

CCA - 9

547.556.8—562

## Sinteze u redu difeniletera. IV.\* O fenoksifenilhidrazinima\*\*

V. Hahn, V. Škarić, E. Miler i Ž. Stojanac

Zavod za organsku kemiju Tehničkog fakulteta, Zagreb

Primljeno 20. januara 1956.

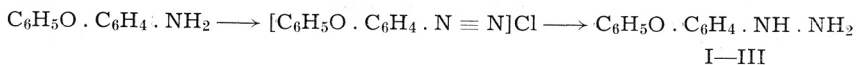
Pripravljani su 2-, 3- i 4-fenoksifenilhidrazini (I—III), njihovi hidrokloridi i pikrati, te produkti kondenzacije s benzaldehidom i etil-acetoacetatom. Djelovanjem kalijeva cijanata na hidrokloride I—III priređeni su osim toga odgovarajući semikarbazidi (XIII—XV).

Među jednostavnim spojevima iz reda difeniletera, koji do sada nisu bili istraženi, fenoksifenilhidrazini (hidrazinodifenileteri) zaslužuju osobitu pažnju kao međuprodukti za razne sinteze.

Pregledom literature može se ustanoviti, da su Borsche, Müller i Bodenstein<sup>1</sup> za sintezu 1-(4'-fenoksifenil)-semikarbazida (4-fenoksifenilhidrazida karbaminske kiseline) upotrebili hidroklorid 4-fenoksifenilhidrazina i da su, u novije vrijeme, Freedlander i Furst<sup>2</sup> ispitali isti hidroklorid (u nizu od 66 srodnih spojeva) na antileukemijsko djelovanje. Ni u jednoj od spomenutih publikacija nema, međutim, podataka o dobivanju i svojstvima 4-fenoksifenilhidrazina, odnosno njegova hidroklorida. O 2- kao i o 3-fenoksifenilhidrazinu nismo uopće mogli naći bilo kakvih podataka u literaturi.

Budući da program naših istraživanja u redu difeniletera obuhvaća i studij nekih supstituiranih hidrazinodifeniletera, postavili smo sebi zadaću, da najprije pripravimo sva tri jednostavna fenoksifenilhidrazina, kako bismo mogli upoznati svojstva tih spojeva. U ovoj radnji opisani su najvažniji rezultati, koje smo do sada postigli na tom području.

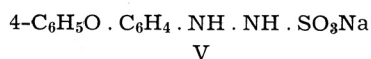
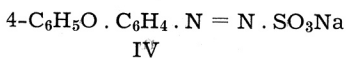
Izomerni fenoksifenilhidrazini (I—III) pripremljeni su iz odgovarajućih aminodifeniletera primjenom poznatih metoda za sintezu arilhidrazina<sup>3, 4</sup>:



Pokazalo se, da redukcijom fenoksifenildiazonijevih soli s pomoću stano-klorida i solne kiseline<sup>3, 5</sup> nastaju hidrokloridi svih triju hidrazina s dobrim iskorištenjima (70—80%). Redukciju s natrijevim sulfitom<sup>4, 5, 6</sup> mogli smo uspješno provesti samo u slučaju 4-fenoksifenildiazonijeva klorida, no i ovdje sumarno iskorištenje na hidrokloridu hidrazina nije bilo veće od 44%. Kao međuprodukte kod toga postupka izolirali smo natrijeve soli 4-fenoksifenildiazosulfonske kiseline (IV) i 4-fenoksifenilhidrazinsulfonske kiseline (V).

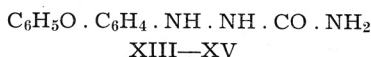
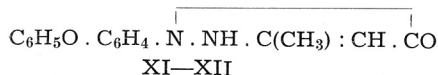
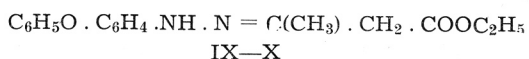
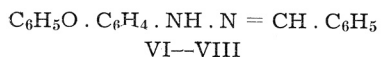
\* Saopćenje III: *Arhiv kem.* 26 (1954) 257.

\*\* Rad objavljen povodom 35-godišnjice osnivanja Tehničkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu



Iz lijepo kristaliziranih, relativno stabilnih hidroklorida fenoksifenilhidrazina, koji se tale, uz raspadanje, kod temperature između 171 i 179°, oslobođene su baze I—III djelovanjem natrijeva hidroksida. Sve su to lijepo kristalizirane tvari, koje možemo destilirati u vakuumu (T. v. 218—230° kod 16—18 mm), no koje u pogledu tališta, a pogotovo u pogledu stabilnosti, pokazuju znatne razlike. Tako se 2-fenoksifenilhidrazin (I) tali kod 150—151°, te na zraku pokazuje veliku stabilnost, dok 3-fenoksifenilhidrazin (II) ima talište kod 60—61°, a na zraku već nakon nekoliko tjedana potamni, da bi se pri duljem stajanju osmolio. Najmanje stabilnim pokazao se 4-fenoksifenilhidrazin (III), koji se tali kod 52—53°, te već nakon dva dana na zraku potpuno prelazi u tamno obojenu smolastu masu.

Za karakterizaciju fenoksifenilhidrazina pripravili smo lijepo kristalizirane pikrate kao i produkte kondenzacije s benzaldehidom (hidrazone) VI—VIII. Provedeni su i pokusi kondenzacije s etilacetoacetatom, pri čemu su samo izomeri 3- (II) i 4- (III) dali kristalizirane produkte (hidrazone) IX i X, koji pri grijanju na 130—140° prelaze u odgovarajuće pirazolone XI i XII.



Konačno su iz hidroklorida fenoksifenilhidrazina (I—III) djelovanjem kalijeva cijanata pripremljeni odgovarajući semikarbazidi XIII—XV. Od tih se spojeva 1-(4'-fenoksifenil)-semikarbazid (XV) spominje u literaturi<sup>1</sup>, ali se ne navode preparativni detalji. Talište našega produkta (158—159°) podudara se s talištem, koje navode Borsche i suradnici<sup>1</sup>.

#### EKSPERIMENTALNI DIO

Tališta (T. t.) nisu korigirana. Svi uzorci za analizu sušeni su pod smanjenim pritiskom (cca. 20 mm), uz P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>, a temperatura i trajanje sušenja navedeni su kod opisa pojedinih spojeva.

#### A. Niz 2-fenoksifenilhidrazina

##### 2-Fenoksifenilhidrazin (I)

U čaši od 150 ml otopimo uz zagrijavanje 9,25 g (0,05 mola) svježe predestiliranog 2-aminodifeniletera<sup>7,8</sup> (T. v.<sup>14</sup> 176—182°, T. t. 43—44°) u smjesi 15 ml 36%-tne solne kiseline (0,175 mola HCl) i 37,5 ml vode. Otopinu ohladimo na 0°, a zatim joj, uz neprestano miješanje, postepeno dodajemo ohlađenu otopinu 3,8 g (0,055 mola) natrijeva nitrita u 10 ml vode. Za vrijeme diazotacije održava se temperatura reakcione smjese u granicama između 0 i 5°C. Pošto je sav nitrit dodan, ostavimo otopinu diazonijeve soli da stoji pol sata kod sobne temperature, a onda je uz miješanje ulijevamo u prethodno priređenu hladnu otopinu 40 g (0,177 mola) SnCl<sub>2</sub> · 2H<sub>2</sub>O u 57 ml 36%-tne solne kiseline. I za to vrijeme održavamo temperaturu između 0 i 5°. Pošto smo dodali cijelu količinu diazonijeve soli, ostavimo smjesu da stoji 15 minuta kod 0° i još pol sata kod sobne temperature, nakon čega stvoreni svijetlo ružičasti talog (dvosol) odsiše i na filtru peremo s malo ledene vode.

Tako dobiveni produkt otopimo u cca. 400 ml vruće vode, a zatim u otopinu uvodimo jaku struju sumporovodika za vrijeme od pol sata. Stvoreni talog sulfida se vruće odsiše i u filtrat se dalje uvodi H<sub>2</sub>S, sve dok više ne možemo ustanoviti

stvaranje sulfida. Kad se bistra (filtrirana) otopina ohladi, izluče se kristali *hidroklorida 2-fenoksifenilhidrazina*, koji se odsiše. Iz filtrata možemo — uparivanjem na manji volumen i ohlađivanjem — dobiti još nešto kristala. Ukupno je iskorištenje na hidrokloridu 9,5 g, t. j. 80% teor. Sirovi produkt, koji se tali (uz raspadanje) kod 176—177°, prekrystalizira se iz 96%-tnog etanola, pri čemu ispada u obliku svijetloružičastih, gotovo bezbojnih prizama, T. t. 178—179° (rasp.). Uzorak za analizu još je dvaput prekrystaliziran i sušen 2 sata kod 100°.

*Anal.* 18,809 mg tvari: 42,1 mg CO<sub>2</sub>, 9,0 mg H<sub>2</sub>O  
 4,655 mg tvari: 0,480 ml N<sub>2</sub> (17°, 749 mm)  
 C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>ON<sub>2</sub> · HCl (236,7) rač.: C 60,89; H 5,54; N 11,84%  
 nad.: C 61,08; H 5,35; N 11,96%

Čisti produkt je stabilan, pa je istom nakon stajanja od nekoliko godina primio tamniju boju i neznatno se osmolio.

Iz hidroklorida je, s pomoću suviška otopine natrijeva hidroksida, uz grijanje, oslobođen 2-fenoksifenilhidrazin. Nakon ohlađenja kruti se sirovi produkt odsiše, opere na filtru s malo vode i osuši. Iskorištenje je gotovo kvantitativno. U svrhu čišćenja može se prekrystalizirati iz etanola ili predestilirati u vakuumu. Kod 16 mm prelazi kao gusto svijetložuto ulje, T. v. 222—230°, koje se u predlošku odmah skrutne u gotovo bezbojnu kristalnu masu s talištem kod 149—150°. Višekratnom prekrystalizacijom, ili destilacijom i jednom prekrystalizacijom, dobiven je potpuno čisti 2-fenoksifenilhidrazin u obliku gotovo bezbojnih prizama, T. t. 150—151°. Uzorak za analizu sušen je 2 sata kod sobne temperature.

*Anal.* 20,480 mg tvari: 54,0 mg CO<sub>2</sub>, 10,9 mg H<sub>2</sub>O  
 4,881 mg tvari: 0,594 ml N<sub>2</sub> (19°, 750 mm)  
 50,7 mg tvari, 10,1284 g benzena: sniž. led. 0,130°  
 C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>ON<sub>2</sub> (200,23) rač.: C 71,98; H 6,04; N 13,99%  
 nad.: C 71,95; H 5,96; N 14,04%; M. T. 195

Produkt pokazuje u čistom stanju relativno veliku stabilnost, a vlada se kao i njegov hidroklorid (vidi gore).

Pikrat 2-fenoksifenilhidrazina priređen je iz vodene otopine hidroklorida, dodavanjem ekvivalentne količine natrijeva pikrata, ili iz slobodne baze s proračunatom količinom alkoholne otopine pikrinske kiseline. Nastali žuti pikrat kristalizira se iz smjese etanola i vode (1 : 1) u obliku svijetložutih prizmatičkih kristala, T. t. 116—117°. Dvaput prekrystalizirani uzorak za analizu sušen je 3 sata kod sobne temperature.

*Anal.* 19,917 mg tvari: 36,7 mg CO<sub>2</sub>, 5,8 mg H<sub>2</sub>O  
 2,544 mg tvari: 0,361 ml N<sub>2</sub> (21°, 756 mm)  
 C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>O<sub>8</sub>N<sub>5</sub> (429,34) rač.: C 50,35; H 3,52; N 16,31%  
 nad.: C 50,29; H 3,26; N 16,39%

### 2-Fenoksifenilhidrazon benzaldehida (VI)

Otopina 1,18 g (0,005 mola) hidroklorida I u 12,5 ml vode pomiješa se najprije s otopinom 1 g krist. natrijevog acetata u 5 ml vode, a zatim s 0,55 g (0,005 mola) benzaldehida. Nastali uljeviti produkt se skrutne, nakon kraćega stajanja, u kristalnu masu, koja se odsiše i osuši. Iskorištenje je 1,2 g (80%). Nakon tri prekrystalizacije dobiveni su iz 96%-tnog etanola gotovo bezbojni kristali s talištem 130—130,5°. Uzorak za analizu sušen je 2 sata kod 60—70°.

*Anal.* 4,162 mg tvari: 0,355 ml N<sub>2</sub> (20°, 747 mm)  
 C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>ON<sub>2</sub> (288,34) rač.: N 9,72%  
 nad.: N 9,77%

*Pokušaj pripravljanja 2-fenoksifenilhidrazona etil-acetoacetata i odgovarajućeg pirazolona.*

Smjesu ekvimolekularnih količina 2-fenoksifenilhidrazina (I) i etil-acetoacetata ostavili smo da stoji 12 sati kod sobne temperature, a zatim smo grijali na vodenoj kupelji 2—4 sata. Svi pokušaji, da iz nastalog smeđe obojenog sirupa dobijemo kristaliničan produkt, ostali su bez uspjeha, pa i nakon produženog grijanja u uljnoj kupelji kod 135—140°. Dobivene uljevite produkte nismo dalje istraživali.

*1-(2'-Fenoksifenil)-semikarbazid (XIII)*

Svježe priređenoj bistroj otopini 0,47 g (0,002 mola) hidroklorida I u 3 ml vruće vode dodana je otopina 0,2 g (0,0025 mola) kalijeva cijanata KOCN u 2 ml vode. Odmah se izlučuje bijeli kristalinični talog, koji se nakon hlađenja u ledenici odsiše i osuši na zraku. Sirovi produkt, koji je nastao u gotovo kvantitativnom iskorištenju (0,47 g), prekrystaliziran je nekoliko puta iz smjese etanola i vode (2:1), pri čemu se izlučio u obliku gotovo bezbojnih prizama, T. t. 172—173°. Uzorak za analizu sušen je 2 sata kod 100°.

*Anal.* 21,165 mg tvari: 49,7 mg CO<sub>2</sub>, 9,7 mg H<sub>2</sub>O  
 2,911 mg tvari: 0,429 ml N<sub>2</sub> (230, 757 mm)  
 C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>O<sub>2</sub>N<sub>3</sub> (243,26) rač.: C 64,18; H 5,39; N 17,28%  
 nađ.: C 64,08; H 5,13; N 16,93%

*B. Niz 3-fenoksifenilhidrazina**3-Fenoksifenilhidrazin (II)*

Primijenjen je postupak, koji je gore naveden kod opisa dobivanja izomera I, uz neke manje modifikacije. Vrućoj otopini 6,2 g (0,033 mola) 3-aminodifeniletera<sup>9</sup> (T. v.<sub>14</sub> 189—191°) u 7,7 ml 36%-tne HCl (0,09 mola) i 30 ml vode, dodano je još 9,5 ml 36%-tne HCl (0,111 mola). Miješanjem i hlađenjem dobivena je fina suspenzija hidroklorida, koja je kod -5°C diazotirana otopinom 2,7 g (0,039 mola) natrijeva nitrita u 14 ml vode. Nastala bistra otopina diazonijeve soli (nakon ½-satnog stajanja kod 0°) reducirana je s pomoću hladne otopine 27 g (0,12 mola) SnCl<sub>2</sub> · 2H<sub>2</sub>O u 38 ml konc. HCl. Uobičajenom obradbom izlučene dvosoli dobiveno je ukupno 5,94 (74,5%) sirovog hidroklorida 3-fenoksifenilhidrazina u obliku sedefastih pločica, koje se tale, uz raspadanje kod 169—171°. Prekrystalizacijom iz 96%-tnog etanola dobiven je čisti produkt u obliku gotovo bezbojnih plosnatih prizama (pločica), T. t. 171—173° (rasp.). Uzorak za analizu sušen je 2 sata kod 100°.

*Anal.* 21,319 mg tvari: 47,5 mg CO<sub>2</sub>, 10,2 mg H<sub>2</sub>O  
 5,670 mg tvari: 0,582 ml N<sub>2</sub> (180, 747 mm)  
 C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>ON<sub>2</sub> · HCl (236,7) rač.: C 60,89; H 5,54; N 11,84%  
 nađ.: C 60,80; H 5,35; N 11,83%

Produkt pri stajanju potamni, a nakon više mjeseci poprima tamnoljubičastu boju i djelomično se osmoli.

3-Fenoksifenilhidrazin (II) priređen je na ovaj način: 3,0 g (0,013 mola, sirova hidroklorida otopljeno je u 45 ml vruće vode i, nakon filtriranja, zalučeno suviškom (4 ml) 20%-tne otopine NaOH. Izlučeno žuto ulje ekstrahirano je eterom, ekstrakt je sušen s bezvodnim kalijevim karbonatom, a eter je otparen. Zaostalo ulje (dobiveno u gotovo kvantitativnom iskorištenju) ubrzo se skrutnulo (T. t. 54—56°). Možemo ga predestilirati u vakuumu (T. v.<sub>18</sub> 220—228°), ili prekrystalizirati iz toluena uz dodatak petroletera. Nakon tri prekrystalizacije dobivene su gotovo bezbojne prizme s talištem kod 60—61°. Uzorak za analizu sušen je 2 sata kod sobne temperature.

*Anal.* 19,360 mg tvari: 51,3 mg CO<sub>2</sub>, 10,0 mg H<sub>2</sub>O  
 2,384 mg tvari: 0,294 ml N<sub>2</sub> (270, 759 mm)  
 C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>ON<sub>2</sub> (200,23) rač.: C 71,98; H 6,04; N 13,99%  
 nađ.: C 72,31; H 5,78; N 14,01%

Produkt, zataljen u evakuiranoj cjevčici, nije se ni nakon više godina vidljivo promijenio, dok se na zraku već nakon nekoliko dana obojio i duljim stajanjem osmolio.

Pikrat je pripravljen iz vodene otopine hidroklorida, kojoj smo dodali proračunatu količinu otopine natrijeva pikrata. Izlučeno smeđe ulje ubrzo se skrutnulo. Nakon tri prekrystalizacije iz smjese etanola i vode (1:2) dobivene su žute iglice, T. t. 106—107°. Uzorak za analizu sušen je 3 sata kod 50°.

*Anal.* 2,488 mg tvari: 0,349 ml N<sub>2</sub> (210, 750 mm)  
 C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>O<sub>8</sub>N<sub>5</sub> (429,34) rač.: N 16,31%  
 nađ.: N 16,07%

*3-Fenoksifenilhidrazon benzaldehida (VII)*

Pripravljen je kao produkt VI s 94%<sup>o</sup>-tnim iskorištenjem. Nakon višekratne prekrystalizacije iz 96%<sup>o</sup>-tnog etanola dobiven je u obliku gotovo bezbojnih plosnatih prizama, T. t. 110°. Uzorak za analizu sušen je 3 sata kod 50—60°.

*Anal.* 4,585 mg tvari: 0,380 ml N<sub>2</sub> (18°, 750 mm)  
C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>ON<sub>2</sub> (288,34) rač.: N 9,72%<sup>o</sup>  
nad.: N 9,59%<sup>o</sup>

*3-Fenoksifenilhidrazon etil-acetoacetata (IX)*

Smjesu 3,2 g (0,016 mola) čistog 3-fenoksifenilhidrazina (II) i 2,1 g (0,016 mola) etil-acetoacetata ostavimo da stoji 12 sati kod sobne temperature. Nakon toga dva sata grijemo u vrućoj vodenoj kupelji, te ostavimo da se ohladi. Nakon višekratne prekrystalizacije sirova produkta (koji je nastao u gotovo kvantitativnom iskorištenju) iz 96%<sup>o</sup>-tnog etanola dobivene su gotovo bezbojne iglice svilenasta sjaja, koje se tale kod 111—111,5°. Uzorak za analizu sušen je 3 sata kod 50—60°.

*Anal.* 5,055 mg tvari: 0,390 ml N<sub>2</sub> (19°, 755 mm)  
C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>O<sub>3</sub>N<sub>2</sub> (312,36) rač.: N 8,97%<sup>o</sup>  
nad.: N 8,96%<sup>o</sup>

*1-(3'-Fenoksifenil)-3-metil-pirazolon-(5) (XI)*

Priređen je 3½-satnim grijanjem prethodnoga spoja (IX) u uljnoj kupelji na 135—140°. Nakon tri prekrystalizacije iz 96%<sup>o</sup>-tnog etanola dobiven je u obliku gotovo bezbojnih pločica, T. t. 124—125°. Uzorak za analizu sušen je 2 sata kod 60—70°.

*Anal.* 20,437 mg tvari: 54,0 mg CO<sub>2</sub>, 9,8 mg H<sub>2</sub>O  
5,073 mg tvari: 0,470 ml N<sub>2</sub> (24°, 755 mm)  
C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub>N<sub>2</sub> (266,29) rač.: C 72,16; H 5,30; N 10,52%<sup>o</sup>  
nad.: C 72,10; H 5,37; N 10,58%<sup>o</sup>

*1-(3'-Fenoksifenil)-semikarbazid (XIV)*

Iz 0,47 g (0,002 mola) hidroklorida II i 0,2 g (0,0025 mola) kalijeva cijenata dobiveno je 0,46 g (94,5%<sup>o</sup>) sirova produkta, koji je nekoliko puta prekrystaliziran iz smjese etanola i vode (2 : 1). Bezbojni listići sedefasta sjaja, T. t. 153—154°. Uzorak za analizu sušen je 2 sata kod 80°.

*Anal.* 20,742 mg tvari: 48,8 mg CO<sub>2</sub>, 10,4 mg H<sub>2</sub>O  
2,342 mg tvari: 0,358 ml N<sub>2</sub> (26°, 759 mm)  
C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>O<sub>2</sub>N<sub>3</sub> (243,26) rač.: C 64,18; H 5,39; N 17,28%<sup>o</sup>  
nad.: C 64,20; H 5,61; N 17,43%<sup>o</sup>

C. *Niz 4-fenoksifenilhidrazina**4-Fenoksifenilhidrazin (III)*

a) Iz 11,2 g (0,06 mola) svježe predestiliranog 4-aminodifeniletera<sup>7</sup> (T. v.<sup>14</sup> 188—190°, T. t. 82—83°) pripravljen je hidroklorid grijanjem s 18 ml 36%<sup>o</sup>-tne HCl (0,21 mola) i 45 ml vode. Ohlađivanjem dobijemo finu suspenziju, koju kod 0° diazotiramo otopinom 4,6 g (0,067 mola) natrijeva nitrita u 12 ml vode. Pošto je sav nitrit dodan, ostavimo otopinu da stoji pol sata kod sobne temperature, a zatim je reduciramo, kod 0°, s pomoću otopine 39,0 (0,17 mola) SnCl<sub>2</sub> · 2H<sub>2</sub>O u 60 ml 36%<sup>o</sup>-tne HCl. Nakon uobičajenog obrađivanja nastalog produkta (dvosoli) dobiveno je ukupno 10,1 g (70%<sup>o</sup>) sirova hidroklorida 4-fenoksifenilhidrazina, koji se tali, uz raspadanje, kod 172—173°. Nakon dvije prekrystalizacije iz vode i jedne iz 96%<sup>o</sup>-tnog etanola dobiveni su gotovo bezbojni pločasti kristali sedefasta sjaja, T. t. 173—174° (rasp.). Uzorak za analizu sušen je 2 sata kod 90°.

*Anal.* 18,942 mg tvari: 42,5 mg CO<sub>2</sub>, 9,0 mg H<sub>2</sub>O  
4,063 mg tvari: 0,420 ml N<sub>2</sub> (20°, 746 mm)  
C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>ON<sub>2</sub> · HCl (236,7) rač.: C 60,89; H 5,54; N 11,84%<sup>o</sup>  
nad.: C 61,23; H 5,32; N 11,82%<sup>o</sup>

b) Redukcija diazotiranog 4-aminodifeniletera provedena je i s pomoću natrijeva sulfita<sup>4, 5, 6</sup>.

Ohladenoj otopini 31,5 g (0,125 mola) kristalizirana natrijeva sulfita  $\text{Na}_2\text{SO}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$  u 128 ml vode dodali smo 2,2 g (0,055 mola) NaOH, zatim 25 g leda i, uz stalno miješanje, otopinu diazonijeve soli, prethodno priređenu na opisani način iz 9,25 g (0,05 mola) 4-aminodifeniletera. Talog koji nastaje isprva je narančaste boje, ali postepeno poprima sumpornožutu boju. Nakon stajanja od jednoga sata talog se odsiše i prekrystalizira iz vruće vode. Na taj je način dobiveno 13,65 g (91%) *natrijeva 4-fenoksifenildiazosulfonata* (IV) u obliku žutih pločica sedefasta sjaja, koje se raspadaju kod 185°—187°. Uzorak za analizu dvaput je prekrystaliziran iz smjese etanola i vode (1 : 2) i sušen 2 sata kod 100°.

*Anal.* 3,576 mg tvari: 0,293 ml  $\text{N}_2$  (14°, 749 mm)  
 $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{O}_4\text{N}_2\text{SNa}$  (300,27) rač.: N 9,33%  
 nađ.: N 9,60%

Otopinu 13,65 g (0,045 mola) produkta IV u 130 ml vode pomiješali smo sa 6 g (0,1 molom) ledene octene kiseline; njoj smo, uz miješanje, u obrocima dodavali cinka u prahu sve dok nije postala bezbojna (ukupno 5,5 g, t. j. 0,084 g atoma). Vruće smo filtrirali i ostatak na filtru isprali s malo kipuće vode. Iz ohlađene otopine izlučili su se bezbojni kristali *natrijeva 4-fenoksifenilhidrazin-sulfonata* (V), koji su odsisani. Obradivanjem lugova dobivena je još mala količina kristala. Ukupno je dobiveno 6,8 g (49,5%) produkta u obliku bezbojnih plosnatih prizama, koje se raspadaju kod cca. 280°. Uzorak za analizu još je dvaput prekrystaliziran iz vode i sušen 2 sata kod 100°.

*Anal.* 4,928 mg tvari: 0,403 ml  $\text{N}_2$  (20°, 750 mm)  
 $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{O}_4\text{N}_2\text{SNa}$  (302,28) rač.: N 9,27%  
 nađ.: N 9,40%

U okrugloj tikvici od 100 ml ugrijano je 6,8 g (0,0225 mola) produkta V sa 35 ml 90%-tnog etanola do vrenja; dodano je 5,5 ml 36%-tne HCl i kuhano 1 sat pod povratnim hladilom. Izlučeni natrijev klorid odsisali smo u vrućem, filtratu dodali još 15,5 ml konc. HCl i dobro ohladili. Na taj se način izlučilo 5,2 g (97,5%) sirova *hidroklorida 4-fenoksifenilhidrazina* u obliku bezbojnih sedefastih pločica, koje se tale kod 171—173° (uz raspadanje) i pokazuju posve ista svojstva kao produkt dobiven redukcijom sa  $\text{SnCl}_2$  (vidi pod a)). Iskorištenje na hidrokloridu po ovom postupku, računato s obzirom na ishodni 4-aminodifenileter, iznosi svega 44%, pa je prema tome znatno slabije nego kod redukcije sa  $\text{SnCl}_2$ .

Hidroklorid 4-fenoksifenilhidrazina pri stajanju potamni; nakon više mjeseci znatno se osmoli.

Slobodna baza (III) dobivena je, u gotovo kvantitativnom iskorištenju, na isti način kao i produkt II. Možemo je destilirati u vakuumu, pri čemu prelazi kao žuto ulje, T. v. 16 218—225°, koje se u predlošku brzo skrutne u gotovo bezbojnu kristalnu masu, T. t. 51—52°. Možemo je očistiti i ponovljenom kristalizacijom iz toluena uz dodatak petroletera. Nakon tri kristalizacije ili destilacije i jedne kristalizacije dobiven je čisti produkt u obliku gotovo bezbojnih listića s talištem kod 52—53°. Uzorak za analizu sušen je 2 sata kod sobne temperature.

*Anal.* 20,022 mg tvari: 53,0 mg  $\text{CO}_2$ , 10,7 mg  $\text{H}_2\text{O}$   
 3,319 mg tvari: 0,412 ml  $\text{N}_2$  (18°, 744 mm)  
 $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{ON}_2$  (200,23) rač.: C 71,98; H 6,04; N 13,99%  
 nađ.: C 72,24; H 5,98; N 14,25%

Produkt je veoma nestabilan. Na zraku potamni već nakon nekoliko sati, a u roku od dva dana potpuno se pretvori u tamno obojenu smolastu masu.

Pikrat je pripravljen iz vodene otopine hidroklorida, kojoj smo dodali pro računatu količinu otopine natrijeva pikrata. Prekrystalizacijom sirova, narančasto-smeđeg produkta iz smjese etanola i vode (1 : 2) dobivene su sjajne žuto-smeđe plosnate prizme s talištem kod 94—95° (rasp.). Uzorak za analizu sušen je 3 sata kod 50°.

*Anal.* 3,289 mg tvari: 0,459 ml  $\text{N}_2$  (18°, 752 mm)  
 $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{O}_8\text{N}_5$  (429,34) rač.: N 16,31%  
 nađ.: N 16,20%

**4-Fenoksifenilhidrazon benzaldehida (VIII)**

Pripravljen je na isti način kao spojevi VI i VII. Izlučuje se u obliku ulja, koje se brzo skrućuje. Nakon tri prekriztalizacije iz 96<sup>0</sup>/<sub>0</sub>-tnog etanola dobivene su gotovo bezbojne pločice, T. t. 106—107<sup>0</sup>. Uzorak za analizu sušen je 3 sata kod 50<sup>0</sup>.

*Anal.* 4,703 mg tvari: 0,395 ml N<sub>2</sub> (21<sup>0</sup>, 745 mm)  
C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>ON<sub>2</sub> (288,34) rač.: N 9,72<sup>0</sup>/<sub>0</sub>  
nađ.: N 9,56<sup>0</sup>/<sub>0</sub>

**4-Fenoksifenilhidrazon etil-acetoacetata (X)**

Pripravljen je, kao i IX, iz ekvimolekularnih količina III i etil-acetoacetata. Sirovi, smeđe obojeni produkt triput je prekriztaliziran iz 96<sup>0</sup>/<sub>0</sub>-tnog etanola. Dobi-ven je u obliku gotovo bezbojnih kristala, T. t. 107—108<sup>0</sup>. Uzorak za analizu sušen je 3 sata kod 50—60<sup>0</sup>.

*Anal.* 6,183 mg tvari: 0,480 ml N<sub>2</sub> (20<sup>0</sup>, 756 mm)  
C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>O<sub>3</sub>N<sub>2</sub> (312,36) rač.: N 8,97<sup>0</sup>/<sub>0</sub>  
nađ.: N 9,00<sup>0</sup>/<sub>0</sub>

**1-(4'-Fenoksifenil)-3-metil-pirazolon-(5) (XII)**

Dobiven je 4-satnim grijanjem produkta X u uljnoj kupelji kod 130—135<sup>0</sup>. Na-stali tamno obojeni sirup otopljen je u malo vrućeg metanola i dobro ohlađen. Izlučeni kristali prekriztalizirani su iz 96<sup>0</sup>/<sub>0</sub>-tnog etanola. To su gotovo bezbojne sitne prizme, T. t. 144—145<sup>0</sup>. Uzorak za analizu još je dvaput prekriztaliziran i sušen 2 sata kod 80<sup>0</sup>.

*Anal.* 4,308 mg tvari: 0,391 ml N<sub>2</sub> (17<sup>0</sup>, 747 mm)  
C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub>N<sub>2</sub> (266,29) rač.: N 10,52<sup>0</sup>/<sub>0</sub>  
nađ.: N 10,50<sup>0</sup>/<sub>0</sub>

**1-(4'-Fenoksifenil)-semikarbazid (XV)**

Pripravljen je na isti način kao spojevi XIII i XIV, s 94<sup>0</sup>/<sub>0</sub>-tnim iskorištenjem. Nakon 3 prekriztalizacije iz smjese etanola i vode (2 : 1) dobiven je u obliku žučka-stih pločica sedefasta sjaja, T. t. 158—159<sup>0</sup> (lit. T. t. 159<sup>0</sup>). Uzorak za analizu sušen je 2 sata kod 80<sup>0</sup>.

*Anal.* 2,098 mg tvari: 0,323 ml N<sub>2</sub> (25<sup>0</sup>, 755 mm)  
C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>O<sub>2</sub>N<sub>3</sub> (243,26) rač.: N 17,28<sup>0</sup>/<sub>0</sub>  
nađ.: N 17,52<sup>0</sup>/<sub>0</sub>

Mikroanalize su izvršile, u našem laboratoriju, ing. I. Guštak-Mašek i mr. ph. Z. Kochansky.

Jedan od autora (Ž. S.) izražava svoju zahvalnost Savjetu za prosvjetu, nauku i kulturu NRH, koji mu je dodijelio stipendiju za postdiplomski studij u šk. god. 1954/55.

## LITERATURA

1. W. Borsche, W. Müller i C. A. Bodenstein, *Ann.* **472** (1929) 201.
2. B. L. Freedlander i A. Furst, *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.* **81** (1952) 638; cit. prema C. A. **47** (1953) 2877.
3. V. Meyer i M. T. Lecco, *Ber.* **16** (1883) 2976.
4. E. Fischer, *Ann.* **190** (1878) 67.
5. A. Franzen i M. Schmidt, *J. prakt. Chem.* [2] **96** (1917) 1.
6. J. Altschul, *Ber.* **25** (1892) 1842.
7. C. M. Suter, *J. Am. Chem. Soc.* **51** (1929) 2581.
8. V. Hahn, J. Biščan i O. Bandžović-Rakijaš, *Arhiv kem.* **25** (1953) 253.
9. F. Ullmann i P. Sponagel, *Ann.* **350** (1906) 83; cit. prema *Chem. Zentr.* **1907**, I. 158.

## ABSTRACT

Syntheses in the Diphenyl Ether Series. IV.  
The Phenoxyphenylhydrazines

V. Hahn, V. Škarić, E. Miler and Ž. Stojanac

Preparation and properties of the isomeric phenoxyphenylhydrazines (I—III) and of their well crystallized hydrochlorides, picrates and condensation products with benzaldehyde (VI—VIII) and ethyl acetoacetate (IX—XII) are described. By treating the hydrochlorides of I—III with potassium cyanate, the corresponding semicarbazides (XIII—XV) were obtained.

The hydrochlorides of 2-, 3- and 4-phenoxyphenylhydrazine were prepared in good yields (70—86%) by diazotization of the corresponding aminodiphenyl ethers and subsequent reduction with stannous chloride and hydrochloric acid<sup>3,5</sup>. Using sodium sulfite as reducing agent<sup>4,5,6</sup>, only 4-phenoxyphenylhydrazine hydrochloride could be successfully prepared; in this case the over-all yield did not exceed 44%.

Whereas the hydrochlorides of I—III were found to be fairly stable compounds melting with decomposition between 171° and 179° C, the free bases showed considerable differences concerning their stability and their melting points. 2-Phenoxyphenylhydrazine (I), m. p. 150—151°, showed in contact with air even after several years only few signs of resinification. 3-Phenoxyphenylhydrazine (II) melting at 60—61° darkened on air after several weeks and progressive resinification could be observed. The 4-isomer, m. p. 52—53°, is the least stable; already after two days on air it was completely transformed into a dark resinous mass.

*2-Phenoxyphenylhydrazine* (I). 2-Aminodiphenyl ether<sup>7,8</sup> (9.25 g.) (dissolved in 15 ml. of hot 36% hydrochloric acid and 37.5 ml. of water was diazotized at 0—5° C with a solution of 3.8 g. of sodium nitrite in 10 ml. of water. The obtained solution was, after standing for 30 minutes at room temperature, added with stirring at 0—5° to 40 g. of SnCl<sub>2</sub> · 2H<sub>2</sub>O in 57 ml. of conc. HCl. The reaction mixture was left for 15 minutes at 0° and for further 30 minutes at room temperature. The precipitate was filtered off and washed with some ice water. It was dissolved in 400 ml. of hot water and decomposed by passing in a current of hydrogen sulfide. From the filtered and cooled solution almost colorless crystals of the hydrochloride of I separated. After concentration of the mother liquor the yield was 9.5 g. (80%). Recrystallization from 96% ethanol yielded almost colorless prisms, m. p. 178—179° (decomp.). By treating the hydrochloride with aqueous sodium hydroxide, the crystalline free base (I), b. p.<sub>16</sub> 222—230°, m. p. 149—150°, was obtained. Colorless prisms from ethanol, m. p. 150—151°. Picrate, pale yellow prisms from diluted ethanol, m. p. 116—117°. From 1.18 g of hydrochloride of I dissolved in 12.5 ml. of water, 1.0 g. of cryst. sodium acetate in 5 ml. of water and 0.55 g. of benzaldehyde, 1.2 g (80%) of crude *benzaldehyde 2-phenoxyphenylhydrazone* (VI) was obtained. Almost colorless crystals from ethanol, m. p. 130—130.5°. Attempts to obtain crystalline condensation products of I with ethyl acetoacetate (hydrazone, pyrazolone) remained without success. *1-(2'-Phenoxyphenyl)-semicarbazide* (XIII) was obtained from the hydrochloride of I with potassium cyanate in an almost quantitative yield. Prisms from diluted ethanol, m. p. 172—173°.

*3-Phenoxyphenylhydrazine* (II) was prepared by the same procedure as described for I. From 6.2 g. of 3-aminodiphenyl ether<sup>9</sup>, 5.9 g. (74.5%) of crude hydrochloride of II, m. p. 169—171°, was obtained. Colorless shiny plates from 96% ethanol, m. p. 171—173° (decomp.). The free base (II) was obtained as an oil which solidified after some standing (m. p. 54—56°). It was purified by distillation (b. p.<sub>18</sub> 220—228°) or by crystallization from toluene-petroleum ether. Almost colorless prisms, m. p. 60—61°. Picrate of II, yellow needles from dil. ethanol, m. p. 106—107°. *Benzaldehyde 3-phenoxyphenylhydrazone* (VII), almost colorless flat prisms from ethanol, m. p. 110°. *Ethyl acetoacetate 3-phenoxyphenylhydrazone* (IX): 3.2 g. of II and 2.1 g. of ethyl acetoacetate was let to stand for 12 hours at room temperature, then heated for two hours on a boiling water bath and thoroughly cooled. After several crystallizations from 96% ethanol almost colorless shiny needles, m. p. 111—111.5°, were obtained. *1-(3'-Phenoxyphenyl)-3-methyl-5-pyrazolone* (XI) was prepared by heating IX in an oil bath at 135—140° for 3½ hours. Almost colorless platelets from ethanol, m. p. 124—125°. *1-(3'-Phenoxyphenyl)-semicarbazide* (XIV), colorless shiny leaflets from dil. ethanol, m. p. 153—154°.



*4-Phenoxyphenylhydrazine* (III). A) By diazotization of 11.2 g. of 4-aminodiphenyl ether<sup>7</sup> and reduction with stannous chloride in the described manner, 10.1 g (70%) of crude hydrochloride of III, m. p. 172—173° (decomp.) was obtained. Almost colorless shiny plates from ethanol, m. p. 173—174° (decomp.). — B). To a cooled solution of 31.5 g. of crystallized sodium sulfite in 128 ml. of water 2.2 g. of sodium hydroxyde and 25 g. of ice was added and mixed with a solution of the diazonium salt obtained in the usual way from 9.25 g. of 4-aminodiphenyl ether. The sodium salt of *4-phenoxyphenyl diazosulfonate* (IV) separated in a 91% yield; yellow shiny plates from water or dil. ethanol, decomposing at 185—187°. To the solution of IV (13.65 g.) in water (130 ml.) glacial acetic acid (6.0 g.) and, in small portions, zinc powder (5.5 g.) was added until the mixture became colorless. From the filtered and cooled solution 6.8 g. (49.5%) of *sodium 4-phenoxyphenylhydrazine sulfonate* (V) was obtained. Recrystallization from water yielded colorless flat prisms decomposing at about 280°. By boiling the mixture of 6.8 g. of V with 35 ml. of 90% ethanol and 5.5 ml. of conc. hydrochloric acid for one hour, filtering and adding further 15.5 ml. of conc. HCl, 5.2 g. (97.5%) of crude hydrochloride of III, identical with the product prepared by method A), was obtained. The free base (III) was isolated in the same way as isomer II. Recrystallization of the crude product (b. p.<sub>16</sub> 218—225°, m. p. 51—52°) from toluene-petroleum ether yielded colorless shiny leaflets melting at 52—53°. Picrate of III, brownish yellow flat prisms from dil. ethanol, m. p. 94—95° (decomp.). *Benzaldehyde 4-phenoxyphenylhydrazone* (VIII), almost colorless platelets from 96% ethanol, m. p. 106—107°. *Ethyl acetate 4-phenoxyphenylhydrazone* (X) crystallized from ethanol, m. p. 107—108°. By heating X for 4 hours at 130—135° *1-(4'-phenoxyphenyl)-3-methyl-5-pyrazolone* (XII) was obtained. Almost colorless tiny prisms from ethanol, m. p. 144—145°. *1-(4'-Phenoxyphenyl)-semicarbazide* (XV), shiny platelets from diluted ethanol, m. p. 158—159° (lit.<sup>1</sup> m. p. 159°).

LAROBATORY OF ORGANIC CHEMISTRY  
TECHNICAL FACULTY, UNIVERSITY  
ZAGREB, CROATIA, YUGOSLAVIA

Received January 20, 1956