

Synthese von α -Azidozimtsäureestern

(Enazide, 1. Mitt.)

Von

H. Hemetsberger, D. Knittel und H. Weidmann

Aus dem Institut für Organische Chemie und Organisch-Chemische Technologie
der Technischen Hochschule in Graz

(Eingegangen am 17. April 1969)

Durch Kondensation von Azidoessigester mit verschiedenen substituierten Benzaldehyden wurden eine Reihe von α -Azidozimtsäureestern erhalten und deren UV- und IR-Spektren aufgenommen. Die Konfiguration dieser Verbindungsklasse ergibt sich aus NMR-Untersuchungen.

Enazides, I: Synthesis of Ethyl α -Azidocinnamates

A series of α -azidocinnamic esters has been prepared by condensation of ethyl α -azidoacetate with various substituted benzaldehydes; their IR and UV spectra have been recorded. Conformations of the compounds were assigned on the basis of NMR spectra.

Enazide erwiesen sich in jüngster Zeit als besonders geeignete Ausgangsmaterialien zur Gewinnung von Azirinen, einer noch kaum untersuchten Substanzklasse. Für ihre Synthese sind im wesentlichen drei Verfahren aus der Literatur bekannt, die jedoch nur zu α,β -ungesättigten β -Azido-Carbonylverbindungen führen:

1. Eliminierung an vic. Azidohalogeniden¹⁻³.
2. Substitution geeigneter Vinylhalogenide, wie z. B. β -Halogen- α,β -ungesättigte Carbonylsysteme⁴.
3. Addition von Stickstoffwasserstoffsäure an Allene⁵.

¹ F. W. Fowler, A. Hassner und L. A. Levy, J. Amer. Chem. Soc. **89**, 2077 (1967).

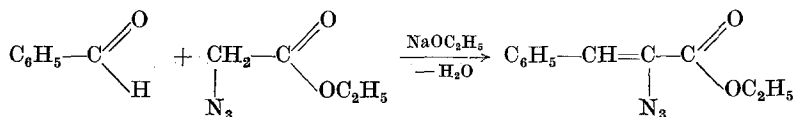
² A. Hassner und F. W. Fowler, J. Org. Chem. **33**, 2686 (1968).

³ G. Smolinsky, J. Org. Chem. **27**, 3557 (1962).

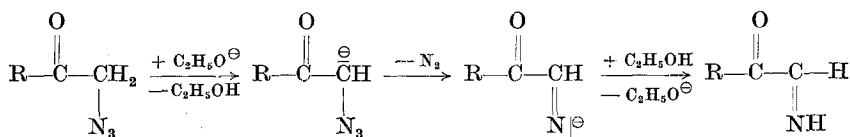
⁴ A. N. Nesmeyanov und M. I. Rybinskaya, Izv. Akad. Nauk USSR, Otd. Khim. Nauk **1962**, 816 (1962).

⁵ G. R. Harvey und K. W. Ratts, J. Org. Chem. **31**, 3907 (1966).

In der vorliegenden Arbeit wird über eine isomere, bisher nicht beschriebene Klasse von α -Enazidocarbonylverbindungen, die α -Azidozimt-ester, berichtet, welche durch Kondensation verschieden substituierter Benzaldehyde mit Azidoessigester in Gegenwart von Äthylat dargestellt wurden. In Tab. 1 sind alle auf diesem Weg erhaltenen Verbindungen mit Ausbeuten, Schmelzpunkten, Elementaranalysen und UV-Maxima zusammengestellt.



Nachdem α -Azidocarbonylverbindungen generell eine erhebliche Labilität gegen starkes Alkali aufweisen, wobei über ein Carbanion nach dem unten angegebenen Mechanismus N_2 eliminiert wird^{6, 7}, muß zur Zurückdrängung dieser und weiterer Nebenreaktionen die Temperatur und die Reaktionszeit recht genau eingehalten werden, um optimale Ausbeuten zu erreichen. Es scheint erwähnenswert, daß unter den angegebenen Bedingungen auch die weniger carbonylaktiven p-Methoxy-, bzw. p-Dimethylaminobenzaldehyde in befriedigenden Ausbeuten zur Reaktion gebracht werden konnten.

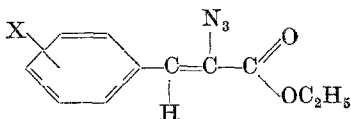


α -Azidozimtester sind sowohl wärme- als auch lichtempfindlich und müssen bei niedriger Temperatur im Dunkeln aufbewahrt werden. Sie sind mehr oder weniger intensiv gelbe Substanzen, die im geschmolzenen Zustand grün fluoreszieren. Erwartungsgemäß sind die Verbindungen **12**, **16** und **17** mit ihren +*M*-Substituenten besonders labil und nur wenige Stunden haltbar.

Für die bereits laufenden Untersuchungen über die Reaktionen von α -Azidocarbonylverbindungen sind die sterischen Verhältnisse dieser Substanzgruppe von erheblicher Bedeutung. Von besonderem Interesse für die beabsichtigten Thermo- und Photolyseversuche ist dabei die

⁶ M. O. Forster und H. E. Fierz, J. Chem. Soc. [London] **87**, 826 (1905); **91**, 867 (1907); M. O. Forster und F. M. van Gelderen, J. Chem. Soc. [London] **99**, 239 (1911).

⁷ J. H. Boyer, Chem. Reviews **54**, 31 (1954).

Tabelle 1. Dargestellte α -Azidozimtsäureäthylester

Nr.	X	Ausb., %	Schmp., (n_D^{20})	Summenformel	Analysen N gef. (N ber.)	λ_{max}^a	$\log \epsilon^b$
1	H	43	42—43	$C_{11}H_{11}N_3O_2$	19,51 (19,35)	310 224,5	4,307 4,024
2	2-Methyl	60	55—56	$C_{12}H_{13}N_3O_2$	18,23 (18,17)	306,5 227	4,228 4,003
3	3-Methyl	60	(1,6019)	$C_{12}H_{13}N_3O_2$	17,73 (18,17)	312,5 228	4,342 4,024
4	4-Methyl	61	56—57	$C_{12}H_{13}N_3O_2$	18,11 (18,17)	316 229	4,378 3,984
5	4-Fluor	58	41—42	$C_{11}H_{10}FN_3O_2$	18,00 (17,87)	310,5 225	4,324 4,017
6	2-Methoxy	45	63—64	$C_{12}H_{13}N_3O_3$	16,05 (17,00)	282	3,565
7	3-Methoxy	56	51—52	$C_{12}H_{13}N_3O_3$	16,89 (17,00)	325,5 231,5	4,146 4,071
8	4-Methoxy	52	61—62	$C_{12}H_{13}N_3O_3$	16,85 (17,00)	310,5 227	4,306 4,132
9	2-Chlor	40	46—47	$C_{11}H_{10}ClN_3O_2$	16,89 (16,70)	307 227	4,045 4,025
10	4-Chlor	53	33—34	$C_{11}H_{10}ClN_3O_2$	16,57 (16,70)	316,5 229	4,306 3,982
11	4-Isopropyl	55	(1,5861)	$C_{14}H_{17}N_3O_2$	14,85 (16,21)	317 228	4,220 4,074
12	4-Dimethylamino	33	53—54	$C_{13}H_{16}N_4O_2$	21,57 (21,52)		
13	2-Brom	37	57—58	$C_{11}H_{10}BrN_3O_2$	14,11 (14,20)	308 231	4,280 4,045
14	4-Brom	50	44—45	$C_{11}H_{10}BrN_3O_2$	14,54 (14,20)	318 229	4,308 4,087
15	3,4-Methylenedioxy	57	53—54	$C_{12}H_{11}N_3O_4$	16,22 (16,09)		
16	2,4-Dimethoxy	43	60—61	$C_{13}H_{15}N_3O_4$	15,12 (15,15)	342 305	4,398 4,098
17	3,4-Dimethoxy	57	100—101 Zers.	$C_{13}H_{15}N_3O_4$	15,31 (15,15)	240 237	4,072 3,889
18	2,6-Dimethoxy	19	46—47	$C_{13}H_{15}N_3O_4$	15,42 (15,15)	299	4,093
19	2,6-Dichlor	27	(1,5839)	$C_{11}H_9Cl_2N_3O_2$	14,57 (14,69)	285	
20	2,4,6-Trimethyl	36	9—11	$C_{14}H_{17}N_3O_2$	16,02 (16,21)	288 243	3,994 3,818

^a in Cyclohexan ^b ϵ = molarer Extinktionskoeffizient.

relative räumliche Anordnung der Azido- und Phenylgruppe zueinander, die durch NMR-Analyse bestimmt werden konnte.

Nach *Fowler, Hassner und Levy*¹ besitzt die Azidogruppe einen paramagnetischen Anisotropieeffekt und bewirkt, daß das Resonanzsignal eines zu ihr *cis*-ständigen Olefin-Protons bei um etwa 0,4 ppm tieferem Feld liegt als das eines *trans*-Protons. Eine Äthoxycarbonylgruppe übt jedoch einen paramagnetischen Anisotropieeffekt gleicher Richtung und vergleichbarer Größenordnung aus, so daß die chemische Verschiebung dieses Wasserstoffatoms bei α -Azidozimtestern keine Konfigurationszuordnung erlaubt.

Die Festlegung der Konfiguration — *cis*-Stellung der Azidogruppe zum aromatischen Ring — war jedoch möglich, da die Azidogruppe das Signal der orthoständigen Phenylprotonen stark nach tieferem Feld verschob, während eine Äthoxycarbonylgruppe keinen derartigen Einfluß ausübte, wie am Beispiel des Benzalmalonats gefunden wurde.

Experimenteller Teil

Allgemeine Synthesevorschrift für α -Azidozimtsäureäthylester

Zu einer Lösung von 0,08 Grammatomen Na in 55–60 ml 99,95proz. Äthanol wurden bei 5–10° unter kräftigem Rühren ein Gemisch von 0,08 Mol Azidoessigsäureäthylester und 0,02 Mol Aldehyd im Laufe von 25–30 Min. zugesetzt. Bis zum Abklingen der Stickstoffentwicklung (30–60 Min.) wurde bei der gleichen Temp. gerührt. Die Reaktionszeiten dürfen nicht wesentlich überschritten werden, da sonst die Ausbeuten erheblich absinken. Hierauf wurde die Hälfte des Lösungsmittels bei max. 30° rasch im Vak. abdestilliert, die tiefbraune Lösung mit festem NH_4Cl versetzt und mit 500 ml Eiswasser verdünnt. Anschließend wurde 3–4mal mit Äther extrahiert, filtriert, mit H_2O neutral gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Abdestillieren des Äthers wurde der braune Rückstand in *PÄ* (Sdp. 40–60°) gelöst und durch eine 2 cm hohe Schicht von Kieselgel (Merck, 0,05–0,20 mm) filtriert. Verbindungen, die Methoxylgruppen enthalten, wurden in einem Gemisch von *PÄ*/Benzol (1 : 1) aufgenommen. Nach Einengen der Filtrate im Vak. wurden gelbe Kristalle bzw. Öle erhalten. Die in der Tabelle angegebenen Ausb. beziehen sich auf die so erhaltenen Produkte.

Analysenreine Präparate wurden unter einem Verlust von 5–10% durch Umkristallisieren erhalten. **1, 2, 4, 5, 9, 10, 13** und **14** wurden aus *PÄ*, **6–8, 16–18** aus Äther/*PÄ* bzw. Benzol/*PÄ* 2–3mal kristallisiert. **3, 11, 12, 15, 19** und **20** wurden durch Säulenchromatographie (1 g Substanz/20 g Kieselgel, Merck, 0,05–0,20 mm) mit *PÄ*/Benzol (2 : 1) unter Lichtausschluß weiter gereinigt und anschließend einmal umkristallisiert.

Bei der Reinheitskontrolle durch *DC* mit Benzol ließen sich die Azide durch Erhitzen auf 130° anfärben.

Die in Tab. 1 angegebenen Schmelzpunkte sind korrigiert.

Spektroskopische Untersuchungen

IR: Die IR-Spektren wurden in CCl_4 mit einem Beckman IR 5 A Spektralphotometer aufgenommen. Alle Verbindungen zeigten die N_3 -Absorption

bei 2130 cm^{-1} (in bestimmten Fällen als Doppelbande) und bei ca. 1250 cm^{-1} . Die Bande der Äthoxycarbonylgruppe liegt bei 1725 cm^{-1} , wie bei α,β -ungesättigten Estern.

UV: Die UV-Spektren wurden mit einem Beckman DU Spektralphotometer aufgenommen.

NMR: Die NMR-Spektren wurden mit einem Varian A 60 A aufgenommen. Die Substanzen wurden in CDCl_3 gelöst und *TMS* als innerer Standard verwendet. Die Lage der Signale wird in Tab. 2 in δ (ppm) angegeben. Alle Spektren zeigten das Triplett und Quartett der $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ -Gruppe im typischen Bereich. Die Lage dieser Signale wurde daher in der Tabelle nicht aufgenommen. Die Angaben in der Tabelle erfolgen in der Form:

δ , Multiplizität (Anzahl der Protonen, Zuordnung, Kopplungskonstante).

Weiters wurden die Abkürzungen *S* = Singlett, *D* = Dublett, *T* = Triplett und *M* = Multipllett verwendet.

Tabelle 2. NMR-Spektren

1:	6,93, <i>S</i> (1, Olef.); 7,40, <i>M</i> (3, Arom.); 7,83, <i>M</i> (2, Arom.)
2:	2,33, <i>S</i> (3, Methyl); 7,18, <i>M</i> (4); 7,92, <i>M</i> (1, ortho)
3:	2,33, <i>S</i> (3, Methyl); 6,86, <i>S</i> (1, Olef.); 7,20, <i>M</i> (2, Arom.); 7,60, <i>M</i> (2, Arom.)
4:	2,30, <i>S</i> (3, Methyl); 6,85, <i>S</i> (1, Olef.); 6,84, <i>D</i> (2, meta); 7,65, <i>D</i> (2, ortho, 8 Hz)
5:	6,84, <i>S</i> (1, Olef.); 7,05, <i>T</i> (2, meta, 8,5 Hz); 7,81, dubl. <i>D</i> (2, ortho, 8,5 Hz, 6 Hz)
6:	3,82, <i>S</i> (3, CH_3O); 7,40, <i>S</i> (1); 6,9—7,3 (2); 8,20, dubl. <i>D</i> (1)
7:	3,75, <i>S</i> (3, CH_3O); 6,81, <i>S</i> (1, Olef.)
8:	3,77, <i>S</i> (3, CH_3O); 6,85, <i>S</i> (1, Olef.); 6,87, <i>D</i> (2, meta, 9 Hz); 7,74, <i>D</i> (2, ortho, 9 Hz)
9:	7,30, <i>M</i> (4); 8,20, <i>M</i> (1)
10:	6,80, <i>S</i> (1, Olef.); 7,28, <i>D</i> (2, meta, 8,5 Hz); 7,71, <i>D</i> (2, ortho, 8,5 Hz)
11:	1,13, <i>D</i> (6, CH_3); 2,90, Heptett (1, CH); 6,90, <i>S</i> (1, Olef.); 7,22, <i>D</i> (2, meta, 8,5 Hz); 7,75, <i>D</i> (2, ortho, 8,5 Hz)
12:	2,95, <i>S</i> (6, CH_3); 6,86, <i>S</i> (1, Olef.); 6,62, <i>D</i> (2, meta, 8,5 Hz); 7,72, <i>D</i> (2, ortho, 8,5 Hz)
13:	7,0—7,6, <i>M</i> (4); 8,12, <i>M</i> (1)
14:	6,75, <i>S</i> (1, Olef.); 7,43, <i>M</i> (2, meta); 7,61, <i>M</i> (2, ortho)
15:	5,96, <i>S</i> (2, CH_2); 6,82, <i>S</i> (1, Olef.); 7,52, <i>D</i> (1, Arom., 2 Hz); 7,16, dubl. <i>D</i> (1, Arom., 8 Hz, 2 Hz); 6,75, <i>D</i> (1, Arom., 8 Hz)
16:	3,83, <i>S</i> (6, CH_3O); 8,20, <i>D</i> (1, Arom.); 7,36, <i>S</i> (1, Arom.); 7,52, <i>S</i> (1); 6,44, <i>M</i> (1)
17:	3,87, <i>S</i> (6, CH_3O); 6,86, <i>S</i> (1, Olef.); 6,83, <i>D</i> (1, meta, 9 Hz); 7,34, dubl. <i>D</i> (1, ortho, 9 Hz, 2 Hz); 7,49, <i>D</i> (1, ortho, 2 Hz)
18:	4,12, <i>S</i> (6, CH_3O); 6,90, <i>S</i> (1, Olef.)
19:	6,92, <i>S</i> (1, Olef.); 7,33, <i>M</i> (3, Arom.)
20:	2,21, <i>S</i> (6, CH_3); 7,33, <i>S</i> (3, CH_3); 6,90, <i>S</i> (2, Arom.); 7,07, <i>S</i> (1, Olef.)