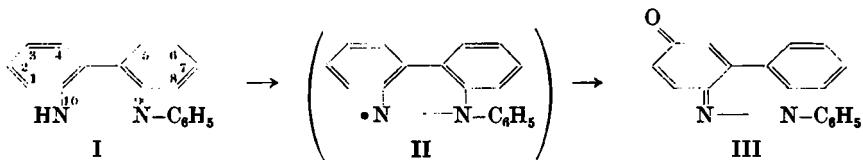


36. Georg Wittig und Alfred Schuhmacher: Über Dihydrophenazonyl-Radikale

[Aus dem Chemischen Institut der Universität Tübingen]
(Eingegangen am 4. Dezember 1954)

Während sich die Stickstoffradikale Triphenyl-hydrazyl und *N*-Benzoyl-diphenyl-hydrazyl nach St. Goldschmidt zu den entsprechenden Tetrazenen dimerisieren, gehen die analogen Radikale der Dihydrophenazon-Reihe andersartige Stabilisierungsreaktionen ein. Das *N*-Phenyl-dihydrophenazonyl oxydert sich rasch zu einem Chinonderivat, und die *N*-Acyl-dihydrophenazonyle werden zu Phenazon und *N,N'*-Diacyl-dihydrophenazon disproportioniert.

Nach St. Goldschmidt¹⁾ bildet sich bei der Dehydrierung von Triphenyl-hydrazin²⁾ mit Bleidioxyd das blaue Stickstoffradikal Triphenyl-hydrazyl, das sich beim Auskristallisieren zum farblosen Tetrazen dimerisiert. In diesem Zusammenhang interessierte das durch Addition von Phenyl-lithium an Phenazon leicht erhältliche und an der Luft unbeständige *N*-Phenyl-*N,N'*-dihydro-phenazon (I). Die Einwirkung von Bleidioxyd auf eine ätherische Lösung von I führte aber nicht zum erwarteten Dihydrophenazonyl-Radikal II, sondern zu einer orangefarbenen bei 231–232° schmelzenden Verbindung, der nach Analyse und Mol.-Gewichtsbestimmung die Summenformel C₁₈H₁₂ON₂ zukommt³⁾. Die Ausbeuten an diesem Oxydationsprodukt ließen sich bei Anwendung von Silberoxyd oder besser Bleitetraacetat in Chloroform auf 36 % bzw. 48 % d. Th. steigern.



Da magnetische Messungen⁴⁾ die Struktur eines Radikals ausschließen, bleibt als einzige Möglichkeit die Chinonformel III. Daß es sich tatsächlich um das 3-Oxo-9-phenyl-3,9-dihydro-phenazon handelt, folgt aus dem Verhalten der Verbindung gegenüber Reduktionsmitteln. Bei der Hydrierung

¹⁾ Ber. dtsh. chem. Ges. 53, 44 [1920].

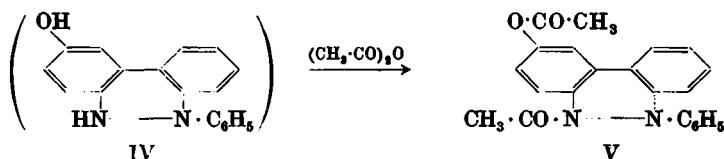
²⁾ Triphenyl-hydrazin bildet sich entgegen anders lautenden Behauptungen (H. Gilman u. J. C. Bailie, J. org. Chemistry 2, 84 [1938]) bei der Anlagerung von Phenyl-lithium an Azobenzol; G. Wittig, Angew. Chem. 53, 246 [1940]; P. F. Holt u. B. P. Hughes, J. chem. Soc. [London] 1954, 764. Nach der im Versuchsteil angegebenen Vorschrift läßt sich die Verbindung auf denkbar einfachstem Wege in einer Ausbeute von 39% d. Th. gewinnen.

³⁾ Das Radikal II bildet sich auch nicht bei der Einwirkung von Jod auf *N*-Lithium-*N*-phenyl-*N,N'*-dihydro-phenazon; vergl. F. D. Chattaway u. H. Ingle, J. chem. Soc. [London] 67, 1090 [1895].

⁴⁾ Für die Ausführung der Messung, nach der III nicht paramagnetisch ist, danken Prof. A. Knappwost, Tübingen.

in Gegenwart von Raney-Nickel wurde pro Mol. III ein Mol. Wasserstoff unter Entfärbung der Base aufgenommen; das entstandene Reduktionsprodukt ließ sich an der Luft oder rascher mit Bleidioxyd zu III zurückoxydieren. Entsprechend den Erwartungen konnte III mit Natriumdithionit in Lauge zu einer farblosen Lösung verküpt werden, aus der nach dem Aufziehen auf Baumwolle und nach dem Verhängen der Farbstoff auf der Faser regeneriert wurde.

Da das Hydrochinonderivat demnach unbeständig ist, wurde III einer acylierenden Reduktion unterworfen. Beim Kochen in Acetanhydrid mit Zinkstaub nahm die Lösung zunächst eine dunkelrote Farbe an, die bei weiterer Reduktion wieder verschwand. Dieser Farbeffekt, der auch bei der Reduktion von III mit Dithionit zu beobachten war, ist mit E. Weitz⁵⁾ auf die intermediäre Bildung eines merichinoiden Salzes zurückzuführen, das in diesem Falle zum farblosen „Hydrochinon“ IV weiter reduziert und zu V acetyliert wurde:



Die bei 128.5° schmelzenden Kristalle, deren Analyse die Formel V bestätigte, bildeten erst bei der alkalischen Verseifung an der Luft die Chinonbase III zurück. Dieser Befund und die ausbleibende Zerevitinoff-Reaktion schlossen die Möglichkeit aus, daß eine über V hinweggehende Reduktion die N-N-Bindung aufgesprengt hatte.

Es lag also der Essigsäureester des 9-Phenyl-10-acetyl-3-oxy-9,10-dihydro-phenazons vor, wie auch dessen Infrarot-Aufnahme⁶⁾ bestätigte (Abbildung 1):

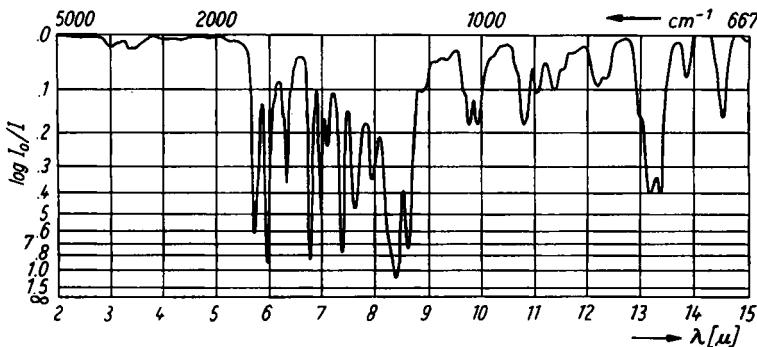


Abbildung 1. IR-Spektrum von 9-Phenyl-10-acetyl-3-acetoxy-9,10-dihydro-phenazon (V)

Die Banden bei 5.70 und $5.94\text{ }\mu$ sind für eine *O*-Acetyl- und *N*-Acetylgruppe charakteristisch. Da fernerhin die bei 12.15 und $12.38\text{ }\mu$ auftretenden

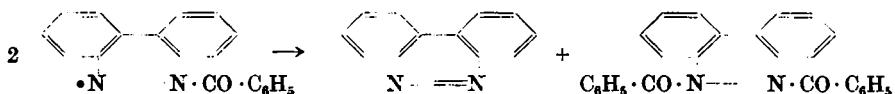
⁵⁾ Angew. Chem. 66, 675 [1954].

•) Hrn. Dr. U. Schiedt am Max-Planck-Institut für Biochemie, Tübingen, sei für seine Messungen gedankt.

Banden nur auf einen 1.2.4-trisubstituierten Benzolkern zurückzuführen sind, ist damit der parachinoide Charakter der Ausgangsbasis III sichergestellt.

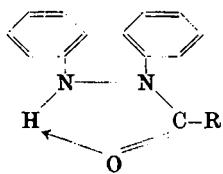
Aus diesen Resultaten folgt, daß das bei der Dehydrierung des Phenyl-dihydrophenazons zunächst entstehende Radikal II besonders instabil ist und daher leicht zum Chinonderivat III weiter oxydiert werden kann.

Dieses vom Triphenyl-hydrazyl abweichende Verhalten lud dazu ein, auch die *N*-Acyl-dihydrophenazonyl-Radikale in den Kreis der Untersuchungen miteinzubeziehen. Aus dem *N,N'*-Dihydro-phenazon entsteht bei Einwirkung von Benzoylchlorid das *N*-Benzoyl-*N,N'*-dihydro-phenazon⁷⁾. Als man diese Verbindung mit Bleidioxyd in Äther oder Chloroform schüttelte, trat vorübergehend eine goldgelbe Farbe auf, die auf ein Radikal von kurzer Lebensdauer hinwies. Da die Aufarbeitung ein äquimolekulares Gemisch von Phenazon und *N,N'*-Dibenzoyl-*N,N'*-dihydro-phenazon lieferte, kann der Vorgang nur so gedeutet werden, daß sich das instabile *N*-Benzoyl-dihydrophenazonyl im Sinne des Schemas:



disproportioniert hatte. Das von St. Goldschmidt und K. Euler⁸⁾ bei der Dehydrierung von *N*-Benzoyl-hydrazobenzol gewonnene Benzoyl-diphenyl-hydrazyl hingegen verhält sich ganz anders; es steht mit seinem Dimeren in violettblauer Lösung im Gleichgewicht.

In der Hoffnung, Stickstoffradikale von längerer Lebensdauer zu erhalten, wurden weitere *N*-Acyl-Derivate des Dihydrophenazons hergestellt und auf ihr Verhalten gegen Oxydationsmittel geprüft. Zur Untersuchung gelangten das Acetyl-, Palmitoyl-, Hexahydrobenzoyl-, Crotonoyl- und Cinnamoyl-dihydrophenazon, die wie beim Benzoylderivat durch Umsetzung des betreffenden Säurechlorids mit Dihydrophenazon gewonnen worden waren⁹⁾. Die aliphatischen Derivate sind ausnahmslos farblos, während die aromatischen Vertreter gelb aussehen.



Die für Vergleichszwecke erforderlichen *N,N'*-Diacyl-dihydrophenazone waren – mit Ausnahme des Dicrotonoyl- und Dicinnamoyl-Derivates – nicht durch Einwirkung von 2 Moll. des entsprechenden Säurechlorides auf Dihydrophenazon herzustellen, da sich wahrscheinlich die primär entstehenden Monoacyl-Verbindungen chelatisieren (siehe obenstehende Formel). Dafür spricht die Feststellung, daß sich diese in pro-

⁷⁾ G. Wittig, M. A. Jesaitis u. M. Glos, Liebigs Ann. Chem. 577, 1 [1952].

⁸⁾ Ber. dtsch. chem. Ges. 55, 618 [1922].

⁹⁾ Benzolsulfochlorid oxydierte Dihydrophenazon zu Phenazon, wobei gleichzeitig Benzolsulfinsäure und Chlorwasserstoff entstanden; vergl. J. v. Braun u. W. Kaiser, Ber. dtsch. chem. Ges. 56, 549 [1923]. Analog wurde Tritylchlorid bei der Umsetzung mit Dihydrophenazon augenblicklich und quantitativ zu Tritan und Chlorwasserstoff reduziert – unter gleichzeitiger Bildung von Phenazon; Diphenylmethylenchlorid reagierte entsprechend, aber langsamer.

tonen-bindendem Pyridin nach mehr oder weniger langer Reaktionsdauer mit einem zweiten Mol. Säurechlorid zu den gewünschten Diacyl-dihydrophenazonen umsetzten, die übrigens alle farblos und an der Luft haltbar sind.

Die nachfolgende Oxydation der Monoacyl-dihydrophenazone mit Bleidioxyd in Chloroform war in ihrem Ablauf und Endresultat der Dehydrierung des Benzoyl-dihydrophenazons analog. Zwischendurch beobachtete man die goldgelbe Farbe des Stickstoffradikals, die sich aber in allen Fällen sofort wieder aufhellte. Als man bei -80° oxydierte und die Lösung rasch in ein vorgekühltes Schlenk-Rohr filtrierte, zeigte sie eine orange Farbe, die aber innerhalb einer Minute in die hellgelbe Farbe des Phenazons umschlug. Die Aufbereitung aller Ansätze führte wieder zu den Disproportionierungsprodukten des Radikals. Das zu erwartende Phenazon, das in Säuren löslich ist, konnte in Ausbeuten von etwa 80 % d. Th. isoliert werden; die zugehörigen Diacyl-dihydrophenazone fielen in Ausbeuten zwischen 70 und 90 % d. Th. an und wurden durch ihre Mischschmelzpunkte mit den oben genannten Vergleichspräparaten identifiziert. An diesen Resultaten änderte sich nichts, als man die Oxydationsmittel (Quecksilberoxyd, Silberoxyd, Kaliumpermanganat) und die Solvenzien (Äther, Aceton, Kohlenstofftetrachlorid, Benzol, Toluol) variierte.

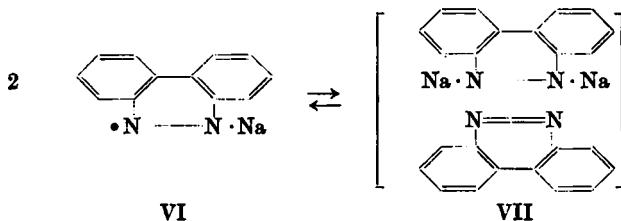
Auch die Umsetzung des Monoacyl-dihydrophenazons mit Radikalstartern wie Dibenzoyl-peroxyd, Chinon und Triphenylmethyl führte zu den gleichen Endprodukten Phenazon und Diacyl-dihydrophenazon. Dabei wurden die Acceptoren für den NH-Wasserstoff zu Benzoësäure, Hydrochinon und Tritan reduziert. Bemerkenswert ist die glatt verlaufende Umwandlung von Triphenylmethyl in Tritan, die sonst nur schwierig erfolgt¹⁰⁾. Die letztere Reaktion lud dazu ein, das primär entstehende Stickstoffradikal mit überschüssigem Triphenylmethyl abzufangen. Aber bei der Einwirkung von 2 Moll. Triphenylmethyl auf *N*-Benzoyl-dihydrophenazon erhielt man wiederum neben Triphenylmethan das Phenazon und Dibenzoyl-dihydrophenazon, während das unumgesetzte Triphenylmethyl bei der Aufarbeitung an der Luft in Ditrityl-peroxyd überging¹¹⁾. Auch mit dem sonst auf Stickstoffradikale ansprechenden Stickoxyd ließ sich das Dihydrophenazonyl-Radikal nicht fixieren. Als man die auf -80° gekühlte Lösung des Benzoyl-dihydrophenazons in Chloroform mit Bleidioxyd unter gleichzeitigem Einleiten des Stickoxydes umsetzte, blieb das Abfangmittel wirkungslos, wie die nachfolgende Isolierung von Phenazon und Dibenzoyl-dihydrophenazon zeigte¹²⁾.

Zu dem kurzlebigen Acyl-dihydrophenazonyl-Radikal gelangte man noch auf einem ganz anderen Wege. Bei der Addition von Natrium an Phenazon in Äther entstand eine zunächst grüne, dann violette Lösung, die das Dimetall-Addukt⁷⁾ enthielt, wie die Titration mit ätherischer Benzoësäure zum farblosen Dihydrophenazon bewies. Bei der Vereinigung des Dimetall-Adduktes mit der äquiv. Menge Phenazon schlug die violette

¹⁰⁾ Vergl. H. Wieland u. C. Müller, Liebigs Ann. Chem. 401, 240 [1913].

¹¹⁾ Vergl. St. Goldschmidt u. B. Wurzschnitt, Ber. dtsch. chem. Ges. 55, 3216 [1922]. ¹²⁾ Siehe St. Goldschmidt, Ber. dtsch. chem. Ges. 53, 46 [1920].

Farbe nach Blaugrün um, und aus konzentrierteren Lösungen schied sich das gebildete *N*-Natrium-dihydrophenazonyl (VI) als dunkelgrünes Pulver ab. Die Frage, ob wirklich diese merichinoide Verbindung oder das molekulare Addukt VII oder schließlich ein Gleichgewicht zwischen beiden Formen vorliegt:



konnte durch magnetische Messung des Kristallpulvers¹³⁾ entschieden werden. Wie aus den Abweichungen der gefundenen von den berechneten molaren magnetischen Suszeptibilitäten für VI (Mol.-Gew. 203) hervorgeht:

Temperatur in °K	$\chi_{\text{g}} \cdot 10^6$ gef.	$\chi_{\text{mol}} \cdot 10^6$ gef.	$\chi_{\text{mol}} \cdot 10^6$ ber.	% Radikal
90	8.67	1760	4140	42.5
195	5.06	1027	1910	54
296	3.34	678	1260	54

handelt es sich um ein Gleichgewicht zwischen dem Radikal VI und dem Addukt VII, das sich mit steigender Temperatur nach der Seite des freien Radikals verschiebt. Der gefundene Paramagnetismus läßt sich nur durch die Existenz des Stickstoffradikals VI erklären¹⁴⁾.

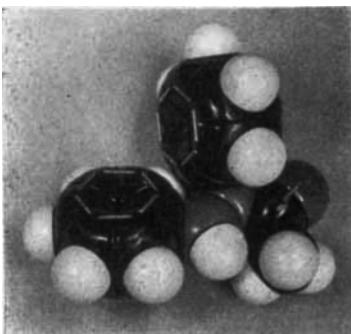
Als man das VI entsprechende *N*-Lithium-dihydrophenazonyl in seiner blaugrünen ätherischen Lösung mit Benzoylchlorid umsetzte, schlug die Farbe sofort nach Hellgelb um, und bei der nachfolgenden Aufarbeitung erhielt man in äquivalenten Anteilen Phenazon und Dibenzoyl-dihydrophenazon. Da anzunehmen ist, daß das Radikal VI (Li statt Na) aus dem Gleichgewicht VI ⇌ VII heraus schneller als das Dilithium-Addukt VII (Li statt Na) mit dem Säurechlorid reagiert, worauf die vor der Aufhellung kurz auftretende violette Farbe des Dimetalladduktes bei der Umsetzung des Mononatrium-Derivates VI mit dem Säurechlorid hinweist, dürfte der Vorgang so zu interpretieren sein, daß zunächst das Benzoyl-dihydrophenazonyl gebildet wird, das sich dann zu Phenazon und Dibenzoyl-dihydrophenazon disproportioniert.

Wie ist das hier herausgestellte so unterschiedliche Verhalten der Hydrazyle und Dihydrophenazonyle zu erklären? Die Kalottenmodelle zeigen zunächst,

¹³⁾ Für die Ausführung der Messung sind wir Prof. W. Klemm, Münster, zu Dank verpflichtet.

¹⁴⁾ Vergl. dazu das Addukt von Natrium an Azobenzol: W. Schlenk und Mitarbb., Ber. dtsh. chem. Ges. 47, 485 [1914].

dass die beiden Benzolkerne im *N*-Acetyl-hydrazobenzol gegeneinander verdrillt sind (Abbild. 2), während sie im *N*-Acetyl-dihydrophenazon komplanar liegen (Abbild. 3), worauf im letzteren Falle auch die starke Fluorescenz ihrer Acyl- und Diacyl-Derivate im UV-Licht hinweist. Daher sind



Abbild. 2
N-Acetyl-hydrazobenzol



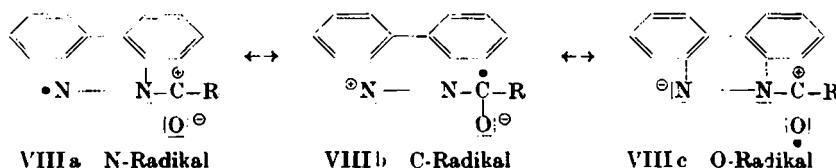
Abbild. 3
N-Acetyl-dihydrophenazon

im ebenen Diphenyl-System des Dihydrophenazons mehr Mesomeriemöglichkeiten gegeben als bei den abgeriegelten Phenylgruppen des Hydrazins, zwischen denen sich erst beim Übergang zum Hydrazyl-Radikal die Resonanz verstärken wird. Da demnach der Energiegewinn bei der Aufhebung des Radikalzustandes im Falle des Dihydrophenazonyls größer als im Falle des Hydrazyls sein muß, wird sich das dahingehend auswirken, daß jenes Radikal eine stärkere Tendenz zur Paarung des Einzelelektrons am Stickstoff als das Hydrazyl besitzt. Aus dem gleichen Grunde dissoziert Hexaphenyl-äthan in seine Radikale, während beim Difluorenyl-diphenyl-äthan¹⁵⁾ freie Radikale nicht in Erscheinung treten. Die naheliegende Konsequenz daraus, daß sich Dihydrophenazonyl leichter als Hydrazyl zum Tetrazan-Derivat dimerisieren muß, ist aber mit den tatsächlichen Verhältnissen nicht in Einklang zu bringen. Vielleicht verhindert beim Dihydrophenazonyl, wie aus den Kalottenmodellen (Abbild. 2 und 3) zu ersehen ist, die erhebliche N-Abshirmung seine Dimerisation. Die unabhängig von dieser sterischen Hinderung gewonnene Erkenntnis, daß das Phenyl-dihydrophenazonyl und Acyl-dihydrophenazonyl instabiler als die entsprechenden Hydrazyl-Radikale sein müssen, macht es verständlich, daß jene Stickstoffradikale in Ausweichreaktionen entweder in das Chinon III umgewandelt werden oder Disproportionierungsreaktionen eingehen.

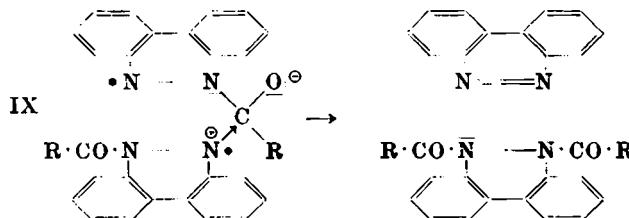
Bei der hier aufgefundenen Acylwanderung, die zwangsläufig mit der Dismutation des Acyl-dihydrophenazonyls zum Phenazon und Diacyl-dihydro-

¹⁵⁾ W. Schlenk u. H. Mark, Ber. dtsch. chem. Ges. 55, 2299 [1922]. Eine Abnahme des Radikalcharakters bei entsprechenden Metallketlen (z. B. beim Übergang Benzo-pheno-nium-kalium → Fluorenium-kalium) hat E. Müller nachgewiesen: E. Müller, „Neuere Anschauungen d. org. Chemie“, S. 288 (Springer-Berlin, 1940).

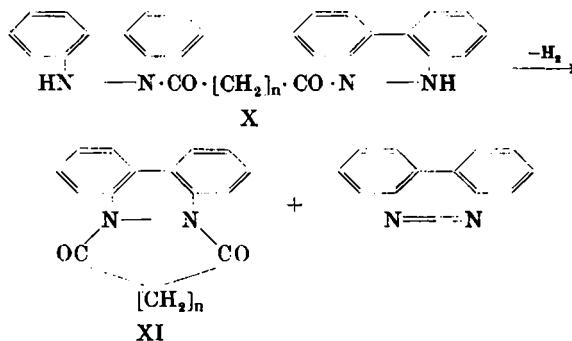
phenazon verknüpft ist, erhebt sich die Frage, ob diese Verschiebung von einem Radikal zum anderen radikalisch oder ionisch erfolgt. Eine bündige Entscheidung darüber zu treffen, dürfte schwierig sein, da die mesomeren Grenzstrukturen:



mehrere Möglichkeiten der Radikalannäherung zulassen, von der aus der Absprung des Acyls von dem einen Stickstoffatom zum anderen erfolgen muß. Als wahrscheinlich ist anzunehmen, daß die Grenzform VIIIa zum Zuge kommt und sich zu IX dimerisiert; dieser Übergangszustand würde dann unter kationischer Abwanderung der Acylgruppe zu den gefundenen Disproportionierungsprodukten Phenazon und Diacyl-dihydrophenazon führen:



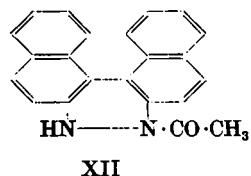
Um in den Chemismus der Acylwanderung tiefer einzudringen, wurden Acyl-dihydrophenazone mit zweibasischen Carbonsäuren hergestellt und ihre Zerfallserscheinungen bei der Dehydrierung untersucht. Dabei gelangten die Kondensationsprodukte des Dihydrophenazons mit Oxalylchlorid, Bernsteinsäure- und Adipinsäure-dichlorid zur Untersuchung. Man erwartete bei den Bis-dihydrophenazoniden X (n = 2 oder 4), daß sie sich bei ihrer Dehydrierung über die zugehörigen Stickstoffradikale zu Phenazon und den cyclischen Säure-dihydrophenazoniden XI (n = 2 oder 4) disproportionierten:



Bei der Oxydation ihrer Suspensionen in Chloroform oder Benzol mit Bleidioxyd beobachtete man bei dem Bernsteinsäure-Derivat kurzfristig eine

hellblaue Färbung, die auf die Bildung eines radikalischen Zwischenproduktes hinwies. Die Aufarbeitung lieferte in allen drei Fällen neben geringen Mengen eines braunen Harzes das gesamte Phenazon, das zur Herstellung der Verbindungen diente, zurück. Die Abspaltung des bifunktionellen Acylrestes unter Verharzung und gleichzeitiger Phenazon-Bildung erinnert an das Verhalten des Benzoyl-hydrazobenzols⁸⁾, das merkwürdigerweise in zwei Formen vorkommt, von denen nur die eine das Tetrazan liefert, während die andere unter Verlust des Acylrestes in Azobenzol übergeht. Da diese unerwarteten Resultate nichts zur Klärung der Acylwanderung beitragen, wurden die Untersuchungen nach dieser Richtung hin abgebrochen.

Schließlich sei erwähnt, daß das *N*-Acetyl-*N,N'*-dihydro-3.4;5.6-dibenzo-phenazon (XII), dessen Synthese aus β -Naphthylamin im Versuchsteil beschrieben ist, bei seiner Dehydrierung mit Bleioxyd nicht die bei den Monoacetyl-Derivaten beobachtete Disproportionierungsreaktion eingeht, sondern statt dessen ebenfalls unter Abspaltung der Acetylgruppe quantitativ in 3.4;5.6-Dibenzo-phenazon übergeht.



XII

Beschreibung der Versuche

A. Reihe des 3-Oxo-9-phenyl-3.9-dihydro-phenazons

Triphenyl-hydrazin: Zu einer auf etwa -70° gekühlten Lösung von 9.1 g (0.05 Mol) Azobenzol in 80 ccm absol. Äther ließ man langsam unter Umschütteln 60 ccm einer 1nPhenyl-lithium-Lösung (0.06 Mol) zulaufen, brachte die Mischung im Laufe von 3 Stdn. auf Raumtemperatur und zersetzte sie mit Eisstückchen. Nach dem Trocknen der äther. Schicht und nach dem Einengen fügte man Hexan hinzu und saugte die abgeschiedenen Kristalle ab. Das Triphenyl-hydrazin schmolz nach dem Umkristallisieren aus Äthanol bei 142° (Zers.); Ausb. 5.0 g (38.5% d.Th.). Auf die Reinigung des in der Hauptsache aus Hydrazobenzol bestehenden Nebenproduktes wurde verzichtet.

Aus der roten Hexan-Mutterlauge konnten durch starkes Einengen und Behandeln mit Pentan 0.6 g eines gelblichen Pulvers gewonnen werden, das nach dem Umkristallisieren aus Äthanol bei 150° (Zers.) schmolz und bei der Mischprobe mit Triphenyl-hydrazin eine starke Schmelzpunktserniedrigung zeigte.

(C₁₂H₁₀N)_x (168.2)_x Ber. C 85.68 H 5.99 N 8.33 Gef. C 85.52 H 6.03 N 8.41

Die Oxydation des Nebenproduktes, das sich als nicht identisch mit Tetraphenylhydrazin erwies, mit Bleidioxyd in Chloroform führte zu einer über längere Zeit haltbaren grünen Lösung. Die Verbindung wurde nicht weiter untersucht.

N-Phenyl-*N,N'*-dihydro-phenazon¹⁶⁾ (I): Zu einer Suspension von 1.1 g (6 mMol) Phenazon vom Schmp. 154–156° in 20 ccm absol. Äther ließ man 6 mMol Phenyl-lithium in Äther zutropfen, wobei sich die Lösung vorübergehend rot färbte. Nach 15 Min. schieden sich die gelblichen Kristalle des Adduktes ab, die (alle Operationen unter Stickstoff) mit soviel ausgekochtem Wasser zersetzt wurden, daß sich das gebildete Lithiumhydroxyd wieder löste. Die ätherische Schicht dekantierte man in ein Doppelschlenkrohr, trocknete mit Natriumsulfat und verjagte nach dem Dekantieren in das andere Rohr den Äther. Die zurückgebliebenen Kristalle wurden im Doppelrohr

¹⁶⁾ Bearbeitet von R. Köberle, Diplomarb. Tübingen, 1950.

mehrere Male aus Petroläther umkristallisiert und die jetzt farblosen seidenglänzenden Nadeln über Paraffin getrocknet. Sie schmolzen unter Stickstoff bei 122–124° ohne Zersetzung.

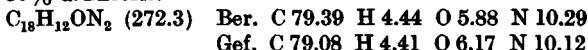


An der Luft sind die Kristalle sehr zersetztlich.

N-Phenyl-*N'*-benzoyl-dihydrophenazon¹⁶⁾: Zu einer aus 6 mMol Phenazon und 6 mMol Phenyl-lithium in absol. Äther bereiteten Suspension von *N*-Phenyl-*N'*-lithium-dihydrophenazon fügte man 6 mMol Benzoylchlorid. Nach dem Zersetzen mit Wasser hinterließ die ätherische Schicht beim Verjagen des Solvens farblose Kristalle, die nach dem Umlösen aus Äthanol bei 166–167° schmolzen. Ausb. 60% d. Theorie.



3-Oxo-9-phenyl-3,9-dihydro-phenazon (III): Eine aus 3.6 g (20 mMol) Phenazon und 18 ccm 1.2 n Phenyl-lithium-Lösung (20 mMol) in insgesamt 80 ccm Äther bereitete Lösung von *N*-Phenyl-dihydrophenazon wurde nach dem Trocknen über Natriumsulfat vom Solvens befreit, und die verbliebenen Kristalle wurden rasch in 40 ccm trocknem Chloroform gelöst. Nach Zugabe von 10 g Silberoxyd in kleinen Anteilen zu der gekühlten Lösung schüttelte man die Mischung 3 Stdn. lang, filtrierte sie und entfernte das Solvens i. Vakuum. Nach dem Umkristallisieren aus Methanol unter Zusatz von Tierkohle schmolz die Chinonbase bei 231–232°. Ausb. an den orangefarbenen Nadeln 36% d. Theorie.



In warmer konz. Salzsäure ist die Verbindung löslich; das beim Abkühlen auskristallisierende gelbe Hydrochlorid ging beim Waschen mit Wasser in ein rotes Salz über, das mit konz. Salzsäure das gelbe Hydrochlorid zurückbildete.

9-Phenyl-10-acetyl-3-acetoxy-9,10-dihydro-phenazon (V): Zu einer siedenden Lösung von 0.81 g der Chinonbase in 30 ccm Acetanhydrid fügte man unter Stickstoff anteilweise 3 g Zinkstaub, wobei sich die ursprünglich orangerote Lösung über Dunkelrot nach Blaugelb aufhellte. Nach dem Filtrieren und Abdestillieren des Solvens i. Vak. wurde der Rückstand mit heißem Benzol extrahiert und die Lösung bis zur beginnenden Kristallisation eingeengt. Durch Umkristallisieren aus Methanol erhielt man das farblose Hydrochinonderivat vom Schmp. 128.5° in einer Ausb. von 78% d. Theorie.



Zur Verseifung des Esters wurde eine Probe in methanol. Natronlauge 2 Stdn. gekocht und die unter der gleichzeitigen Einwirkung von Luftsauerstoff zurückgebildete Chinonbase aus Äthanol umkristallisiert. Ausb. an der bei 231–232° schmelzenden Verbindung 63% d. Theorie.

B. Reihe der *N*-Acyl-dihydrophenazone

Herstellung der *N*-Monoacyl-dihydrophenazone

Entsprechend der bereits beschriebenen Synthese des *N*-Benzoyl-dihydrophenazons⁷⁾ wurden zunächst 0.9 g (5 mMol) Phenazon in 50 ccm absol. Äther mit 0.3 g Lithiumschnitzeln 6 Stdn. lang unter Stickstoff geschüttelt. Die olivgrüne Lösung des Metalladduktes wurde nach der Filtration in ein zweites Schlenk-Rohr mit einer Lösung von 1.2 g (10 mMol) Benzoesäure in 10 ccm absol. Äther zersetzt, wobei unter Abscheidung von Lithium-benzoat die hellgelbe Lösung des *N,N'*-Dihydro-phenazons entstand. Nach Zugabe des in wenig absol. Äther gelösten Säurechlorides (jeweils 5 mMol) überließ man die Mischung 1 Stde. sich selbst, schüttelte sie mit Wasser durch, wusch die ätherische Phase mit verd. Salzsäure und Wasser und kristallisierte das *N*-Acyl-dihydrophenazon um.

N-Acetyl-dihydrophenazon¹⁷⁾: Aus Methanol in farblosen Nadeln vom Schmp. 113.5–114°; Ausb. 91% d. Theorie.

$C_{14}H_{18}ON_2$ (224.3) Ber. C 74.98 H 5.39 N 12.49 Gef. C 75.18 H 5.35 N 12.55

N-Palmitoyl-dihydrophenazon: Aus Petroläther farblose Kristalle vom Schmp. 90°; Ausb. 90% d. Theorie.

$C_{28}H_{46}ON_2$ (420.6) Ber. C 79.95 H 9.59 N 6.66 Gef. C 79.76 H 9.62 N 6.74

N-Hexahydrobenzoyl-dihydrophenazon: Aus Methanol farblose Kristalle vom Schmp. 135.5–137°; Ausb. 75% d. Theorie.

$C_{19}H_{30}ON_2$ (292.4) Ber. N 9.58 Gef. N 9.41

N-Crotonoyl-dihydrophenazon: Aus Methanol gelbliche Kristalle vom Schmp. 132–132.5°; Ausb. 80% d. Theorie.

$C_{16}H_{14}ON_2$ (250.3) Ber. C 76.77 H 5.64 N 11.19 Gef. C 76.49 H 5.63 N 11.22

N-Cinnamoyl-dihydrophenazon⁷⁾: Aus Äthanol gelbe Nadeln vom Schmp. 163 bis 164°; Ausb. 80% d. Theorie.

Herstellung der *N,N'*-Diacyl-dihydrophenazone

N,N'-Diacetyl-dihydrophenazon: Erhalten durch Aufkochen von *N*-Acetyl-dihydrophenazon in Acetanhydrid. Aus Methanol farblose Kristalle vom Schmp. 168.5 bis 169.5°; Ausb. nahezu quantitativ.

$C_{16}H_{14}O_2N_2$ (266.3) Ber. N 10.52 Gef. N 10.61

N,N'-Dipalmitoyl-dihydrophenazon: Aus *N*-Palmitoyl-dihydrophenazon beim Aufkochen mit der äquival. Menge Palmitoylchlorid in Pyridin. Ausfällen mit Wasser und Umkristallisieren aus Äthanol führte zu farblosen Nadeln vom Schmp. 58 bis 60°; Ausb. 49% d. Theorie.

$C_{44}H_{70}O_2N_2$ (659.0) Ber. N 4.25 Gef. N 4.50

N,N'-Bis-hexahydrobenzoyl-dihydrophenazon: Eine Lösung von 2 mMol des Monoacyl-Derivates in 10 ccm Benzol und 5 ccm Pyridin wurde mit 2 mMol Cyclohexan-carbonsäurechlorid 6 Std. zum Sieden erhitzt. Nach dem Eindampfen i. Vak. bis zur Trockne kristallisierte man den Rückstand aus 80-proz. Methanol um. Ausb. an der bei 178–179° schmelzenden Verbindung 61% d. Theorie.

$C_{28}H_{30}O_2N_2$ (402.5) Ber. N 6.96 Gef. N 7.31

N,N'-Dicrotonoyl-dihydrophenazon: Aus 2.5 mMol Dihydrophenazon und 5 mMol Crotonsäurechlorid in 50 ccm absol. Äther erhielt man nach dem Umkristallisieren aus Methanol farblose Nadeln vom Schmp. 192–194°; Ausb. 82% d. Theorie.

$C_{20}H_{18}O_2N_2$ (318.4) Ber. N 8.80 Gef. N 8.74

N,N'-Dicinnamoyl-dihydrophenazon⁷⁾: Aus Anisol farbloses Pulver vom Schmp. 289–290°.

N,N'-Dibenzoyl-dihydrophenazon⁷⁾: Erhalten durch Aufkochen von 2 mMol *N*-Benzoyl-dihydrophenazon mit 2 mMol Benzoylchlorid in 5 ccm Pyridin. Aus Methanol farblose Kristalle vom Schmp. 158–159°; Ausb. 51% d. Theorie.

Dehydrierung der *N*-Monoacyl-dihydrophenazone

Zur Dehydrierung löste man die *N*-Acyl-dihydrophenazone in Chloroform, schüttete die Lösung mehrere Stunden mit überschüss. Bleidioxyd und filtrierte sie darauf. Aus dem Filtrat wurde mit verd. Salzsäure das entstandene Phenazon ausgezogen, das in Ausbeuten zwischen 77 und 88% d. Th. in reiner Form zu gewinnen war. Die Chloroform-Lösung wurde nach dem Waschen mit Wasser und nach dem Trocknen vom Solvens befreit und das verbliebene *N,N'*-Diacyl-dihydrophenazon aus den unter diesen Verbindungen aufgeführten Lösungsmitteln umkristallisiert. Die Reinausbeuten bewegten sich zwischen 70 und 92% d. Theorie.

¹⁷⁾ Zur Synthese der Verbindung wurde das Dilithium-Addukt mit Eisessig zersetzt und anschließend mit Acetylchlorid behandelt, da bei dem üblichen Zersetzen des Adduktes mit Äther Benzoesäure die Molekülverbindung des *N*-Acetyl-dihydrophenazons mit Benzoesäure vom Schmp. 118.5–119.5° auskristallisierte.

Mit Benzoylperoxyd: Eine Lösung von 2 mMol *N*-Cinnamoyl-dihydrophenazon in 60 ccm absol. Benzol erhielt man nach Zusatz von 1 mMol Benzoylperoxyd 2 Stdn. auf 70°. Beim Abkühlen schied sich *N,N'*-Dicinnamoyl-dihydrophenazon als farbloses Pulver aus, das nach dem Umkristallisieren aus Anisol bei 288–289° schmolz; Ausb. 69% d. Theorie. Das benzolische Filtrat wurde mit verd. Salzsäure und dann mit Natriumcarbonat-Lösung extrahiert. Durch Neutralisation des sauren Auszuges erhielt man Phenazon vom Schmp. 154–156° in 66-proz. Ausb. und beim Ansäuern des alkalischen Auszuges Benzoesäure vom Schmp. 119–120°; Ausb. 45% d. Theorie.

Mit *p*-Chinon: Bei der Vereinigung von 2 mMol *N*-Cinnamoyl-dihydrophenazon in 35 ccm Chloroform mit 1 mMol *p*-Chinon in 5 ccm Chloroform schied sich sofort dunkelgrünes Chinhedron ab, das nach 24 Stdn. in das farblose Hydrochinon übergegangen war. Seine langen Nadeln vom Schmp. 168–170° wurden abgesaugt; Ausb. 81% d. Theorie. Aus der Mutterlauge fiel nach längeren Aufbewahren bei 0° das *N,N'*-Dicinnamoyl-dihydrophenazon vom Schmp. 287–288° aus; Ausb. 86% d. Theorie. Aus der verbliebenen Lösung ließ sich Phenazon vom Schmp. 153–155° in 77-proz. Ausbeute mit Salzsäure extrahieren.

Mit Triphenylmethyl: Eine Mischung von 2 mMol *N*-Cinnamoyl-dihydrophenazon und 2 mMol Triphenylmethyl¹⁸⁾ in 40 ccm absol. Benzol wurde 30 Min. lang auf 100° erhitzt, wobei die Radikalaläre verschwand. Das abgeschiedene *N,N'*-Dicinnamoyl-dihydrophenazon vom Schmp. 287–290° wurde abgesaugt; Ausb. 93% d. Theorie. Aus der benzolischen Mutterlauge extrahierte man mit Salzsäure das Phenazon vom Schmp. 153–155° in 77-proz. Ausbeute, und nach Verjagen des Benzols verblieb Triphenylmethan, das nach dem Umkristallisieren aus Äthanol bei 90–91° schmolz; Ausb. 84% d. Theorie.

Ein gleichartiger Ansatz mit *N*-Benzoyl-dihydrophenazon lieferte nach dem Ausziehen mit Salzsäure 77% Phenazon vom Schmp. 153–155° und nach dem Chromatographieren der benzolischen Lösung an einer Aluminiumoxyd-Säule 46% *N,N'*-Dibenzoyl-dihydrophenazon vom Schmp. 156–158° und 65% Triphenylmethan vom Schmp. 89–91°. Überschüssiges Triphenylmethyl wurde in einem weiteren Ansatz als Ditrityl-peroxyd zurückerhalten.

Eine Mischung von 5 mMol *N,N'*-Dihydro-phenazon und 5 mMol Tritylchlorid in 50 ccm absol. Äther wurde nach 2 Stdn. mit verd. Salzsäure extrahiert, wobei 88% Phenazon vom Schmp. 154–156° isoliert wurden. Das nach dem Abdestillieren des Äthers verbliebene Triphenylmethan schmolz nach dem Umkristallisieren aus Methanol bei 91–92°; Ausb. 91% d. Theorie.

Zu der rotbraunen Lösung von 5 mMol *N*-Lithium-dihydrophenazon⁷⁾ in 50 ccm Äther fügte man 5 mMol Benzhydrylchlorid und zersetzte die Mischung nach 1½ stdg. Schütteln mit Wasser. Mit Salzsäure ließen sich 88% Phenazon vom Schmp. 153 bis 154° extrahieren. Nach dem Verjagen des Äthers destillierte man bei 12 Torr 68% Diphenylmethan vom Schmp. 27° ab (Mischprobe).

Zur Disproportionierung von *N*-Benzoyl-dihydrophenazon!

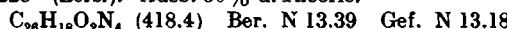
Zu der aus 2.5 mMol Phenazon und metall. Lithium in 50 ccm absol. Äther bereiteten olivgrünen Lösung von Dilithium-dihydrophenazon (s. S. 242) fügte man 2.5 mMol Phenazon und schüttelte die Mischung 24 Stdn., wobei die blaugrüne Lösung von *N*-Lithium-dihydrophenazon entstand. Nach Zusatz von 5 mMol Benzoylchlorid verschwand die Farbe sofort. Hierauf zersetzte man die Mischung mit Wasser und erhielt durch Extraktion der äther. Schicht mit verd. Salzsäure 88% Phenazon vom Schmp. 153–154°. Das nach dem Verjagen des Äthers zurückgebliebene 9.10-Dibenzoyle-dihydrophenazon schmolz nach dem Umkristallisieren aus Methanol bei 155–156°; Ausb. 40% d. Theorie.

C. Reihe der Bis-dihydrophenazonide

Oxalsäure-bis-dihydrophenazonid: Zu einer Lösung von 5 mMol *N,N'*-Dihydro-phenazon in 50 ccm Äther ließ man 2.5 mMol Oxalylichlorid vom Sdp. 63

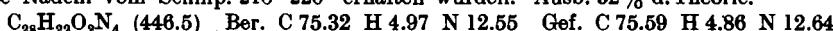
¹⁸⁾ M. Gomberg, Ber. dtsch. chem. Ges. 84, 2727 [1901].

bis 64° in 20 ccm absol. Äther eintropfen. Nach 1 Stde. hydrolysierte man die Mischung, verjagte den Äther und kochte den Rückstand mit Methanol auf. Das verbliebene Bis-dihydrophenazonid bildete nach dem Umkristallisieren aus Eisessig farblose Nadeln vom Schmp. $223\text{--}225^\circ$ (Zers.). Ausb. 50% d. Theorie.



Eine Suspension von 0.42 g (1mMol) Bis-dihydrophenazonid in 40 ccm Chloroform wurde mit 1.5 g Bleidioxyd 2 Tage lang geschüttelt, danach filtriert und mit verd. Salzsäure ausgezogen. Durch Neutralisation des Extraktes gewann man 0.33 g Phenazon vom Schmp. $153\text{--}155^\circ$. Ausb. 91% d. Theorie. Die Chloroform-Lösung hinterließ beim Verjagen des Solvens keinen Rückstand.

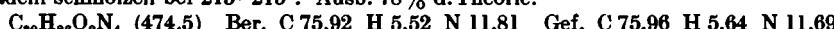
Bernsteinsäure-bis-dihydrophenazonid (X, n=2): Zu einer Lösung von 5 mMol N-Lithium-N,N'-dihydro-phenazon in 50 ccm Äther ließ man 2.5 mMol Bernsteinsäure-dichlorid vom Sdp.₁₃ $79.5\text{--}80^\circ$ in 15 ccm absol. Äther zutropfen, wobei violette Kristalle abgeschieden wurden. Man saugte sie nach dem Schütteln der Mischung mit Wasser ab und kristallisierte sie aus Eisessig und dann aus Butanol um, wobei farblose Nadeln vom Schmp. $218\text{--}220^\circ$ erhalten wurden. Ausb. 32% d. Theorie.



Eine Suspension von 0.67 g (1.5 mMol) Bis-dihydrophenazonid in 50 ccm absol. Benzol wurde mit 3 g Bleidioxyd 12 Stdn. geschüttelt, filtriert und mit Salzsäure ausgezogen. Aus dem Extrakt gewann man 0.5 g (92% d.Th.) Phenazon vom Schmp. $153\text{--}154^\circ$; die benzolische Lösung hinterließ beim Abdestillieren des Solvens 0.1 g eines braunen Harzes.

Zu einer Lösung von 2 mMol Triphenylmethyl¹⁸⁾ in 100 ccm absol. Benzol fügte man 1 mMol des Bis-dihydrophenazonids und schüttelte die Mischung 2 Tage lang, wobei sich die gelbe Radikalfarbe aufhellte. Beim Extrahieren mit Salzsäure erhielt man 83% Phenazon vom Schmp. $153\text{--}154^\circ$. Aus der benzolischen Lösung ließen sich nach dem Verjagen des Solvens durch Chromatographieren über Aluminiumoxyd und Umkristallisieren aus Äthanol 73% Triphenylmethan vom Schmp. $90\text{--}91^\circ$ isolieren.

Adipinsäure-bis-dihydrophenazonid (X, n=4): Zu einer Lösung von 10 mMol N-Lithium-dihydrophenazon in 100 ccm Äther gab man tropfenweise 5 mMol Adipinsäure-dichlorid vom Sdp.₁₃ $128\text{--}130^\circ$ in 20 ccm absol. Äther, wobei das Bis-dihydrophenazonid z.Tl. auskristallisierte. Nach der Zersetzung mit Wasser und nach dem Verdampfen des Äthers kristallisierte man es aus Butanol um. Die farblosen Nadeln schmolzen bei $213\text{--}215^\circ$. Ausb. 78% d. Theorie.



Eine Suspension von 1 mMol des Bis-dihydrophenazonids in 50 ccm absol. Benzol wurde mit 3 g Bleidioxyd 12 Stdn. geschüttelt, filtriert und mit Salzsäure ausgezogen. Der Extrakt lieferte 85% Phenazon vom Schmp. $153\text{--}154^\circ$; die benzolische Lösung eine geringe Menge an braunem Harz.

D. Reihe des 3.4;5.6-Dibenzo-phenazons

2-Nitro-naphthalin: Zu einer Lösung von 3.6 g β -Naphthylamin in 20 ccm Trifluoressigsäure fügte man unter Eiskühlung 3.3 ccm einer 80-proz. Wasserstoffperoxyd-Lösung tropfenweise hinzu, ließ die Mischung über Nacht stehen und destillierte das entstandene 2-Nitro-naphthalin mit Wasserdampf ab. Die ausgeätherte und aus Äthanol umkristallisierte Verbindung schmolz bei $78\text{--}79^\circ$. Ausb. 10% d. Theorie.

Da die Ausbeuten nach diesem Verfahren mäßig waren, wurde 2-Nitro-naphthalin nach der Vorschrift von J. Meisenheimer und K. Witte¹⁹⁾ aus β -Naphthylamin bereitet.

3.4;5.6-Dibenzo-phenazon: In Anlehnung an die Methode von J. Meisenheimer und K. Witte²⁰⁾ wurde wie folgt verfahren: 10 g 2-Nitro-naphthalin wurden zu einer Mischung von Dibenzo-phenazonoxyd und Azoxy-naphthalin reduziert; die

¹⁸⁾ Ber. dtsch. chem. Ges. **36**, 4153 [1903]. ²⁰⁾ Ber. dtsch. chem. Ges. **36**, 4163 [1903].

letztere Verbindung wurde mit Äther herausgelöst und der Rückstand (ca. 6 g) in 600 ccm Äthanol suspendiert. Nach Zugabe von 70 g Zinkstaub und 20 ccm Natronlauge erhielt man die Mischung 30 Min. unter Rückfluß, filtrierte heiß und engte die Mutterlauge bis zur beginnenden Kristallisation ein. Nach dem Absaugen und Ausziehen des Filtrates mit Benzol wurden die vereinigten Präparate aus Eisessig unter Zusatz von Tierkohle unkristallisiert. Ausb. an dem bei 267–268° schmelzenden Dibenzo-phenazon 30% d.Th., bez. auf das angewandte 2-Nitro-naphthalin.

N-Acetyl-*N,N'*-dihydro-3.4;5.6-dibenzo-phenazon (XII): Eine Suspension von 0.56 g (2 mMol) Dibenzo-phenazon in 100 ccm absol. Äther wurde mit 0.6 g Natriumdraht 10 Stdn. geschüttelt, wobei über eine grüne Zwischenverbindung eine klare braunviolette Lösung des *N,N'*-Dinatrium-dihydro-dibenzo-phenazons entstanden war, die über Glaswolle in ein zweites Schlenk-Rohr filtriert wurde. Die Färbung verschwand bei Zusatz von 0.48 g (4 mMol) Benzoësäure in 10 ccm absol. Äther. Zu der hellgelben Lösung des Dihydro-dibenzo-phenazons²¹⁾ ließ man 0.16 g (2 mMol) Acetylchlorid zutropfen, zersetzte die Mischung nach 1 Stde. mit Wasser, destillierte den Äther ab und kristallisierte den Rückstand aus Methanol um. Die farblosen Kristalle, die sich bei längerem Liegenlassen gelb färbten, schmolzen bei 121° (Zers.). Ausb. 0.55 g (84% d.Th.).



Dehydrierung des *N*-Acetyl-*N,N'*-dihydro-3.4;5.6-dibenzo-phenazons: Bei Zugabe von 0.7 g Bleidioxyd zu einer Lösung von 0.65 g der Acetyl-Verbindung in 30 ccm Chloroform beobachtete man sofort eine braunrote Farbe, die innerhalb 1 Min. nach Hellgelb umschlug. Nach 12stdg. Schütteln filtrierte man die Mischung und zog sie mit halbkonz. Salzsäure aus. Beim Neutralisieren des Extraktes gewann man 0.49 g (88% d.Th.) Dibenzo-phenazon vom Schmp. 265–267°.

N,N'-Diacetyl-*N,N'*-dihydro-3.4;5.6-dibenzo-phenazon: Eine Lösung von 1 mMol *N*-Acetyl-dihydro-dibenzo-phenazon in 4 ccm Acetanhydrid wurde aufgekocht und mit der gleichen Menge Methanol versetzt, wobei die Diacetyl-Verbindung auskristallisierte. Sie schmolz nach dem Umkristallisieren aus Aceton bei 236 bis 237°; Ausb. 77% d.Theorie.



Die gleiche Verbindung gewinnt man aus Dibenzo-phenazon beim Aufkochen in Acetanhydrid in Gegenwart von Zinkstaub. Ausb. 69% d. Theorie.

Das nach W. M. Cumming und G. Howie²²⁾ dargestellte *N,N'*-Diacetyl-2.2'-diamino-dinaphthyl-(1.1') vom Schmp. 233–235° zeigte bei der Mischprobe mit dem Diacetyl-dihydro-dibenzo-phenazon vom Schmp. 236–237° eine deutliche Schmelzpunktserniedrigung.

²¹⁾ An der Luft wird die Verbindung rasch zum Dibenzo-phenazon zurückoxydiert.

²²⁾ J. chem. Soc. [London] 1932, 528.