa, 90 °C) war das Produkt nach DC und IR-Spektrum identisch mit dem aus dem vorhergehenden Versuch erhaltenen **9k**.

1-(4-Chlorphenylazo)-1-methylethyl-ethylether (9l)

Eine aus 1.77 g (9.7 mmol) **6** hergestellte CH₂Cl₂-Lösung von **7** wurde im Vakuum bei 21 °C vom Lösungsmittel befreit und bei 0 °C mit einer eiskalten Lösung von 0.45 g (1.94 mmol) Na in EtOH versetzt. Nach 2 h Rühren wurde vom ausgefallenen NaBr abfiltriert, das Filtrat wurde im Vakuum vom Lösungsmittel befreit und der Rückstand in 40 ml absol. Ether aufgenommen. Die Etherlösung wurde viermal mit je 5 ml gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Als Rückstand wurden 2.00 g eines gelben Öls erhalten, das durch Kugelrohrdestillation (13.3 Pa, 80—85 °C) und anschließende SC (60 g SiO₂, PE/Ether 4:1) ein DC einheitliches (PE/Ether 4:1) gelbes Öl ergab: 1.25 g (57%) **9l**. UV-VIS (*n*-Hexan): λ_{max} (log ε) 2.73 (4.08), 423 nm (2.10). ¹H-NMR (CCl₄): δ 1.35 (t, *J* = 7 Hz; CH₂CH₃), 1.43 [s, (CH₃)₂C], 3.75 (q, *J* = 7 Hz; CH₂CH₃), 7.2—7.9 (AA'BB'-System, 4-C₆H₄).

C₁₁H₁₅ClN₂O (226.70). Ber. C 58.28 H 6.67 N 12.36.
Gef. C 57.81 H 6.50 N 12.42.

1-(4-Chlorphenylazo)-1-methylethyl-phenylether (9m)

Eine Lösung von 2.58 g (27.4 mmol) Phenol in 20 ml absol. Ether wurde nach Abkühlen auf 0 °C portionsweise mit NaH-Dispersion (27.4 mmol NaH) versetzt. Nach Abklingen der H₂-Entwicklung wurde 1 g (4.6 mmol) 15-Krone-5 zugegeben und unter Rühren auf 20 °C erwärmt. Dazu wurde eine CH₂Cl₂-Lösung von **7** [bereitet aus 2.50 g (13.7 mmol) **6**] innerhalb von 2 min zugetropft. Nach 18 h wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der ölige, dunkelbraune Rückstand in 40 ml Ether aufgenommen. Die Etherphase wurde viermal mit je 10 ml NaOH und anschließend viermal mit 10 ml H₂O gewaschen. Nach Trocknen über MgSO₄ und Entfernen des Ethers im Vakuum verblieben 2.87 g eines braungelben Öls, das durch SC an SiO₂ (180 g), mit PE/Ether (9:1) aufgetrennt wurde: In den Fraktionen 10—18 (à 4 ml) fand sich das Produkt **9m**: 1.17 g (31%) (DC einheitlich). Das Öl erstarrte erst nach mehrtägiger Lagerung bei 5 °C zu gelben Kristallen und konnte mit Hilfe von Impfkristallen aus Methanol umkristallisiert werden. Schmp. 37—38 °C. IR (flüss. Film): 1 220—1 085 cm⁻¹ (C—O—C). UV-VIS (*n*-Hexan): λ_{max} (log ε) 277 (4.12), 424 nm (2.22). ¹H-NMR (CCl₄): δ 1.52 [s, (CH₃)₂C], 6.8—7.2 (m, C₆H₅O), 7.3—7.8 (AA'BB'-System, 4-C₆H₄).

C₁₅H₁₅ClN₂O (274.75). Ber. C 65.57 H 5.50 N 10.20.
Gef. C 65.34 H 5.33 N 10.42.

1-(4-Chlorphenylazo)-1-methyl-ethyl-isothioharnstoff·HBr (9n·HBr)

Die aus 7.42 g (40.7 mmol) **6** bereitete CH₂Cl₂-Lösung von **7** wurde mit 3.09 g (40.7 mmol) Thioharnstoff versetzt. Nach 4 h wurde auf 0 °C gekühlt, die

ausgefallenen Kristalle wurden abfiltriert, zweimal mit je 5 ml Ether gewaschen (0°C) und im Vakuumexsikkator getrocknet: 9.8 g (71%) gelbe Kristalle **9n**·HBr, Zersp. 132—134°C (aus Ethanol). UV-VIS (Ethanol): λ_{\max} (log ϵ) 287 (4.15), 398 nm (2.42). ¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ 1.90 [s, (CH₃)₂C], 7.5—8.0 (AA'BB'-System, 4-ClC₆H₄), 9.05 (s, 2NH₂).

C₁₀H₁₄BrClN₄S (337.67). Ber. C 35.57 H 4.18 N 16.59.
Gef. C 35.83 H 4.38 N 16.88.

Versuch der Hydrolyse von 9n·HBr zu 2-(4-Chlorphenylazo)-2-mercapto-propan (9o)

1.40 g (4.15 mmol) Isothiouronium-Salz **9n**·HBr wurden in 7 ml 20% NaOH-Lösung unter Verreiben gelöst, die Lösung wurde mit 50 ml Ether überschichtet und anschließend mit 2N HCl angesäuert. Nach kräftiger Phasenvermischung wurde die Etherphase abgetrennt, mit Wasser neutral gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und am RV eingengt. Es verblieben 0.87 g eines gelben, sehr stark nach Merkaptan riechenden instabilen Öls. Bei der versuchten Reinigung durch Säulenchromatographie (30 g SiO₂, PE/Ether 7:3) zersetzte sich die gelbe Verbindung und es wurden aus dem Eluat 0.44 g farbloser Kristalle isoliert, die sich nach Schmp. und IR-Spektrum als **6** erwiesen.

Literatur

- ¹ 13. Mitt., Schantl J., Karpellus P., Monatsh. Chem. **109**, 1081 (1978).
- ² Goldschmidt S., Acksteiner B., Liebigs Ann. Chem. **618**, 173 (1958).
- ³ Benzing E., Liebigs Ann. Chem. **631**, 1 (1960).
- ⁴ a) Moon M. W., J. Org. Chem. **37**, 383 (1972); b) Moon M. W., J. Org. Chem. **37**, 386 (1972).
- ⁵ Humphries J. E., Bloom E., Evans R., J. Chem. Soc. **1923**, 1766.
- ⁶ Gstach H., Schantl J. G., unveröffentlichte Ergebnisse.
- ⁷ Gorenbein E. Y., Gorenbein A. E., Zh. Neorg. Khim. **13**, 161 (1968); Chem. Abstr. **68**, 117520 g (1968).
- ⁸ Zeile K., Meyer H., Chem. Ber. **82**, 275 (1949).
- ⁹ a) Schantl J., Monatsh. Chem. **101**, 1339 (1970); b) Schantl J., Z. Naturforsch. **32b**, 72 (1977).
- ¹⁰ Schantl J., Monatsh. Chem. **101**, 568 (1970).
- ¹¹ Schantl J., Monatsh. Chem. **100**, 1479 (1969).
- ¹² Schantl J., Hebeisen P., Sci. Pharm. **51**, 379 (1983).
- ¹³ Schantl J., Gstach H., Monatsh. Chem. **116**, 1051 (1985).
- ¹⁴ a) Schantl J., Monatsh. Chem. **103**, 1705 (1972); b) Schantl J., Monatsh. Chem. **103**, 1718 (1972).
- ¹⁵ Schantl J., Gstach H., in Vorbereitung.
- ¹⁶ Schantl J., Gstach H., Synthesis **1980**, 694.
- ¹⁷ Iffland D. C., Salisbury L., Schafer W. R., J. Amer. Chem. Soc. **83**, 747 (1961).
- ¹⁸ Neugebauer F. A., Trischmann H., Liebigs Ann. Chem. **706**, 107 (1967).