

Notizen

Struktur und Chemie von tautomeriefähigen Heterocyclen, I

Synthese und NMR-Spektroskopie von isomeren Methyl-Derivaten des Diethylmalonohydrazids

Alois Steigel* und Regina Fey

Institut für Organische Chemie der Universität Düsseldorf,
Universitätsstr. 1, D-4000 Düsseldorf

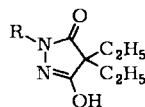
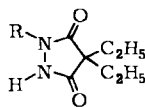
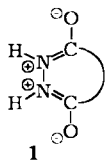
Eingegangen am 31. März 1980

Structure and Chemistry of Heterocycles Capable of Tautomerism, I

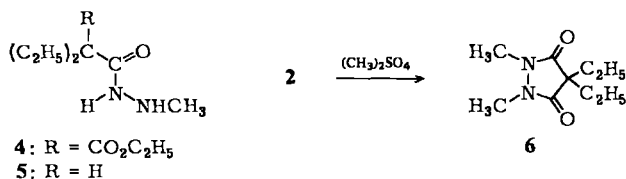
Synthesis and NMR Spectroscopy of Isomeric Methyl Derivatives of Diethylmalonohydrazide

Sodium ethylate-catalyzed condensation of diethyl diethylmalonate with methylhydrazine yields *N*-methyl-diethylmalonohydrazide (3), which reacts with diazomethane to give the isomeric compounds 6 and 8. 6 is also prepared by methylation of diethylmalonohydrazide (2) with dimethyl sulfate. Due to its poor reactivity, the *O*-methyl compound 7 can be obtained by the reaction of 2 with diazomethane. The suitability of the structurally fixed methyl derivatives 6–8 as model compounds in the NMR spectroscopic study of the tautomeric structure of 2 and 3 is examined.

Cyclische Hydrazide stellen eine interessante Gruppe tautomeriefähiger Lactame dar. Arndt¹⁾ hatte aufgrund des Reaktionsverhaltens gegenüber Diazomethan eine generelle Tautomerisierungstendenz zur unsymmetrischen Lactam-Lactim-Struktur vermutet und dies auf die ungünstige mesomere Grenzstruktur 1 der alternativen Dilactam-Struktur zurückgeführt. Im Falle des zur Aromatisierung befähigten Maleinohydrazids konnte das Vorliegen der 3-Hydroxy-6(1*H*)-pyridazinon-Struktur trotz der großen Tautomerisierungsgeschwindigkeit NMR-spektroskopisch nachgewiesen werden²⁾. Hingegen sind die Tautomerieverhältnisse bei nicht aromatischen Cyclohydraziden noch nicht eindeutig aufgeklärt. Während z. B. das Diethylmalonohydrazid (2) im Kristallzustand in der Dilactam-Form 2a vorzuliegen scheint³⁾, wurden in kürzlichen UV-, IR- und ¹H-NMR-Untersuchungen von *N*-Aryldiäkylmalonohydraziden⁴⁾ sowohl Hinweise für die Lactam-Lactim- als auch für die Dilactam-Form erhalten. Im folgenden wird über das Reaktionsverhalten des Diethylmalonohydrazids (2) und seines *N*-Methyl-Derivates (3) gegenüber Diazomethan berichtet und die erhaltenen strukturell fixierten Methyl-Derivate auf ihre Eignung zur NMR-spektroskopischen Charakterisierung der tautomeren Struktur von 2 und 3 überprüft.

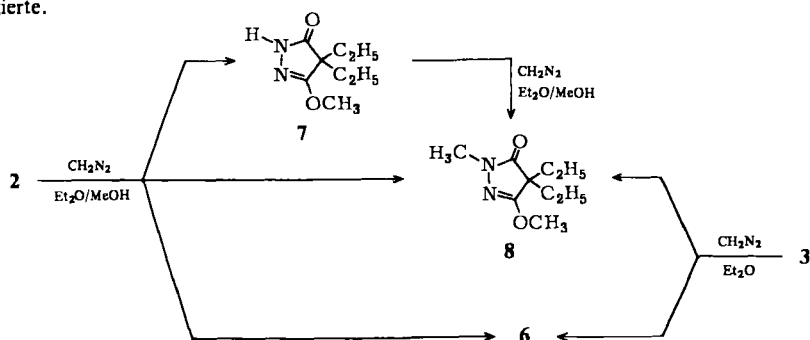


Während die Darstellung des Grundkörpers **2** durch Natriummethylat-katalysierte⁵⁾ und durch nichtkatalysierte⁶⁾ Kondensation von Hydrazinhydrat mit Diethylmalonsäure-diethylester in befriedigenden Ausbeuten gelingt, konnte das bisher einzige beschriebene Methyl-Derivat von **2**, Verbindung **3**, von *Kornet* et al.⁷⁾ nur in 23% Ausbeute erhalten werden. Unter den von *Ruhkopf*⁵⁾ für die Herstellung von **2** angegebenen Reaktionsbedingungen führte die Kondensation von Diethylmalonsäure-diethylester mit Methylhydrazin zu einer höheren Ausbeute. Bei der nichtkatalysierten Kondensation isolierten wir dagegen als Hauptprodukt 2-Ethyl-*N'*-methylbutyrylhydrazid (**5**), dessen Konstitution und Konfiguration mit Hilfe von ¹H-NMR-Vergleichsdaten⁸⁾ abgeleitet wurde. Die gegenüber der Bildung des Grundkörpers **2**⁶⁾ erschwerte Ringschlußreaktion zu **3** führten wir in Analogie zur selektiven Acetylierung des Methylhydrazins mit Ethylacetat⁹⁾ auf die geringere Reaktivität der methylsubstituierten Aminfunktion im nicht isolierten Primärprodukt **4** zurück.



Durch Methylierung von **2** mit überschüssigem Dimethylsulfat wurde, wie für diese Reaktionsbedingungen¹⁰⁾ erwartet, das *N,N'*-Dimethyl-Derivat **6** in hoher Ausbeute erhalten.

Aufgrund der Schwerlöslichkeit von **2** war zur Umsetzung mit etherischer Diazomethanlösung ein Zusatz von Methanol erforderlich. Die Zusammensetzung des Reaktionsgemisches, das sowohl durch Destillation und fraktionierende Kristallisation als auch durch Säulenchromatographie aufgetrennt werden konnte, wurde durch Integration der *O*- und *N*-Methyl-Resonanzen im gedehnten ¹H-NMR-Spektrum ermittelt. Es enthielt die Methyl-Derivate **7**, **8** und **6** im Verhältnis 59:29:12. Das Vorliegen der *O*-Methyl-Verbindung **7** und die Abwesenheit der *N*-Methyl-Verbindung **3** im Reaktionsgemisch wiesen auf einen großen Reaktivitätsunterschied von **7** und **3** gegenüber Diazomethan hin. In der Tat setzte sich **7** in etherischer Lösung selbst in Gegenwart von Methanol nur sehr langsam mit Diazomethan um, während **3** mit etherischer Diazomethanlösung rasch zu einem Gemisch der *N,O*- und *N,N'*-Dimethyl-Derivate **8** und **6** im Verhältnis 30:70 reagierte.



Nach der Hypothese von *Arndt*^{1,11)} des direkten Ersatzes des aciden Protons durch Methyl würde die bei den Diazomethan-Reaktionen von **2** und **3** beobachtete *O*- und *N*-Methylierung unter Berücksichtigung der größeren dynamischen Acidität der Lactim-Form¹¹⁾ und großen Lactam-Lactim-Tautomerisierungsgeschwindigkeit²⁾ auf das Vorherrschen der Dilactam-Formen **2a** und **3a** hinweisen. Statistisch ist diese tautomere Struktur bei der *N*-Methyl-Verbindung **3** rela-

tiv zum Grundkörper, der zwei tautomeriefähige Gruppen enthält, um den Faktor 2 begünstigt. Da jedoch *Gompper*¹²⁾ einen völlig anderen Mechanismus der Diazomethan-Reaktion vorschlägt und im Fall des 3-Hydroxy-5-phenylisothiazols¹³⁾ eine nahezu vollständige *N*-Methylierung beobachtet wurde, muß man der Diazomethan-Methode zur Tautomerieaufklärung mit Skepsis gegenüberstehen.

Wertvollere Hinweise auf eine Präferenz der Dilactam-Form in Lösung wurden durch die NMR-spektroskopische Untersuchung erhalten. Wie Tab. 1a zeigt, sind im Fall der *O*-Methyl-Derivate **7** und **8** die Methylenprotonen diastereotop. Die beobachtete Aufspaltung ist auf die unterschiedliche Anisotropie der benachbarten Carbonyl- und Methoxy-Funktionen zurückzuführen. In **2** und **3** sind dagegen die Methylenprotonen wie in der fixierten Dilactam-Verbindung **6** isochron. Während dies im Fall des Grundkörpers **2** auch durch eine rasche Tautomerisierung der Lactam-Lactim-Struktur **2b** hervorgerufen werden könnte, deutet die Isochronie in **3** auf einen zumindest erheblichen Anteil der Dilactam-Struktur **3a**.

Tab. 1. NMR-Daten des Diethylmalonohydrazids in [D₆]DMSO und seiner Methyl-Derivate in CDCl₃

a) ¹H-Verschiebungen, δ-Werte, TMS als interner Standard, 100 MHz

	NH	OCH ₃	NCH ₃	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₃
2	10.4 (br.)	—	—	1.57 (q)	0.75 (t)
3	10.1 (br.)	—	3.24 (s)	1.80 (q)	0.86 (t)
6	—	—	3.23 (s)	1.78 (q)	0.90 (t)
7	8.8 (br.)	3.89 (s)	—	1.76(A), 1.67(B) ^{a)}	0.89 (t)
8	—	3.90 (s)	3.25 (s)	1.73(A), 1.64(B) ^{a)}	0.74 (t)

a) AB-Teil eines ABX₃-Spinsystems; $J_{AX} = 7.6$ Hz, $J_{BX} = 7.2$ Hz, J_{AB} ca. 13.5 Hz.

b) ¹³C-Verschiebungen, δ-Werte, TMS als interner Standard, 25.2 MHz

	C-5	C-3	C-4	OCH ₃	NCH ₃	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₃
2	173.3 (s)	173.3 (s)	53.3 (s)	—	—	27.4 (t)	8.7 (q)
3	171.6 (s)	174.8 (s)	55.5 (s)	—	30.3 (q)	28.1 (t)	8.9 (q)
6	173.5 (s)	173.5 (s)	54.6 (s)	—	29.8 (q)	28.5 (t)	9.1 (q)
7	176.8 (s)	167.5 (s)	55.0 (s)	55.0 (q)	—	27.3 (t)	8.7 (q)
8	173.5 (s)	166.9 (s)	55.8 (s)	55.0 (q)	30.7 (q)	27.4 (t)	8.8 (q)

Die in Tab. 1b aufgeführten chemischen Verschiebungen der C-3-Signale, deren Zuordnung durch Analyse der ³J_{CH}-Kopplungen in den ¹H-gekoppelten ¹³C-NMR-Spektren sichergestellt wurde, weisen ebenfalls charakteristische Unterschiede zwischen den Verbindungen **2**, **3** und **6** einerseits und den 3-Methoxy-2-pyrazolin-5-onen **7** und **8** andererseits auf. Wenn man davon ausgeht, daß die zu C-3 β-ständigen Methyl-Gruppen in **6–8** wie die *N*-Methyl-Gruppen in Pyrrolinonen¹⁴⁾ nur geringe Verschiebungseffekte hervorrufen, weisen die ähnlichen Resonanzlagen von C-3 in **2**, **3** und **6** auf eine gemeinsame Dilactam-Struktur dieser Verbindung hin. Der β-Effekt der *N*-Methyl-Gruppe in **8** auf C-5 beträgt –3.3 ppm, wie der Vergleich mit **7** zeigt.

Obwohl die Tautomerieverhältnisse von **2** und **3** durch diese NMR-Untersuchung nicht mit Sicherheit aufgeklärt werden können, scheinen sowohl die ¹H- als auch die ¹³C-NMR-Befunde für das Vorliegen der Dilactam-Struktur, die im Fall des Grundkörpers **2** auch im Kristallzustand aufgefunden wurde³⁾, zu sprechen.

Wir danken der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* für die finanzielle Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil

NMR-Spektren: Varian XL-100-Spektrometer. – Säulenchromatographie: Kieselgel (0.2–0.5 und 0.04–0.063 mm, Merck). – Schmelzpunkte: Büchi SMP-20, nicht korrigiert.

N-Methyldiethylmalonohydrazid (3): 4.6 g (200 mmol) Natrium wurden in 100 ml absol. Ethanol gelöst, mit 21.6 g (100 mmol) Diethylmalonsäure-diethylester und 9.3 g (200 mmol) Methylhydrazin versetzt, das Ethanol sofort abdestilliert und der Rückstand 2 h auf 190 °C erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde das feste Reaktionsprodukt in Wasser gelöst, mit konz. Salzsäure angesäuert und die Lösung i. Vak. eingedampft. Der zähe Rückstand wurde viermal mit je 50 ml Chloroform extrahiert und die nach Abziehen des Chloroforms erhaltene kristalline Masse aus Ethylacetat/Hexan umkristallisiert. 10.1 g (59%) farblose Kristalle Schmp. 102–104 °C (Lit.⁷⁾ 108–110 °C).

2-Ethyl-N'-methylbutyrohydrazid (5): 21.6 g (100 mmol) Diethylmalonsäure-diethylester und 55.4 g (1.20 mol) Methylhydrazin wurden 8 d unter Rückfluß erhitzt. Der nach Eindampfen bei Normaldruck erhaltene bräunliche, ölige Rückstand enthielt laut ¹³C-NMR neben Methylhydrazin das Hydrazid **5**, **3** und unumgesetzten Malonester im Verhältnis 2 : 1 : 1. Das Gemisch wurde mit 50 ml Wasser versetzt und dreimal mit je 50 ml Chloroform extrahiert. Nach Trocknen des Extraktes mit Na₂SO₄, Abziehen des Chloroforms und Umkristallisieren des ölig kristallinen Rückstandes aus Ethylacetat/Hexan wurden 3.05 g farblose Nadeln vom Schmp. 98–100 °C und aus der Mutterlauge weitere 1.2 g **5** vom Schmp. 88–91 °C erhalten. Gesamtausbeute an **5**, bezogen auf 75% Umsatz, 39%. Nach erneutem Umkristallisieren Schmp. 107–108 °C.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.91 (t, *J* = 7 Hz; 6H, CH₂CH₃), 1.3–2.0 (m; 5H, CH(CH₂CH₃)₂), 2.63 (s; 3H, CH₃NH), 4.4 (br.; 1H, CH₃NH), 7.7 (br.; 1H, NHNHCO). – ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ = 0.79 (t, *J* = 7 Hz; 6H, CH₂CH₃), 1.2–1.6 (m; 4H, CH₂CH₃), 1.86 (tt, *J* = 6.0 und 7.8 Hz; 1H, CH), 2.44 (s; 3H, CH₃NH), 4.9 (br.; 1H, CH₃NH), 9.3 (br.; 1H, NHNHCO). – ¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 12.0 (CH₂CH₃), 25.6 (CH₂CH₃), 39.3 (NHCH₃), 49.0 (CH), 175.0 (CO).

C₉H₁₆N₂O (144.3) Ber. C 58.30 H 11.23 N 19.41 Gef. C 58.33 H 11.09 N 19.35

4,4-Diethyl-1,2-dimethyl-3,5-pyrazolidindion (6): 830 mg (5.3 mmol) **2** und 4.54 g (36 mmol) Dimethylsulfat wurden 4 h auf 140 °C erhitzt. Nach Abkühlung der dunkelbraunen Reaktionsmischung wurden 45 ml gesättigte wäßrige Na₂CO₃-Lösung vorsichtig zugesetzt und über Nacht gerührt. Die gelbe Lösung wurde dreimal mit je 20 ml Chloroform extrahiert, der Extrakt mit Na₂SO₄ getrocknet und das Chloroform abgezogen. Der ölige Rückstand wurde in heißem Ethylacetat/Hexan gelöst. Beim Abkühlen schieden sich 740 mg (76%) farblose Nadeln vom Schmp. 89–90 °C ab.

C₉H₁₆N₂O₂ (184.3) Ber. C 58.66 H 8.79 N 15.20 Gef. C 58.72 H 8.82 N 15.04

4,4-Diethyl-3-methoxy-1-methyl-2-pyrazolin-5-on (8): Zu der Suspension von 1.47 g (8.6 mmol) **3** in 8 ml absol. Ether wurden innerhalb von 30 min unter Rühren und Eiskühlung portionsweise 25 ml (ca. 17 mmol) über KOH getrocknete etherische Diazomethanlösung¹⁴⁾ gegeben. Die Reaktion erfolgte unter rascher Stickstoffentwicklung und Auflösung von **3**. Der in geringen Mengen entstandene Niederschlag wurde abfiltriert, die Etherlösung eingedampft und der ölige Rückstand mit 5 ml Hexan versetzt. Nach Kühlung über Nacht hatten sich 820 mg (52%) **6** vom Schmp. 87–89 °C abgeschieden. Das Filtrat wurde eingeengt und der Rückstand bei 4 Torr und 100 °C im Kugelrohr destilliert, wobei 270 mg (17%) **8** als farblose Flüssigkeit übergangen.

C₉H₁₆N₂O₂ (184.3) Ber. C 58.66 H 8.79 N 15.20 Gef. C 58.16 H 8.78 N 15.44

4,4-Diethyl-3-methoxy-2-pyrazolin-5-on (7): 2.00 g (12.8 mmol) **2** wurden in 10 ml absol. Ether und 2 ml absol. Methanol suspendiert und mit 26 ml (ca. 17 mmol) etherischer Diazomethanlösung¹⁴⁾

versetzt. Nach 2 h Rühren bei Raumtemp. war die Gasentwicklung abgeklungen. Das nicht umgesetzte **2** (970 mg) wurde abfiltriert und der nach Eindampfen erhaltene Rückstand durch zweifache Säulenchromatographie aufgetrennt. Während bei der Chromatographie mit Benzol zur Entwicklung und Benzol mit 5 bis 10% Ethylacetat zur Elution als erste Substanz **8**, gefolgt von den nicht getrennten Verbindungen **6** und **7**, erhalten wurde, ließen sich die letzteren durch Verwendung von feinem Kieselgel mit Benzol/Ethylacetat (1:1) vollständig trennen. Das in den ersten Fraktionen erhaltene **7** wurde aus Ethylacetat/Hexan umkristallisiert. 380 mg (34%, bezogen auf umgesetztes **2**) farblose Kristalle vom Schmp. 60–62°C. Nach erneutem Umkristallisieren Schmp. 64–65°C.

$C_8H_{14}N_2O_2$ (170.2) Ber. C 56.46 H 8.29 N 16.46 Gef. C 56.63 H 8.39 N 16.40

Reaktion von 7 mit Diazomethan: 200 mg (1.2 mmol) **7** wurden in 1 ml absol. Ether und 1 ml absol. Methanol gelöst und mit 5 ml (ca. 3 mmol) etherischer Diazomethanlösung¹⁴⁾ versetzt. Nach 18 h Rühren bei Raumtemp. hatte sich laut ¹H-NMR etwa die Hälfte von **7** umgesetzt. Die Zugabe von weiteren 4 ml Diazomethanlösung und 24 h Rühren erhöhte den Umsatz nur geringfügig. Das nach Einengen erhaltene Öl wurde im Kugelrohr bei 95°C und 4 Torr destilliert. Die ¹H-NMR-spektroskopische Untersuchung des Destillates (100 mg) zeigte, daß die erhaltene Verbindung **8** mit einem weiteren Produkt (ca. 20%) verunreinigt war: $\delta = 3.96$ (s), 1.63 (q), 0.69 (t). Vermutlich handelt es sich bei diesem Nebenprodukt um das 4,4-Diethyl-3,5-dimethoxy-pyrazol.

Literatur

- 1) F. Arndt, *Angew. Chem.* **61**, 397 (1949); F. Arndt, L. Loewe und L. Ergener, *Rev. Fac. Sci. Univ. Istanbul* **13A**, 103 (1948).
- 2) A. R. Katritzky und A. J. Waring, *J. Chem. Soc.* **1964**, 1523; H. P. Fritz, F. H. Köhler und B. Lippert, *Chem. Ber.* **106**, 2918 (1973).
- 3) O. Dideberg, L. Dupont und J. Toussaint, *Acta Crystallogr., Sect. B* **30**, 2444 (1974).
- 4) M. Woodruff und J. B. Poly, *Aust. J. Chem.* **29**, 2491 (1976); **30**, 421 (1977); **31**, 1855 (1978).
- 5) H. Ruhkopf, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **73**, 820 (1940).
- 6) B. T. Gillis und R. A. Izydore, *J. Org. Chem.* **34**, 3181 (1969).
- 7) M. J. Kornet, J. H. Thorntson und W. C. Lubawy, *J. Pharm. Sci.* **63**, 1090 (1974).
- 8) P. Bouchet, J. Elguero, R. Jacquier und J. M. Pereillo, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1972**, 2264.
- 9) F. E. Condon, *J. Org. Chem.* **37**, 3608 (1972).
- 10) R. E. Benson und T. L. Cairns, *J. Am. Chem. Soc.* **70**, 2115 (1948).
- 11) F. Arndt in *Organic Analysis*, Bd. 1, S. 197, Interscience Publishers, New York 1953.
- 12) R. Gompper, *Adv. Heterocycl. Chem.* **2**, 245 (1963).
- 13) J. Goerdeler und W. Mittler, *Chem. Ber.* **96**, 944 (1963).
- 14) F. Arndt, *Org. Synth., Coll. Vol.* **2**, 165 (1943).