

Über die Reaktion von γ -Nitroketonen mit Hydrazin und Hydroxylamin

Wilhelm Mack

Wacker-Chemie GmbH, D-8263 Burghausen/Obb.

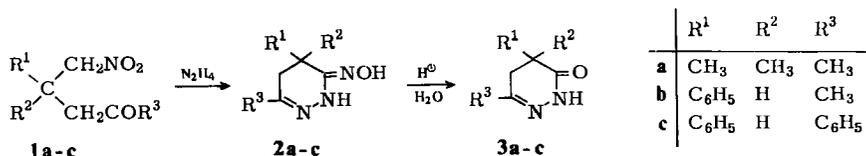
Eingegangen am 9. März 1976

Die Reaktion von γ -Nitroketonen mit Hydrazin liefert 4,5-Dihydro-3(2*H*)-pyridazinon-oxime **2a–c**. In ähnlicher Weise reagiert das γ -Nitroketon **1a** mit Hydroxylamin zum 4-Hydroxyimino-2,2-dimethylpentanamid-oxim (**7**). Als Zwischenstufen der Reaktion werden Nitril-oxide vermutet.

On the Reaction of γ -Nitroketones with Hydrazine and Hydroxylamine

Reaction of γ -nitroketones with hydrazine yields the 4,5-dihydro-3(2*H*)-pyridazinone oximes **2a–c**. In a similar manner, the nitroketone **1a** reacts with hydroxylamine to give 4-hydroxyimino-2,2-dimethylpentanamide oxime (**7**). As intermediates of the reaction nitrile oxides are supposed.

Beim Versuch, die Nitroketone **1a–c** mit Hydrazin zu Azinen umzusetzen, blieb die erwartete Reaktion aus. Statt dessen bildeten sich in einem neuartigen Reaktionsablauf die bisher unbekanntenen 4,5-Dihydro-3(2*H*)-pyridazinon-oxime **2a–c**, welche auch als cyclische Kondensationsprodukte von 4-Oxohydrazid-oximen aufgefaßt werden können. Hydrazid-oxime und ihre offenkettigen N^2 -Arylidenderivate wurden erstmals von *Wieland*¹⁾ dargestellt, in der Folgezeit wegen ihrer Labilität aber kaum bearbeitet²⁾. Die hier beschriebenen cyclischen Derivate erwiesen sich jedoch als durchaus stabil.



2a–c sind in Säure und Lauge löslich, mit wäßrig-alkoholischer FeCl₃-Lösung gibt **2a** und **2b** eine intensiv blaue, **2c** eine grüne Färbung. Die Konstitution der Verbindungen **2a–c** ergibt sich durch schonende Hydrolyse mit verdünnter Salzsäure. Neben Hydroxylamin werden dabei die bekannten 4,5-Dihydro-3(2*H*)-pyridazinone **3a–c** erhalten, deren physikalische und spektroskopische Daten mit den entsprechenden Literaturangaben übereinstimmen³⁾.

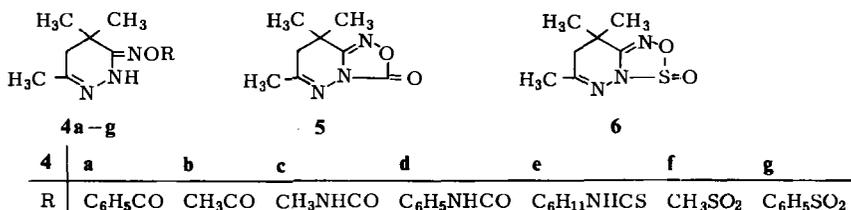
¹⁾ H. *Wieland*, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **42**, 4199 (1909).

²⁾ R. *Grashey* und M. *Weidner*, Chem.-Ztg. **97**, 623 (1973).

^{3a)} S. *Eskola*, E. *Bernström*, P. *Erke*, M. *Kokko*, M. *Raunu* und E. *Wartiovaara*, Suom. Kemistilehti **B 42**, 233 (1969). – ^{3b)} G. K. *Almström*, Liebigs Ann. Chem. **400**, 131 (1913).

Die Hydroxyiminogruppe von **2a–c** gibt sich im IR-Spektrum durch eine intensive Bande im Bereich von 930 cm^{-1} zu erkennen⁴⁾.

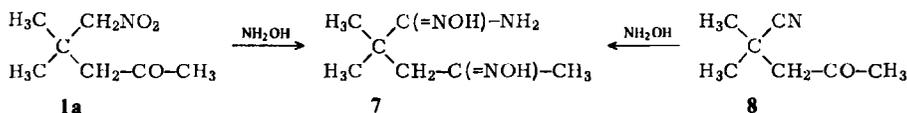
Im Gegensatz zu **2b, c**, welche bei Einwirkung von Acylierungsmitteln leicht verharzen, erweist sich die Hydroxyiminogruppe von **2a** als sehr reaktiv. Säurechloride, Säureanhydride, Isocyanate, Isothiocyanate und Sulfonsäurechloride reagieren mit **2a** zu Verbindungen des Typs **4**. Mit Phosgen bzw. Thionylchlorid entstehen die ringgeschlossenen Verbindungen **5** und **6**.



Die Frage, ob **2a** bei den Acylierungsversuchen am Sauerstoff der Hydroxyiminogruppe oder am Ringstickstoffatom 2 acyliert wird, läßt sich anhand der IR-Spektren und durch Acylierungsversuche von **3a** beantworten. Die breite, im IR-Spektrum von **2a** bei $3300\text{--}2800\text{ cm}^{-1}$ auftretende und in diesem Bereich alles überdeckende Absorption der OH-Gruppe ist bei den Verbindungen **4a–g** verschwunden und macht einer scharfen Bande bei 3300 cm^{-1} Platz, welche der unveränderten NH-Gruppe zugeordnet werden kann. In den Verbindungen **4c, d, e** tritt diese Bande wegen der gleichzeitig vorhandenen Carbamoylgruppe doppelt auf. Dieses Ergebnis, daß die Hydroxyiminogruppe Angriffspunkt der Acylierung ist, wird durch das Verhalten von **3a** bekräftigt, welches trotz der NH-Gruppe im Ring gegenüber Acylierungsmitteln völlig indifferent ist.

Bei **5** und **6** fehlt im IR-Spektrum naturgemäß die NH-Absorption bei 3300 cm^{-1} . Die CO-Gruppe von **5** absorbiert bei 1780 cm^{-1} .

Ungewöhnlich verläuft auch die Umsetzung von **1a** mit Hydroxylamin. Während **1b** und **1c** dabei normale Ketoxime liefern, reagiert **1a** zu einem Amid-oxim der Struktur **7**.



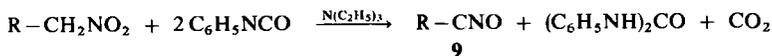
7 enthält 1 mol Kristallwasser, das nur schwer entfernt werden kann. Säuren spalten **7** in Mesitonsäure, Hydroxylamin und Ammoniak. Neben den Ergebnissen der Hydrolyse ergibt sich die Konstitution von **7** insbesondere durch unabhängige Synthese aus Mesitonitril (**8**) und Hydroxylamin. Für die Bildung von Amid-oximen aus Nitrilen und Hydroxylamin sind zahlreiche Beispiele bekannt⁵⁾.

⁴⁾ J. F. Brown, jr., J. Amer. Chem. Soc. 77, 6341 (1955).

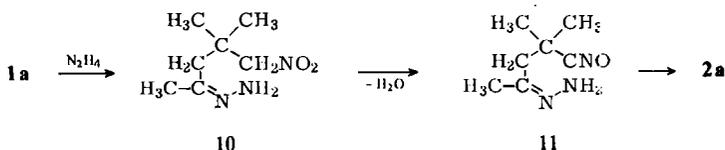
⁵⁾ H. Henecka und P. Kurtz in Methoden der Organischen Chemie, Bd. 8, S. 692, G. Thieme Verlag, Stuttgart 1952.

Zum Reaktionsmechanismus

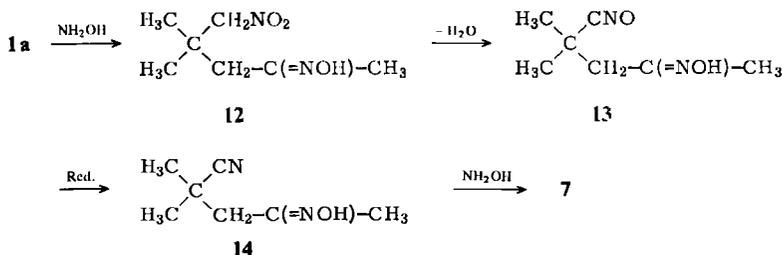
Im Fall der Umsetzung von **1a**–**c** mit Hydrazin nimmt die CH_2NO_2 -Gruppe formal unter Wasserabspaltung an der Reaktion teil. Eine Wasserabspaltung aus primären Nitroalkanen unter dem Einfluß wasserentziehender Mittel wie Phenylisocyanat ist beschrieben⁶⁾ und führt zu Nitril-oxiden **9**.



Nimmt man an, daß im Fall von **1a**–**c** diese Wasserabspaltung unter den Reaktionsbedingungen und unterstützt durch die Ringbildung spontan stattfindet, lassen sich die Produkte **2a**–**c** zwanglos erklären. Erste Stufe ist demnach die Bildung des Hydrazons **10**, welches unter Wasserabspaltung das Nitril-oxid **11** liefert, das im Zuge seiner Bildung die Hydrazongruppe addiert, wobei **2a** entsteht. Nahe verwandt zum letzten Schritt ist die Addition von Hydrazinen an Nitril-oxide zu Hydrazid-oximen²⁾.



Die Bildung des Amid-oxims **7** durch Reaktion von **1a** mit Hydroxylamin läßt sich über den aufgezeigten Reaktionsweg ebenfalls erklären. Hier muß angenommen werden, daß das über das Oxim **12** gebildete Nitril-oxid **13** durch Hydroxylamin zum Nitril **14** reduziert wird, welches dann völlig analog zu der Umsetzung von Mesitononitril mit Hydroxylamin **7** liefert. Daß Nitril-oxide durch Reduktionsmittel zu Nitrilen reduziert werden können, ist bekannt⁷⁾.



Experimenteller Teil

¹H-NMR-Spektren: Standard Tetramethylsilan ($\delta = 0.00$ ppm), relative Intensitäten in eckigen Klammern. Die Schmp. sind nicht korrigiert.

4,4,6-Trimethyl-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon-oxim(**2a**): 240 ml 40proz. Hydraziniumhydroxid-Lösung werden mit konz. Phosphorsäure auf pH 7 gebracht und in der Siedehitze 160 g frisch

⁶⁾ T. Mukaiyama und T. Hoshino, J. Amer. Chem. Soc. **82**, 5339 (1960).

⁷⁾ C. Grundmann in Methoden der Organischen Chemie, Bd. 10/3, S. 868, G. Thieme Verlag, Stuttgart 1965.

dest. **1a**⁸⁾ zugetropft und weitere 4 h unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen wird der entstandene Niederschlag abgesaugt, getrocknet und aus Essigsäure-äthylester umkristallisiert. Ausb. 120 g (77%). Farblose Kristalle, Schmp. 169–172°C.

IR (KBr): 3300–2800 (sst), 1625 (sst), 1485 (m), 1460–1420 (st), 1380 (st), 1360 (m), 1315 (sst), 1220 (st), 1170 (m), 1145 (m), 1120 (st), 1000 (m), 925 (sst), 870 (m), 850 (m), 800 (m), 720 cm⁻¹ (st, br.). – NMR (CDCl₃): δ = 1.17 (s) [6]; 2.00 (s) [3]; 2.15 ppm (s) [2].

C₇H₁₃N₃O (155.2) Ber. C 54.17 H 8.44 N 27.07 Gef. C 54.30 H 8.40 N 26.90

6-Methyl-4-phenyl-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon-oxim (**2b**): 37 g **1b**⁹⁾ werden in 150 ml siedendem Äthanol gelöst und mit 60 ml einer 40proz. Hydraziniumhydroxid-Lösung, welche mit konz. Phosphorsäure auf pH 7 gebracht wurde, versetzt. Nach 8 h Rückflußkochen wird das Lösungsmittel i. Vak. abgezogen, der Rückstand mit wenig Wasser gewaschen, getrocknet, mit Benzol nachgewaschen und aus Isopropylalkohol umkristallisiert. Ausb. 17 g (47%). Farblose Kristalle, Schmp. 193–195°C.

IR (KBr): 3300–2800 (sst), 1640 (sst), 1490 (s), 1450–1410 (m), 1378 (s), 1330 (Sch), 1320 (s), 1295 (m), 1260 (m), 1170 (m), 1130 (m), 935 (sst, br.), 750 (m), 700 cm⁻¹ (sst, br.). – NMR (CDCl₃): δ = 2.00 (s) [3]; 2.70 (d) [2]; 3.60 (t) [1]; 7.25 (m) [5]; 9.70 ppm (s) [1].

C₁₁H₁₃N₃O (203.2) Ber. C 65.02 H 6.45 N 20.68 Gef. C 64.80 H 6.60 N 20.50

4,6-Diphenyl-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon-oxim (**2c**): Eine Mischung aus 13.5 g **1c**¹⁰⁾, 40 ml 24proz. Hydraziniumhydroxid-Lösung und 50 ml Äthanol wird 8 h unter Rückfluß erhitzt. Das Lösungsmittel wird dann i. Vak. abgezogen, der zähe Rückstand in Essigsäure-äthylester gelöst und daraus **2c** mit Cyclohexan wieder ausgefällt. Das Rohprodukt wird aus Essigsäure-äthylester nochmals umkristallisiert. Ausb. 4.8 g (36%). Farblose Kristalle, Schmp. 203–205°C.

IR (KBr): 3450–2900 (s), 1660 (s), 1590 (m), 1495 (m), 1450 (m), 1420 (m), 1400 (m), 1335 (sst), 1295 (m), 1265 (s), 1142 (m), 1075 (m), 980 (m), 940 (sst), 903 (m), 835 (m), 790 (m), 768 (s), 695 cm⁻¹ (sst).

C₁₆H₁₅N₃O (265.3) Ber. C 72.44 H 5.70 N 15.84 Gef. C 72.80 H 5.90 N 15.30

4,4,6-Trimethyl-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon (**3a**): 20 g **2a** werden mit 42 ml konz. Salzsäure und 30 ml Wasser 2 h unter Rückfluß gekocht. In der Regel ist die Prüfung auf **2a** mit Eisen(III)-chlorid-Lösung dann negativ. Mit Natronlauge wird der Ansatz unter Kühlung auf pH 7 gebracht und i. Vak. zur Trockne eingedampft. Aus dem Rückstand wird **3a** mit Cyclohexan in der Siedehitze herausgelöst. Ausb. 16 g (88%). Farblose Kristalle, Schmp. 104°C. Die Substanz ist nach Elementaranalyse, IR- und NMR-Spektrum sowie Schmp. mit dem in Lit.^{3a)} beschriebenen Produkt identisch.

6-Methyl-4-phenyl-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon (**3b**): 7.0 g **2b** werden mit 7 ml 20proz. Salzsäure und 28 ml Wasser 2 h unter Rückfluß gekocht. Die FeCl₃-Probe ist dann negativ. Es wird mit Natronlauge neutralisiert und i. Vak. zur Trockne eingedampft. Der schmierige Rückstand wird in Essigester gelöst und **3b** daraus mit Cyclohexan ausgefällt und aus Cyclohexan umkristallisiert. Ausb. 1.5 g (23%). Schmp. 119°C. Die Substanz ist nach Elementaranalyse, IR- und NMR-Spektrum sowie Schmp. mit dem in Lit.^{3a)} beschriebenen Präparat identisch.

4,6-Diphenyl-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon (**3c**): 1.0 g **2c** wird mit 14.1 ml 1 N HCl, 10 ml Wasser und in der Siedehitze mit soviel Methanol versetzt, daß alles gelöst ist. Nach 13 h Kochzeit ist der FeCl₃-Test negativ. Beim Abkühlen fallen 0.70 g **3c** aus, die aus Benzol umkristallisiert werden. Ausb. 0.50 g (53%). Schmp. 162–164°C. Misch-Schmp. mit einem nach Lit.^{3b)}

⁸⁾ L. J. Smith und V. A. Engelhardt, J. Amer. Chem. Soc. **71**, 2676 (1949).

⁹⁾ M. C. Kloetzel, J. Amer. Chem. Soc. **69**, 2271 (1947).

¹⁰⁾ E. P. Kohler, J. Amer. Chem. Soc. **38**, 889 (1916); **46**, 503 (1924).

Tab.: 3-Acyloxymino-4,4,6-trimethyl-4,5-dihydro-2H-pyridazine 4

4	Acylrest	Acylierungsmittel	% Ausb.	Schmp. (°C) umkrist. aus	Summenformel (Mol.-Masse)	C	H	N	Analyse
a	Benzoyl	Benzoylchlorid	55	95 Isopropylalkohol	$C_{14}H_{17}N_3O_2$ (259.3)	Ber. 64.85 Gef. 64.60	6.61	16.21	6.61 16.21
b	Acetyl	Acetanhydrid	81	105 Cyclohexan	$C_9H_{14}N_3O_2$ (197.2)	Ber. 54.82 Gef. 54.10	7.67	21.31	7.67 21.31
c	Methylcarbamoyl	Methylisocyanat	91	128 Benzol/ Cyclohexan	$C_9H_{14}N_4O_2$ (212.2)	Ber. 50.92 Gef. 51.50	7.60	26.39	7.60 26.39
d	Phenylcarbamoyl	Phenylisocyanat	64	156 Methanol	$C_{14}H_{19}N_4O_2$ (274.3)	Ber. 61.30 Gef. 61.00	6.61	20.47	6.61 20.47
e	Cyclohexylthio- carbamoyl	Cyclohexylisothio- cyanat	37	128 Methanol	$C_{14}H_{24}N_4OS$ (296.4)	Ber. 56.73 Gef. 56.80	8.16	18.90	8.16 18.90
f	Messyl	Methansulfonyl- chlorid	80	163 Methanol	$C_8H_{13}N_3O_3S$ (233.3)	Ber. 41.19 Gef. 41.10	6.48	18.01	6.48 18.01
g	Phenylsulfonyl	Benzolsulfonyl- chlorid	75	150 Methanol	$C_{12}H_{17}N_3O_3S$ (295.3)	Ber. 52.86 Gef. 52.70	5.80	14.23	5.80 14.23
							5.70	14.00	5.70 14.00
							7.70	26.50	7.70 26.50

hergestellten Präparat 162–164°C. Die IR-Spektren der nach beiden Verfahren hergestellten Produkte sind identisch.

Allgemeine Vorschrift zur Herstellung der Acylderivate 4a–g: 18.6 g **2a** und eine äquimolare Menge Acylierungsmittel werden bei Raumtemp. in 80 ml trockenem Pyridin gelöst und 24 h stehengelassen. Dann wird in 1500 ml Wasser gegossen und der ausgefallene Niederschlag umkristallisiert. Im Fall von **4b** wird statt Eingießen in Wasser das Pyridin i. Vak. abdestilliert. Bei **4c** wird **2a** mit 17 g Methylisocyanat in 200 ml Benzol 10 min zum Rückflußsieden erhitzt und zur Aufarbeitung Benzol und überschüssiges Methylisocyanat abdestilliert (s. Tab.).

6,8,8-Trimethyl-3-oxo-7,8-dihydro-3H-[1,2,4]oxadiazolo[4,3-b]pyridazin (5): 30 g **2a** werden mit 400 ml Benzol zum Sieden erhitzt und Phosgen durch den Ansatz geleitet. Nach 4 h hat sich alles **2a** gelöst, und die Probe mit Eisen(III)-chlorid-Lösung auf **2a** fällt negativ aus. Mit Stickstoff wird die Hauptmenge Phosgen weggespült und der Ansatz auf das halbe Volumen eingedampft. Das beim Abkühlen auskristallisierende **5** wird aus Methanol umkristallisiert. Ausb. 21 g (60%), farblose Kristalle, Schmp. 168–170°C.

NMR (CDCl₃): δ = 1.40 (s) [50]; 2.24 (s) [25]; 2.41 ppm (s) [15].

C₈H₁₁N₃O₂ (181.2) Ber. C 53.03 H 6.12 N 23.19 Gef. C 53.10 H 6.10 N 23.10

6,8,8-Trimethyl-7,8-dihydro-[1,2,3,5]oxathiadiazolo[3,4-b]pyridazin-S-oxid (6): Zu 52 g **2a** in 300 ml siedendem Benzol werden langsam 48 g Thionylchlorid getropft. Starke Chlorwasserstoffentwicklung. Nach 1 h Rückflußkochen wird die klare Lösung i. Vak. eingedampft. Der langsam erstarrende Rückstand wird aus Isopropylalkohol umkristallisiert. Schwach gelbliche Kristalle. Ausb. 56 g (83%). Schmp. 51–53°C.

NMR ([D₆]Aceton): δ = 1.26 (s) [39]; 1.44 (s) [39]; 2.15 (s) [38]; 2.50 ppm (s) [26].

C₇H₁₁N₃O₂S (201.2) Ber. C 41.79 H 5.51 N 20.88 S 15.93

Gef. C 41.50 H 5.50 N 21.00 S 15.90

4-Hydroxyimino-2,2-dimethylpentanamid-oxim (7)

a) 175 g Hydroxylammonium-chlorid und 265 g wasserfreies Natriumcarbonat werden bei 50°C in der eben ausreichenden Menge Wasser gelöst. Unter Rühren werden dann 100 g frisch dest. **1a** zugegeben und solange bei 50°C weitergerührt, bis alles Öl verschwunden ist. In der Regel dauert das 24 h. Nun wird abgekühlt, der entstandene Niederschlag abgesaugt und aus Wasser umkristallisiert. Ausb. 43 g (36%). Farblose Kristalle, Schmp. 147–149°C.

C₇H₁₅N₃O₂ · H₂O (191.2) Ber. C 43.97 H 8.96 N 21.98 Gef. C 43.60 H 9.00 N 21.90

b) 69.5 g Hydroxylammonium-chlorid und 106 g wasserfreies Natriumcarbonat werden bei 50°C in der eben ausreichenden Menge Wasser gelöst. Unter Rühren werden dann 32.5 g Mesitononitril (**8**) zugegeben und 24 h bei 50°C weitergerührt. Nun wird abgekühlt, der Niederschlag abgesaugt, mit wenig Wasser gewaschen und aus Wasser umkristallisiert. Ausb. 36 g (73%). Schmp. 148–150°C.

Die nach a) und b) hergestellten Produkte sind nach Misch-Schmp., IR- und NMR-Spektren identisch.

[92/76]