

Reaktion der Azlactone mit Aminoverbindungen, 3. Mitt.:

Über die Herstellung der Phenylhydrazide und 4-Nitrophenylhydrazide einiger α,β -disubstituierter Acrylsäuren

Von

K. Nálepa und V. Bekárek

Aus dem Institut für organische, analytische und physikalische Chemie
der Palacký-Universität Olmütz (Olomouc, ČSSR)

(Eingegangen am 23. Juli 1969)

Ungesättigte Azlactone spalten sich mit Phenylhydrazin bzw. 4-Nitrophenylhydrazin auf unter Bildung der Phenylhydrazide (**1a—1o**) bzw. 4-Nitrophenylhydrazide (**2a, 2b**) der entsprechenden α,β -disubstituierten Acrylsäuren. Zum Unterschied von den durch die Hydrazinolyse entstandenen Hydraziden der α,β -disubstituierten Acrylsäuren, die sich leicht zu 3,5-disubstituierten 6-Hydroxy-1,2,4-triazinen^{1, 2} bzw. zu Pyrazolderivaten^{3, 4, 5} cyclisieren lassen, ist es nicht gelungen, unter gleichen Bedingungen die Phenylhydrazide bzw. 4-Nitrophenylhydrazide zu cyclisieren. Zum Strukturbeweis dienten NMR-Spektren.

Reaction of Azlactones with Amino Compounds, III: Preparation of the Phenylhydrazides and 4-Nitrophenylhydrazides of Several α,β -Disubstituted Acrylic Acids

The reaction of phenylhydrazine and 4-nitrophenylhydrazine with several unsaturated azlactones has resulted in their cleavage to the phenylhydrazides (**1a—1o**) and 4-nitrophenylhydrazides (**2a, 2b**), respectively, of the corresponding α,β -unsaturated acrylic acids. In contradistinction to the hydrazides of α,β -unsaturated acrylic acids, which had previously been obtained by hydrazinolysis of unsaturated azlactones and had easily undergone cyclisation to 3,5-disubstituted 6-hydroxy-1,2,4-triazines^{1, 2} or pyrazole derivatives³⁻⁵, the phenylhydrazides and

¹ H. T. Clarke, J. R. Johnson und R. Robinson, Chem. of Penicillin, Princeton 1949, S. 789.

² K. Nálepa und J. Slouka, Mh. Chem. **98**, 412 (1967).

³ H. T. Clarke, J. R. Johnson und R. Robinson, l. c.¹, S. 788.

⁴ F. H. Stodola, J. org. Chem. **13**, 757 (1948).

⁵ K. Nálepa, Mh. Chem. **98**, 1230 (1967).

4-nitrophenylhydrazides could not be cyclised under comparable conditions. NMR spectroscopy was used to ascertain the structures of the reaction products.

Die Reaktion der ungesättigten Azlactone mit Hydrazin wird schon seit einigen Jahren von verschiedenen Autoren untersucht, weil sich die durch Spaltung der Azlactone entstandenen Produkte zur Herstellung verschiedener heterocyclischer Verbindungen verwenden lassen.

Diese Reaktion studierten *Vanghelovici* und Mitarb.^{6, 7}, *Stodola*⁴ — der das gebildete Hydrazid zur Cyclisation zu Pyrazolderivaten verwendete —, *H. T. Clarke* und Mitarb.³, die die gewonnenen Hydrazide gleichfalls zu Pyrazolderivaten und unter anderen Bedingungen zu substituierten 1,2,4-Triazinen cyclisierten, ferner *Jennings*⁸ und *Gupta* mit Mitarb.⁹, die die Hydrazide zur Herstellung von Aziden und substituierten Harnstoffderivaten verwendeten. Wir haben uns auch mit dieser Frage beschäftigt und die durch Hydrazinolyse entstandenen Hydrazide zu den 3,5-disubstituierten 6-Hydroxy-1,2,4-triazinen² bzw. zu Pyrazolderivaten⁵ cyclisiert.

Von mehreren Hydrazinderivaten, deren Reaktion mit ungesättigten Azlactonen untersucht worden ist, haben wir im Rahmen dieser Arbeit nur das Phenylhydrazin anzuführen. Die Reaktion des 2-Phenyl-4-äthoxymethylen-5-oxazolons mit Phenylhydrazin führte offensichtlich ausnahmsweise zu einem cyclischen Produkt, und zwar zum 1-Phenyl-4-benzamido-5-pyrazolon¹⁰. *Mustafa* und Mitarb.¹¹ haben bei der Reaktion des 2-Phenyl-4-benzyliden-5-oxazolons mit Phenylhydrazin je nach dem Reaktionsmedium entweder das α -Benzaminozimtsäurephenylhydrazid oder das 1-Anilino-2-phenyl-4-benzyliden-5-imidazolinon gewonnen.

In der vorliegenden Arbeit wurden der Reaktion mit Phenylhydrazin eine ganze Reihe von ungesättigten, verschiedenartig substituierten Azlactonen unterworfen. Im Gegensatz zu der Reaktion mit Hydrazin, die bei Zimmertemperatur verläuft, läßt sich das ungesättigte Azlacton zum entsprechenden Phenylhydrazid nur bei erhöhter Temperatur, die dem Siedepunkt des Gemisches Äthanol—Phenylhydrazin entspricht, spalten. Die Reaktionsbedingungen und die Art der Isolierung der einzelnen Phenylhydrazide unterscheiden sich einigermäßen je nach den vorhandenen Substituenten (s. exper. Teil und die Tabelle).

⁶ *M. Vanghelovici, I. Lupsa, C. Bilegan* und *A. Muste*, Studii cercetari stiint, Ser. stiinte chim. **7**, 295 (1960); Chem. Abstr. **1961**, 23 491i.

⁷ *M. Vanghelovici, C. Demetrescu* und *A. Muste*, Studii cercetari Stiinte Chim. **8**, No. 1—2, 89—97 (1961); Chem. Abstr. **57**, 727 g.

⁸ *K. F. Jennings*, J. Chem. Soc. **1957**, 1512.

⁹ *S. P. Gupta, S. N. Rastogi* und *R. K. Arora*, J. Indian Chem. Soc. **43**, 650 (1966).

¹⁰ *H. T. Clarke, J. R. Johnson* und *R. Robinson*, l. c.¹, S. 757.

¹¹ *A. Mustafa, W. Asker, A. H. Harhash, M. A. E. Khalifa* und *M. Zayed*, Ann. Chem. **713**, 151 (1968).

Wir hatten vermutet, daß es mit Rücksicht auf die erhöhte Temperatur nicht möglich wäre, das aliphatische Spaltungsprodukt abzufangen, und daß wir, in Analogie zur Reaktion mit Hydrazin, in nur einem Reaktionsschritt das Cyclisierungsprodukt vom Typus eines substituierten Pyrazolidons erhalten würden. Mit Hilfe der NMR-Spektren wurde hingegen bewiesen, daß die Phenylhydrazide entstehen, die sich unter diesen Bedingungen nicht cyclisieren lassen. Die Cyclisierung ist jedoch unter anderen Bedingungen möglich¹¹.

In der vorliegenden Arbeit wurde zur Spaltung der ungesättigten Azlactone auch das 4-Nitro-phenylhydrazin verwendet. Mit diesem wurden unter ähnlichen Bedingungen, d. h. beim Siedepunkt des Reaktionsgemisches Xylol—Azlacton—4-Nitro-phenylhydrazin, das 2-Phenyl-4-benzyliden-5-oxazolone und das 2-Phenyl-4-(o-methoxy-benzyliden)-5-oxazolone gespalten. Wegen der geringeren Reaktivität des 4-Nitro-phenylhydrazins spielt in diesem Falle offensichtlich die Art und Gestalt des Substituenten in der Stellung 4 des ungesättigten Azlactons eine größere Rolle.

Die Reaktion wurde mit folgenden Azlactonen durchgeführt: 2-Phenyl-4-benzyliden-5-oxazolone¹², 2-Phenyl-4-(o-methoxybenzyliden)-5-oxazolone¹³, 2-Phenyl-4-(p-methoxybenzyliden)-5-oxazolone¹⁴, 2-Phenyl-4-(2',3'-dimethoxybenzyliden)-5-oxazolone¹⁵, 2-Phenyl-4-(3',4',5'-trimethoxybenzyliden)-5-oxazolone¹⁶, 2-Phenyl-4-(p-chlorbenzyliden)-5-oxazolone¹⁷, 2-Phenyl-4-(p-dimethylaminobenzyliden)-5-oxazolone¹⁸, 2-Methyl-4-benzyliden-5-oxazolone¹⁹, 2-Phenyl-4-piperonyliden-5-oxazolone²⁰, 2-Phenyl-4-furfuryliden-5-oxazolone²¹, 2-Phenyl-4-(p-nitrobenzyliden)-5-oxazolone²², 2-(p-Nitrophenyl)-4-(p-methoxybenzyliden)-5-oxazolone²³, 2-(p-Aminophenyl)-4-(p-methoxybenzyliden)-5-oxazolone⁶, 2-(p-Nitrophenyl)-4-benzyliden-5-oxazolone²³, 2-(p-Aminophenyl)-4-benzyliden-5-oxazolone⁶.

¹² J. Plöchl, Chem. Ber. **16**, 2815 (1883).

¹³ F. Mauthner, Ann. Chem. **370**, 373 (1909).

¹⁴ E. Erlenmeyer und F. Wittenberg, Ann. Chem. **337**, 296 (1904).

¹⁵ E. Späth und E. Mosettig, Ann. Chem. **433**, 138 (1923).

¹⁶ A. Sonn, E. Müller, W. Bülow und W. Meyer, Ber. dtsh. chem. Ges. **58**, 1106 (1925).

¹⁷ E. L. Bennet und E. Hoerger, J. Amer. Chem. Soc. **74**, 5975 (1952).

¹⁸ R. M. Acheson, D. A. Booth, R. Brettle und A. M. Harris, J. Chem. Soc. **1960**, 3457.

¹⁹ Org. Syntheses, Coll. Vol. **2**, 1 (1963).

²⁰ H. Decker und W. Kropp, Ber. dtsh. chem. Ges. **42**, 1188 (1908).

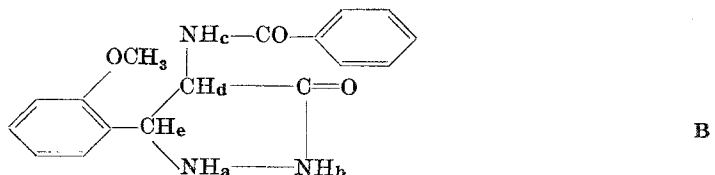
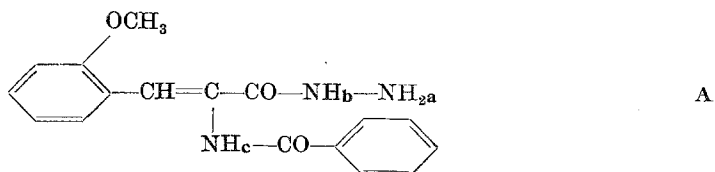
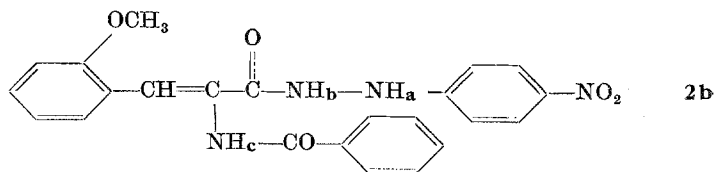
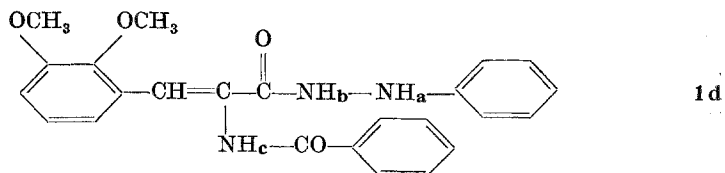
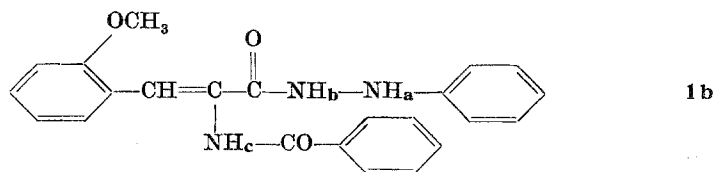
²¹ E. Erlenmeyer und W. Stadlin, Ann. Chem. **337**, 283 (1904).

²² R. L. Douglas und J. M. Gulland, J. Chem. Soc. **1931**, 2893.

²³ D. A. Bassi, V. Deulofeu und F. A. F. Ortega, J. Amer. Chem. Soc. **75**, 171 (1953).

Diskussion der NMR-Spektren

Es wurden die NMR-Spektren der Verbindungen **I b**, **I d**, **II b**, **A** und **B** aufgenommen:



Die Messungen wurden am 60-MHz-Spektrometer JEOL bei $24 \pm 1^\circ \text{C}$ in 10proz. Lösungen in Dimethylsulfoxid durchgeführt. Die Lage der Signale wurde auf das als innerer Standard dienende Signal des Dimethylsulfoxids ($\tau = 7,62 \text{ ppm}$) mit einer Genauigkeit von $\pm 0,02 \text{ ppm}$ bezogen.

Die chemischen Verschiebungen der einzelnen Protonen sind in der Tab. 1 angeführt. Die Zuordnung der Signale zu den einzelnen Protonen von NH- und CH-Gruppen wurde mit Hilfe der Deuterierung der NH-Pro-

Tabelle 1. Die chemischen Verschiebungen und Kopplungskonstanten der Protonen in den Verbindungen **1b**, **1d**, **2b**, **A** und **B**

	OCH ₃	die Protonen der Kerne und =CH-Gruppen	τ, ppm			
			NH _a	NH _b	NH _c	
1b	6,33	1,91—3,54	2,42	0,10	0,26	<i>J</i> NH _a —NH _b 1,5 Hz
1d	6,37	1,99—3,62	2,34	0,08	0,26	<i>J</i> NH _a —NH _b 1,5 Hz
2b	6,34	1,90—3,39	1,01	—0,16	0,24	
A	6,25	2,02—3,39	5,68	0,67	0,42	
B	6,32	2,15—3,35	2,60	0,65	1,37	τCH _d = 4,7 ppm τCH _e = 4,98 ppm

*J*CH_d—CH_e = 10,5 Hz; *J*CH_d—NH_c = 7,5 Hz; *J*CH_e—NH_a = 5,3 Hz.

tonen durch D₂O in der studierten Lösung in Dimethylsulfoxid, ferner auch durch Berücksichtigung des Einflusses der NO₂-Gruppe auf die chemische Verschiebung der Protonen von NH-Gruppen und durch die Berücksichtigung der Kopplung zwischen den Protonen der benachbarten Gruppen vorgenommen. Die Zugabe von 2 Tropfen D₂O zur gemessenen Lösung führte — außer bei der Verbindung **B** — zum augenblicklichen Verschwinden von drei Signalen aus dem Spektrum, die den NH-Gruppen zugeschrieben wurden. Im Falle der Verbindung **B** entfernte die Zugabe von D₂O sofort die Signale mit τ = 0,65 ppm und τ = 2,60 ppm, während das Signal mit τ = 1,37 ppm erst nach zweiminütigem Erwärmen auf 70° C verschwunden war. Gleichzeitig mit dem Verschwinden aller dieser Signale ging das unregelmäßige Quintett im Gebiet 4,60—5,32 ppm in das symmetrische Quartett, Mitte bei τ = 4,84 ppm, über.

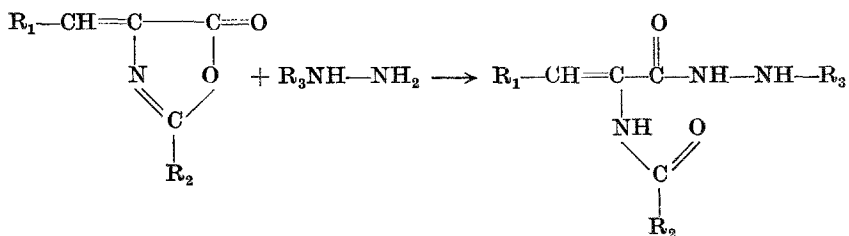
Im Falle der Verbindungen **Ib** bzw. **Id** sind die Signale bei τ = 0,10 ppm und τ = 2,42 ppm bzw. 0,08 ppm und 2,34 ppm Dublette infolge der Kopplung zwischen den Protonen der benachbarten NH-Gruppen (*J* = 1,5 Hz). Im Falle der Verbindungen **Ib**, **A** und **B** war diese Aufspaltung nicht sichtbar. Die Einführung der NO₂-Gruppe in p-Stellung zur NH—NH-Gruppierung hat eine Verlagerung der chemischen Verschiebung der Protonen der Gruppe zu niedrigeren Feldern zur Folge. Diese Änderung beträgt bei dem NH_a 1,41 ppm, bei dem NH_b 0,26 ppm. Die chemische Verschiebung des Protons des NH_c wird wegen der größeren Entfernung von dem substituierten Kern durch die Einführung einer NO₂-Gruppe nicht beeinflusst. Das Signal der NH₂-Protonen in **A** gibt sich durch doppelte Intensität im Vergleich zu den Signalen der NH-Gruppen zu erkennen. Die Signale der Protonen von NH-Gruppen wurden diesen

im Hinblick auf ihre Beeinflussung durch Substitution des Phenyls in der Verbindung **1 b** durch eine NH₂-Gruppe zugeteilt.

Bei der Zuordnung der Signale der Verbindung **B** haben die Kopplungen zwischen den Protonen der benachbarten CH- und NH-Gruppen geholfen. Das Signal NH_b ist ein Singlett, die Signale NH_c und NH_a sind Dublette, wobei sich das Signal des Protons der NH_c Gruppe bei niedrigerem Feld befindet. Der langsam verlaufende Austausch des Protons der NH_c-Gruppe durch Deuterium hat auch eine verläßliche Zuordnung der Signale der CH-Gruppen und die Bestimmung der Kopplungskonstanten zwischen Protonen der CH—CH- und CH—NH-Gruppen bei diesem Stoff ermöglicht. Wie erwartet, befindet sich das Signal des Protons der CH-Gruppe, die der Carbonylgruppe und einem amidischem Stickstoff benachbart ist, bei niedrigerem Feld.

Die angeführten NMR-Spektren beweisen eindeutig, daß die Einwirkung des Phenylhydrazins bzw. 4-Nitro-phenylhydrazins nicht zur Cyclisierung der Stoffe **1 b**, **1 d** und **2 b** führt. Da die in der vorliegenden Arbeit untersuchten Verbindungen **1 a**—**1 o** sowie **2 a** und **2 b** ausnahmslos derselben Stoffgruppe angehören, läßt sich folgern, daß sie alle nicht cyclisiert sind.

Die NMR-Spektren der Verbindungen **A** und **B** wurden zu Vergleichszwecken aufgenommen und dienen zugleich als Beweis für die in vorhergegangenen Mitteilungen angeführten Strukturen dieser Stoffe^{2, 5}.



1 a—**1 o**: R₃ = Phenyl

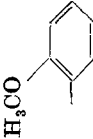
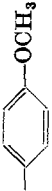
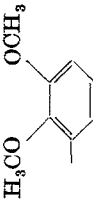
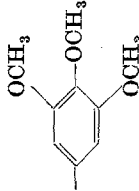

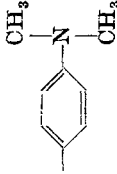

2 a, **2 b**: R₃ = 4-Nitro-phenyl

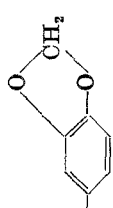
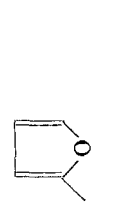
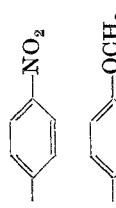
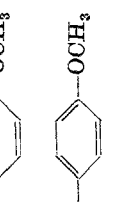
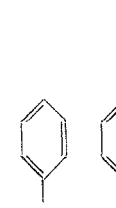
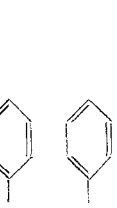
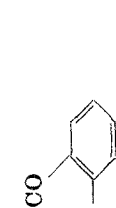


Experimenteller Teil

1. Die Umsetzung mit Phenylhydrazin

Man trägt 10 mMol feingepulvertes Azlacton in 30—40 ml kaltes Äthanol ein und fügt 10 ml Phenylhydrazin zu; im Falle der Synthese der Stoffe **1 a**, **1 d**, **1 e**, **1 f**, **1 g**, **1 h**, **1 j**, **1 k**, **1 m**, **1 n**, **1 o** wurde das Gemisch 90 Min. unter Rückfluß gekocht. Das Azlacton geht innerhalb 2—5 Min. in Lösung. Nach dem Abkühlen wurde die Lösung auf ein kleines Volumen eingeeengt und 10 ml Äther zugesetzt. Der ausgeschiedene, meist weiße Niederschlag wurde abgesaugt und mehrmals mit Äther nachgewaschen. Die Verbindungen **1 k** und **1 o** wurden aus Äthanol—Benzol, **1 h** und **1 n** aus Benzol, die übrigen aus Äthanol umkristallisiert.

Tabelle 2

Subst.	R ₁	R ₂	R ₃	Formel	% C	% H, Ber. Gef.	% N	Schmp., °C	Ausb., % d. Th.
1a	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	C ₂₂ H ₁₉ O ₂ N ₃	73,93 73,86	5,36 5,28	11,76 11,72	206—209	92
1b		C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	C ₂₃ H ₂₁ O ₃ N ₃	71,30 71,37	5,46 5,61	10,85 10,64	215—217	88
1c		C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	C ₂₃ H ₂₁ O ₃ N ₃	71,30 71,17	5,46 5,62	10,85 10,58	237—240	87
1d		C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	C ₂₄ H ₂₃ O ₄ N ₃	69,05 68,98	5,55 5,62	10,27 10,34	192—194	78
1e		C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	C ₂₅ H ₂₅ O ₅ N ₃	67,10 66,92	5,63 5,37	9,39 9,68	223—224	82
1f		C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	C ₂₂ H ₁₈ O ₂ N ₃ Cl	67,68 67,43	4,62 4,73	10,72 10,65	228—230	85
1g		C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	C ₂₄ H ₂₄ O ₂ N ₄	71,98 71,73	6,04 6,27	13,99 13,70	212—214	80
1h		CH ₃	C ₆ H ₅	C ₁₇ H ₁₇ O ₂ N ₃	69,13 68,84	5,80 5,62	14,23 14,01	238—240	55

1i		C ₆ H ₅	C ₂₃ H ₁₉ O ₄ N ₃	C ₆ H ₅	68,81 69,09	4,77 4,96	10,47 10,20	226—228	79
1j		C ₆ H ₅	C ₂₀ H ₁₇ O ₃ N ₃	C ₆ H ₅	69,15 69,23	4,94 5,18	12,10 12,36	186—188	69
1k		C ₆ H ₅	C ₂₂ H ₁₈ O ₄ N ₄	C ₆ H ₅	65,66 65,43	4,51 4,30	13,92 14,23	224—226	70
1l		C ₆ H ₄ NO ₂ (p)	C ₂₃ H ₂₀ O ₅ N ₄	C ₆ H ₅	63,88 64,18	4,66 4,47	16,96 17,20	184—186	75
1m		C ₆ H ₄ NHCOCH ₃ (p)	C ₂₅ H ₂₄ O ₄ N ₄	C ₆ H ₅	67,56 67,42	5,40 5,21	12,61 12,44	247—249	79
1n		C ₆ H ₄ NO ₂ (p)	C ₂₂ H ₁₈ O ₄ N ₄	C ₆ H ₅	65,66 65,88	4,51 4,73	13,92 14,14	212—215	82
1o		C ₆ H ₄ NH ₂ (p)	C ₂₂ H ₂₀ O ₂ N ₄	C ₆ H ₅	70,95 70,64	5,41 5,70	15,05 14,94	192—194	71
2a		C ₆ H ₅	C ₂₂ H ₁₈ O ₄ N ₄	C ₆ H ₄ NO ₂ (p)	65,66 65,75	4,51 4,74	13,92 14,08	246—248	92
2b		C ₆ H ₅	C ₂₃ H ₂₀ O ₅ N ₄	C ₆ H ₄ NO ₂ (p)	63,88 63,90	4,66 4,58	16,96 17,21	235—237	91

Im Falle der Substanzen **1b**, **1c**, **1i**, **1l** bildete sich der Niederschlag schon während des Kochens unter Rückfluß. Nach dem Abkühlen wurden die Verbindungen abgesaugt und mit Äther nachgewaschen. **1c** und **1i** wurden aus Äthanol—Benzol, **1b** und **1l** aus Äthanol umkristallisiert. **1m** wurde als N-Acetylderivat gewonnen.

2. Die Umsetzung mit 4-Nitro-phenylhydrazin

Das Azlacton und 4-Nitro-phenylhydrazin wurden in stöchiometrischem Verhältnis vermischt, die fünffache Volumsmenge an Xylol hinzugegeben und unter Rückfluß gekocht. **2a** schied sich schon nach 5min. Kochen ab und wurde nach dem Absaugen 2mal aus Äthanol—Benzol umkristallisiert. **2b** fiel nach 15min. Kochen aus; es wurde 2mal aus Äthanol umkristallisiert.

Alle hier angeführten Stoffe bilden weiße oder hellgelbe Blättchen. Die Einzelheiten sind in der Tab. 2 angeführt.