

Äthoxycarbonyl-Wanderung bei der Reduktion eines *o*-Nitrophenylcarbonats

Ingomar Grafe und Walter Liebenow*

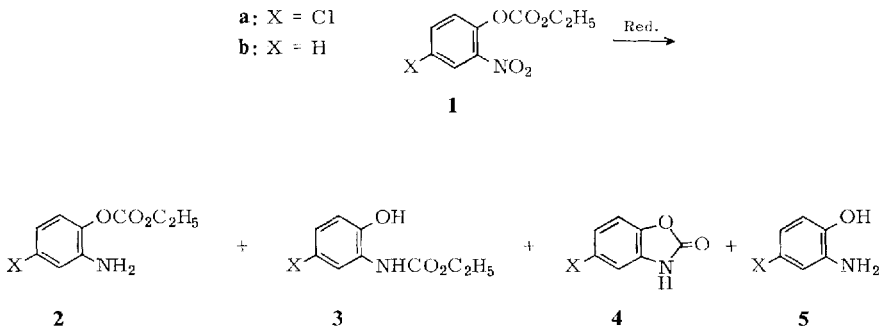
Abteilung für Organische Chemie der Ludwig Heumann & Co.,
D-8500 Nürnberg, Heidloffstr. 18–28

Eingegangen am 10. Januar 1973

Die Reduktion von **1a** mit mehreren Metallen in saurer Lösung liefert die Produkte **3a**, **4a** und **5a** in Abhängigkeit vom Redoxpotential des verwendeten Metalls und von der Reaktionstemperatur; mit $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ wird **2a** erhalten. Es wird ein Mechanismus diskutiert, der sich auf eine polarographische Untersuchung und auf die Verteilung der Reduktionsprodukte von **1a** stützt. Je wirksamer das Redoxsystem und je höher die Reaktionstemperatur sind, desto größer ist die Ausbeute am Benzoxazolone **4a**.

Ethoxycarbonyl Migration during Reduction of an *o*-Nitrophenyl Carbonate

Reduction of **1a** with several metals in acid solution yields the products **3a**, **4a**, and **5a**, depending on the reduction potential of the metal used and on the reaction temperature; reduction of **1a** with $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ yields **2a**. A mechanism, based on a polarographic study and on the distribution of the products of reduction of **1a**, is discussed. The more efficient the redox system and the higher the temperature of the reaction are, the better is the yield of benzoxazolone **4a**.



Umlagerungen bei der Darstellung oder Verseifung von *N,O*-Diacylderivaten von *o*-Aminophenolen sind lange bekannt¹⁾ und werden auch heute noch bearbeitet²⁾. Während *N*-(2-Hydroxyphenyl)carbamidsäure-äthylester **3** aus *o*-Aminophenolen und Chlorameisen-

1) 1a) J. H. Ransom, Ber. Deut. Chem. Ges. **31**, 1055 (1898). — 1b) J. H. Ransom, Am. Chem. J. **23**, 1 (1900) [C. **1900** I, 413]; Ber. Deut. Chem. Ges. **33**, 199 (1910). — 1c) J. Stieglitz und H. T. Upson, Am. Chem. J. **31**, 458 (1903) [C. **1904** II, 94].

2) L. H. Amundsen und C. Ambrosio, J. Org. Chem. **36**, 3130 (1971).

säureestern leicht zugänglich sind³), findet man über die Existenz der isomeren Äthyl(2-aminophenyl)carbonate **2** in der Literatur widersprüchliche Angaben^{1,4}). Diese sollen bei der Reduktion von Äthyl(2-nitrophenyl)carbonaten **1** neben Benzoxazolonen **4**, Urethanen **3**^{1,4,5}) und *o*-Aminophenolen **5** entstehen.

Diese Arbeit soll die Produktverteilung und den Reduktionsmechanismus von **1** klären. Wir wählten **1a** als Modell, weil das bei der Reduktion entstehende **3a** bis etwa 180°C stabil ist⁵) und durch Behandlung mit Säuren oder starken Basen unterhalb von 100°C nicht in **4a** umlagert. Dagegen erfolgt der Ringschluß von **3b** zu **4b** bereits um 100°C.

Einfluß der Oberfläche des Reduktionsmittels auf die Produktverteilung

Bei der Reduktion von **1a** in Eisessig bei 100°C entsteht mit „ferrum reductum“ nur **3a**, während mit Eisendrehspänen **3a** und etwa 0.5% **4a** neben Spuren von **5a** gefunden werden. **2a** ist bei der chromatographischen Auftrennung nicht nachweisbar. Die Größe der Oberfläche des Eisens übt nur geringen Einfluß auf die Zusammensetzung der Endprodukte aus.

Einfluß der Reaktionstemperatur

Bei der Reduktion von **1a** mit Zinn in wäßrig-alkoholischer Salzsäure fanden wir bei -5°C ausschließlich **3a** (vgl. Lit.^{1a,4}). Mit steigender Temperatur werden höhere Ausbeuten an **4a** und dem Verseifungsprodukt **5a** erhalten (Tab. 1).

Tab. 1. Ausbeuten an **3a**–**5a** bei der Reduktion von **1a** mit Sn/HCl in Abhängigkeit von der Temp.

	-5°C	25°C	65°C	90°C
3a	100	88	51	44
4a	0	12	46.5	45
5a	0	0	2.5	11

Einfluß des Redoxpotentials auf die Produktverteilung

Auskunft über das Verhalten bei der irreversiblen Reduktion gibt das Polarogramm von **1a**. Vor allem sollten sich schnelle Umlagerungen in der Lage und der Steilheit der Halbwellen bemerkbar machen.

In guter Übereinstimmung mit Literaturwerten^{6,7}) fanden wir die Halbwellenpotentiale für die Reduktion von Nitrobenzol in 0.1 M Acetatpuffer (0.05 M Natriumacetat + 0.05 M Essigsäure + 1% Äthanol) bei -0.31 und -0.83 V. Die erste Welle entspricht einem 4-Elektronenübergang, also der Reduktion zum Hydroxylamin, die zweite einem 2-Elektronenübergang, die der Reduktion zum Amin zugeordnet werden kann, wie durch gleichzeitige coulometrische Reduktion gezeigt wurde⁷).

³) E. Groevnik, Bull. Soc. Chim. France [2]25, 177 (1876); L. C. Raiford und G. O. Inman, J. Am. Chem. Soc. 56, 1586 (1934).

⁴) J. Kinugawa, M. Ochiai und H. Yamamoto, Yakugaku Zasshi 79, 931 (1959) [C. A. 54, 497 e (1960) und C. 1961, 3976].

⁵) H. T. Upton, Am. Chem. J. 32, 23 (1904) [C. 1904 II, 695].

⁶) D. Jannakoudakis und H. Wildenau, Z. Naturforsch. B 22, 118 (1967).

⁷) S. K. Vijayalakshamma und R. S. Subrahmanya, J. Electroanal. Chem. Interfacial Electrochem. 23, 99 (1969) [C. A. 71, 108 436 b (1969)].

Bei **1a** und 1,4-Dichlor-2-nitrobenzol fanden wir ähnliche Werte, nur spalten die ersten Stufen gegenüber Nitrobenzol in zwei 2-Elektronenübergänge auf. Es kann sich dabei nicht um die Vorverlagerung der Reduktionsstufe zu positiveren Potentialen handeln, wie sie durch einen geringen Zusatz schwacher Säuren zu einem ungepufferten System beobachtet werden kann⁶⁾, da wir in $8 \cdot 10^{-4}$ M Substanzlösungen mit einer Essigsäure-Konzentration von $5 \cdot 10^{-2}$ mol/Liter arbeiten.

Tab. 2. Halbwellenpotentiale (V) und $E_{3/4} - E_{1/2}$ (mV), bezogen auf die Silber-Silberchlorid-Elektrode bei 25°C

Stufe	Nitrobenzol			1,4-Dichlor-2-nitrobenzol		Äthyl-(4-chlor-2-nitrophenyl)carbonat	
	$E_{1/2}$ (V)	$E_{3/4} - E_{1/2}$ (mV) gef.	$E_{3/4} - E_{1/2}$ (mV) nach ⁷⁾	$E_{1/2}$ (V)	$E_{3/4} - E_{1/2}$ (mV)	$E_{1/2}$ (V)	$E_{3/4} - E_{1/2}$ (mV)
1	-0.31	-30	-60	0.03	-31	0.07	-42
2				-0.16	-36	-0.17	-37
3	-0.83	-85	-60	-0.96	-104	-0.93	-100

Aufgrund der großen Ähnlichkeit der Polarogramme von 1,4-Dichlor-2-nitrobenzol und **1a** ist auszuschließen, daß zwei verschiedene Reduktionsmechanismen in der elektrochemischen Doppelschicht ablaufen.

Bei der Reduktion von **1a** erhält man um so größere Ausbeuten an **4a**, je niedriger das Standardpotential des eingesetzten Redoxsystems ist (Tab. 3).

Tab. 3. Produktverteilung (%) bei der Reduktion von **1a** bei 95°C in wäßrig-alkoholischer Salzsäure in Abhängigkeit vom Redoxsystem

Redoxsystem	$E_0^{8)}$ (V)	3a	4a	5a	3a/4a
Zn/Zn ^{2⊕}	-0.76	52.5	46	1.5	1.14
Ni/Ni ^{2⊕}	-0.25	41	27	32	1.52
V ^{2⊕} /V ^{3⊕}	-0.20	42	58	0	0.72
Sn ^{2⊕} /Sn ^{4⊕}	+0.15	64	26	10	2.46
Fe/Fe ^{2⊕}	-0.44	46	53	1	0.87
Sn/Sn ^{2⊕}	-0.14	45	44	11	1.04

Versuche zur Darstellung von **2a**

Das Hydrochlorid von **2a** soll nach Lit.^{1a, b)} bei der Reduktion von **1a** mit Zinn in Salzsäure bei +10°C entstehen. Wir konnten jedoch diese Verbindung selbst durch Reduktion bei -5°C nicht nachweisen.

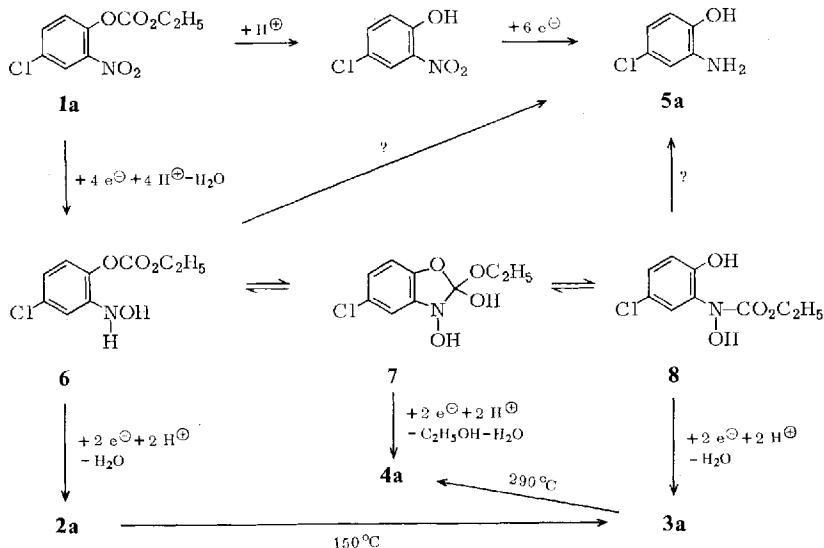
Dagegen erhält man 32% **2a** durch Reduktion von **1a** mit Natriumdithionit bei tiefer Temperatur. **2a** ist bei Raumtemperatur stabil, läßt sich aus Methanol/Wasser umkristallisieren und hat einen definierten Schmp. von 103–105°C. Eine Umlagerung in **3a** bei Raumtemp., wie sie Lit.^{1c)} beschreibt, konnten wir nicht feststellen. Erst beim

⁸⁾ F. Seel, Grundlagen der analytischen Chemie, S. 333, Verlag Chemie, Weinheim/Bergstr. 1963.

längeren Erwärmen über den Schmp. lagert sich **2a** quantitativ in das Urethan **3a** um, dessen Schmp. 135–136°C beträgt. Das IR-Spektrum zeigt die für Kohlensäureester typische Bande bei 1738 cm⁻¹; die NH-Valenzschwingungen liegen bei 3435 und 3355 cm⁻¹.

Diskussion der Ergebnisse

Unter unseren Reaktionsbedingungen wandelt sich weder **2a** noch **3a** in **4a** um; **2a**, **3a** oder **4a** können auch nicht zu **5a** verseift werden. Wir schlagen daher für die Bildung der Reduktionsprodukte folgendes Reaktionsschema vor.



Da unter verschiedenen Reduktionsbedingungen wechselnde Mengen **3a**–**5a** entstehen, nehmen wir an, daß die Reduktion über die Zwischenstufe **6** verläuft, die sich über **7** in **8** umlagern kann. Erwartungsgemäß verlaufen diese Umlagerungen langsam im Vergleich zur Reduktion an der Quecksilberoberfläche. Daher sind die Polarogramme von 1,4-Dichlor-2-nitrobenzol und **1a** sehr ähnlich und zwischen +4 und 38°C temperaturunabhängig.

Es gelang nicht, die reaktiven Zwischenstufen **6**–**8** zu isolieren. Die gewöhnlich zu Hydroxylaminen führenden Reduktionen mit Zn/NH₄Cl⁹⁾ oder mit NaBH₄/Pd¹⁰⁾ führten neben mehreren gefärbten Produkten nur zu **5a** und **3a**.

Die Reduktion von **1a** mit Zink in 30proz. Essigsäure führt ausschließlich zu **3a**, in Salzsäure dagegen zu **3a** und **4a**. Daher nehmen wir an, daß die Äthanol-Abspaltung aus **7** säurekatalysiert ist. Ebenso konnten wir unter den Reduktionsprodukten von **1a** mit Na₂S₂O₄ in verdünnter Essigsäure **4a** nicht nachweisen.

⁹⁾ E. Bamberger, Ber. Deut. Chem. Ges. **27**, 1347 (1890); A. Wohl, ebenda **27**, 1432 (1890).

¹⁰⁾ R. T. Coutts und D. G. Wibberley, J. Chem. Soc. **1963**, 4610; R. T. Coutts, D. Noble und D. G. Wibberley, J. Pharm. Pharmacol. **16**, 773 (1964); T. H. Cohen und N. F. Gray, J. Org. Chem. **37**, 741 (1972).

Interessant ist der Einfluß des Redoxpotentials auf die Produktverteilung zwischen **3a** und **4a**. Heterogene Systeme liegen bei der Reduktion mit Zink oder Nickel in Salzsäure vor. Je niedriger das Standardpotential des Metalls ist, desto wahrscheinlicher ist ein Elektronenübergang vom Metall zur Nitrogruppe durch Tunneleffekt und um so schneller wird die Reduktion an der Metalloberfläche stattfinden. Die Diffusion des organischen Moleküls vom Reaktionsort weg fällt weniger ins Gewicht, so daß das Zwischenprodukt **6** weniger Zeit hat sich in **8** umzulagern. Man findet daher mehr **4a** im resultierenden Reaktionsgemisch.

Bei den rein homogenen Redoxsystemen $\text{Sn}^{2\oplus}/\text{Sn}^{4\oplus}$ und $\text{V}^{2\oplus}/\text{V}^{3\oplus}$ und den heterogen-homogenen Systemen $\text{Fe}/\text{Fe}^{2\oplus}/\text{Fe}^{3\oplus}$ und $\text{Sn}/\text{Sn}^{2\oplus}/\text{Sn}^{4\oplus}$ findet man mit negativerem Potential ebenfalls eine Zunahme von **4a**.

Diesen Effekt kann man nur dann erwarten, wenn die Umlagerung **6** \rightarrow **7** schnell ist, die Umlagerung von **7** \rightarrow **8** aber mit der Reduktionsgeschwindigkeit konkurriert, die sich aus der Geschwindigkeit des Elektronenübergangs und der Diffusion von **7** zusammensetzt. Daher wird bei den obigen Systemen **3a** hauptsächlich über **8** und nicht über **2a** entstehen, sonst würde man umgekehrt mit starken Reduktionsmitteln eine Zunahme des Anteils an **3a** beobachten.

Die Zwischenstufe **6** sollte man nach diesen Ergebnissen nur dann abfangen können, wenn man die Umlagerungsgeschwindigkeit durch eine niedrige Reaktionstemperatur verlangsamt und ein starkes Reduktionsmittel verwendet. Tatsächlich erhält man ja bei $+10^\circ\text{C}$ in verd. Essigsäure mit $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ ($E_0 = -1.12 \text{ V}^{11}$) **2a** neben **3a**. Da **2a** unter diesen Reduktionsbedingungen völlig stabil ist, kann **3a** nicht über **2a** entstanden sein, sondern nur durch Reduktion von **8**. **4a** ist im Reaktionsgemisch nicht vorhanden, da es an der Säurekatalyse mangelt. **7** kann sich dann nur in **8** umlagern.

Experimenteller Teil

Die Schmelzpunkte sind unkorrigiert. Die polarographischen Untersuchungen wurden mit dem Polarographen E 261 (Metrohm, Herisau) in Acetatpuffer pH 4.65 mit 1% Äthanol aufgenommen; Tropfzeit 0.2 s, Gegenelektrode Ag/AgCl, durch einen puffergefüllten Stromschlüssel von der Lösung getrennt. Die IR-Spektren wurden mit dem Infrarot-Spektralphotometer 257 der Firma Perkin Elmer aufgenommen.

Die quantitative Bestimmung der Reaktionsprodukte gelang nach der flüssig-chromatographischen Trennung mit dem UV-Detektor Uvicord II der Firma LKB mit einer Durchflußzelle von 3 mm Schichttiefe bei 285 nm. Säule 1 m \times 10 mm, Eingangsdruck: 0.3 atü, Adsorbens: Kiesegel 0.2–0.025 mm (Merck), Aktivität II–III, Fließmittel: Chloroform (absol.) + 1% Äthanol + 1% Propionsäure, Elutionsgeschwindigkeit: 83 ml/h, Elutionsvolumina: **2a** = 68 ml, **5a** = 74 ml, **3a** = 112 ml, **4a** = 143 ml bei einer theoretischen Trennstufenhöhe von 3.5 mm. Probenmenge: 0.2 mg Substanzgemisch in 0.2 ml Chloroform.

Die quantitative Auswertung erfolgte nach der 100%-Methode, nachdem die stoffspezifischen Korrekturfaktoren für die Reinstoffe **3a**^{4,5}, **4a**^{16,4,5} und **5a**¹² bestimmt wurden. Die Bandenflächen erhielten wir durch Bestimmung von Höhe \times Halbwertsbreite.

¹¹) A. Cotton und G. Wilkinson, Advanced Inorganic Chemistry, 2. Aufl., S. 551, John Wiley & Sons, New York und London 1966.

¹²) T. Nagano, M. Itoh und K. Matsumura, J. Am. Chem. Soc. **75**, 2770 (1953).

Durchführung der Reduktion mit Metallen: 4.9 g **1a** (20 mmol)^{4,5)} werden bei 90°C in 25 ml Äthanol und 25 ml konz. Salzsäure gelöst. Dazu gibt man unter Rühren und Rückflußkochen 4 g Zink-, 5 g Eisen-, Nickel- oder Zinnspäne in kleinen Portionen. Nach vollständiger Lösung des Metalls gießt man das Gemisch zu 20 g Natriumacetat in 200 ml Wasser, läßt 10 min bei 20°C stehen und saugt ab.

Durchführung der homogenen Reduktion: Zu 17 g SnCl₂ · 4H₂O (60 mmol) in 25 ml Äthanol, 15 ml konz. Salzsäure und 15 ml Wasser gibt man 4.9 g **1a** (20 mmol) und kocht 1 h unter Rückfluß.

Die Vanadin(II)-Lösung wurde aus 2 g V₂O₅ in 25 ml Äthanol und 25 ml konz. Salzsäure mit 3 g Zinkspänen hergestellt. Während der Reduktion von **1a** bei 90°C gibt man weitere 3 g Zink in kleinen Portionen zu. Die Aufarbeitung erfolgt wie oben.

Durchführung der Reduktion in Eisessig: 4.9 g **1a** (20 mmol) werden bei 90–100°C in 50 ml Eisessig und 1 ml Wasser mit 2.5 g Eisen bzw. 3.5 g Zink in kleinen Portionen reduziert. Man filtriert vom Eisenoxid ab, gießt in 200 ml Wasser und saugt ab.

Äthyl-(2-amino-4-chlorphenyl)carbonat (2a): Zu 4.9 g **1a** (20 mmol) in 30 ml Tetrahydrofuran und 1 g Eisessig tropft man bei +5°C unter Schutzgas eine Lösung von 12 g Na₂S₂O₄ (70 mmol) in 60 ml Wasser und rührt 2 h bei +10°C. Dann gibt man 150 ml Wasser zu und schüttelt zweimal mit je 30 ml CHCl₃ aus. Die organische Phase wird mit 50 ml 3 N HCl ausgeschüttelt, **2a** durch Neutralisation mit Soda gefällt, abgesaugt und aus Methanol/Wasser (1:1) umkristallisiert. Ausb. 1.4 g (6.5 mmol), 32% farblose Nadeln, Schmp. 103–105°C.

IR (KBr): 3435 (NH), 3355 (NH), 3062 (CH), 3003 (CH), 2995 (CH), 2950 (CH), 2915 (CH), 1738 cm⁻¹ (CO).

C₉H₁₀ClNO₃ (215.6) Ber. C 50.12 H 4.64 N 6.50 Gef. C 50.10 H 4.64 N 6.12

Nach kurzem Erwärmen auf 150°C hat die Substanz den Schmp. 136°C und ist dann nach dem IR-Spektrum und dem Misch-Schmp. identisch mit **3a**.

N-(5-Chlor-2-hydroxyphenyl)carbamidsäure-äthylester (3a): 50 g **1a** (0.2 mol)^{4,5)} werden in 200 ml Eisessig und 20 ml Wasser bei 90°C gelöst. Dazu gibt man bei 90–100°C 13 g Eisenpulver („ferrum reductum“) in kleinen Portionen und kocht anschließend 1 h unter Rückfluß. Man saugt vom gut filtrierbaren Eisenoxid ab, wäscht mit heißem Äthanol nach und gießt in 0.4 Liter Salzwasser. Nach 2stdg. Stehenlassen saugt man ab und kristallisiert aus Äthanol/Wasser (2:1) und aus der Lösung von 68 g Na₂CO₃ · 10H₂O in 250 ml Wasser um, Schmp. 136–137°C. Ausb. 36 g (0.167 mol, 84%). — IR (KBr): 3608 (OH), 3225 (NH), 1692 cm⁻¹ (CO). — Das Produkt stimmt in seinen Eigenschaften mit authent. Material^{4,5)} überein.

5-Chlorbenzoxazolone (**4a**)

a) *Ringschluß von 3a:* Das Trockenerhitzen von **3a** oder **2a** auf 230°C nach 1. c.⁵⁾ ergibt nur ein unreines gefärbtes Präparat von **4a**. Vorteilhafter wird **3a** in der zehnfachen Menge Paraffinöl unter Rühren suspendiert und auf 290°C erhitzt, wobei Äthanol abdestilliert. Beim Abkühlen kristallisiert **4a** in großen Nadeln aus. Man verdünnt mit Petroläther, saugt ab und kristallisiert aus Toluol um. Schmp. 188°C (Lit.: 184°C⁵⁾, 189–190°C¹²⁾), Ausb. 8.3 g (90%).

b) *Hofmann-Abbau von 5-Chlorsalicylsäureamid:* Zur Darstellung größerer Mengen **4a** ist folgender Weg geeignet: Salicylsäure-methylester wird mit SO₂Cl₂ analog Lit.¹³⁾ chloriert, die Aminolyse liefert 5-Chlorsalicylsäureamid (Schmp. 226–227°C aus Äthanol), das dem

¹³⁾ G. Mazzara, Gazz. Chim. Ital. **29** I, 340 (1899) [C. **1899** II, 477].

Hofmann-Abbau analog Lit.¹⁴⁾ unterworfen wird: 211 g 5-Chlorsalicylsäureamid (1.23 mol) werden in 5 Liter Wasser und 200 g KOH gelöst und auf 0°C abgekühlt. Dazu gibt man eine äquiv. Menge Kaliumhypochloritlösung (Endvolumen 7 Liter), kocht kurz auf, neutralisiert mit Essigsäure, läßt abkühlen, saugt ab und kristallisiert aus Eisessig/Wasser (1 : 1) mit Aktivkohle um. Schmp. 188°C, Ausb. 129 g (0.78 mol, 63%). — IR (K.Br): 1775 cm⁻¹ (CO).

Dieses Präparat, das durch Ringschluß von **2a** oder **3a** und das durch Reduktion von **1a** mit V2⁶⁾ gewonnene sind identisch (Misch-Schmp., IR).

¹⁴⁾ C. L. Arcus und D. B. Greenwood, J. Chem. Soc. **1953**, 1937; C. Graebe und S. Rostazeff, Ber. Deut. Chem. Ges. **35**, 2747 (1902).