

**Amino- und Hydroxylaminosubstituierte
 α -Azidozimtsäureester und α -Aminozimtsäureester durch
kathodische Reduktion ungesättigter Nitroazidoester**

Elektrolytische Untersuchungen an Vinylaziden, 4. Mitt.

Dierk Knittel

Institut für Physikalische Chemie, Universität Hamburg, D-2000 Hamburg 13,
Bundesrepublik Deutschland

(Eingegangen 5. Februar 1985. Angenommen 25. Februar 1985)

*Amino and Hydroxylamino Substituted α -Azidocinnamic and α -Aminocinnamic
Esters by Cathodic Reduction of Unsaturated Azido-Nitro Esters*

Cathodic reduction of nitro-substituted azidocinnamic esters on mercury under aprotic and protic conditions was studied. Nitro and azido groups behave as independent entities so that selectively amino- resp. hydroxylamino- α -azido compounds are obtained, which could not be synthesised by conventional methods. Under aprotic conditions, with added acetic anhydride, medium yields of acylated 4-hydroxylamino- and 4-amino- α -cinnamic acid derivatives are isolated. Evidence of homogeneous electron transfer from nitroanion radicals to azido groups is given.

(Keywords: Cathodic reduction; Nitro- α -azido cinnamic esters; Amino- α -azido cinnamic esters; Hydroxylamino- α -azido cinnamic esters; 4, α -Diamino cinnamic esters)

Einleitung

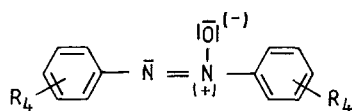
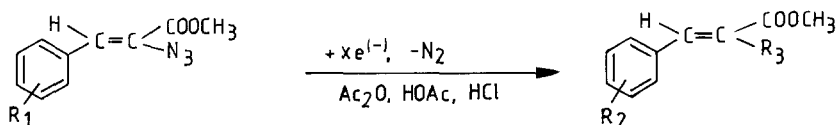
Im Kern durch stark elektronenspendende Gruppen substituierte α -Azidozimt-ester sind nicht durch Kondensation von Azidoessigestern mit den entsprechenden substituierten Aldehyden zugänglich, da deren Carbonylreaktivität zu gering gegenüber dem Carbanion des Azidoesters ist. Manche Aldehyde sind auch nur schwer zugänglich¹.

Für elektrochemische Untersuchungen an Azidozimt-estern² sollte durch die Verwendung von Nitro- α -azidozimt-estern einerseits geprüft werden, ob Radikale, die auf die Azidogruppe zurückzuführen sind, durch den Substituenten soweit stabilisiert werden können, daß sie ESR-spektroskopisch bzw. voltammetrisch nachweisbar würden, andererseits die Synthesemöglichkeit von Amino- bzw. Hydroxylamino- α -azidozimt-estern zu erproben.

Ergebnisse und Diskussion

Durch kontrollierte Elektrolyse der Nitro- α -azidozimtsäuremethyl-ester **1 a—c** unter aprotischen bzw. teils protischen Bedingungen sind diese Verbindungen **2 a—c**, **3 a, b** und **4 a** in befriedigenden Ausbeuten darstellbar. Es handelt sich bei ihnen jedoch nur um mäßig stabile Verbindungen, die leicht durch Licht und Luft zersetzt werden, so daß teilweise nur ihre Folgeprodukte charakterisiert werden konnten (Azoxystrukturen).

Die Elektrolysen der gut zugänglichen 4- und 3-Nitroverbindungen **1 a, b** in Gegenwart des Nucleophils Acetanhydrid³ bei stärker negativem Potential führt in mittleren Ausbeuten zu den 6-Elektronenreduktionsprodukten, nämlich den am α -C acetylierten Amino- und N,O-acetylierten Hydroxylaminoderivat. Hinsichtlich der Bildung der acetylierten Hydroxylaminogruppe folgt diese Reduktion weitgehend dem von *Iversen*⁴ angegebenen Schema für einfache Nitroaromaten, jedoch sind nie nur O-acetylierte Produkte nachzuweisen.



- 1 a** $R_1 = 4\text{-NO}_2$
1 b $R_1 = 3\text{-NO}_2$
1 c $R_1 = 2\text{-NO}_2$

- 9 a** $R_4 = 4\text{-(CH=CN}_3\text{-COOCH}_3\text{)}$
9 b $R_4 = 3\text{-(CH=CN}_3\text{-COOCH}_3\text{)}$

	R_2	R_3
2 a—c	—NH ₂	—N ₃
3 a, b	—NHOH	—N ₃
4 a	—N(Ac)OAc	—N ₃
5 a, b	—N(Ac)OAc	—N(Ac) ₂
6 a	—N(Ac) ₂	—N(Ac) ₂
7 a, b	—NHAc	—N(Ac) ₂
8 a	—NO ₂	—NH ₂

Das Azidosystem des unsubstituierten Stammkörpers wird cyclovoltammetrisch an Hg bei -1.4 V (vs. ges. Kalomel; 50 mV/s) reduziert^{2b}. Substituenten zeigen nur geringen Einfluß, so wird selbst die Nitroverbindung **1 a** in Acetonitril (*AN*) bei -1.45 V , ein Bereich wie er für einfache aromatische Nitroverbindungen zu erwarten ist⁵, irreversibel reduziert. Zugesezte Fänger für anionische Zwischenstufen wie Acetanhydrid verschieben hier die Reduktion der Nitrofunktion um etwa 500 mV zu positiveren Werten (**1 a**: -0.94 V , **1 b**: -0.97 V , vgl.⁴), während die Azidoreduktion am Stammkörper nur um etwa 100 mV beeinflusst wurde^{2b}. Essigsäure erleichtert die Reduktion um ca. 600 mV (**1 a**: -0.87 V , **1 b**: -0.77 V). In allen Fällen sind weitere Reduktionsprozesse bei negativeren Potentialen schwach angedeutet. Im mineralsauren Medium sind schwache Schultern bei -0.3 bis -0.4 V zu erkennen, teils überlagert von der einsetzenden Protonenreduktion.

Der Hydroxylaminoester **3 a** zeigt unter Elektrolysebedingungen mit einem Reduktionspeak bei -1.75 V , daß das Azidosystem weitgehend seinen Wertebereich einhält und somit als eine von der Nitrogruppe weitgehend unabhängige reduzierbare Gruppierung zu betrachten ist.

Während einfache aromatische Nitroverbindungen in aprotonischen Lösungsmitteln reversibles Verhalten zeigen, ist im Fall der Reduktion der Nitro- α -azidoverbindungen **1 a–c** selbst für den ersten Elektronenschritt nie Reversibilität zu beobachten. Das kann gut damit erklärt werden, daß sich ein rascher, in homogener Phase ablaufender, Folgeschritt anschließt, etwa die Übertragung der Ladung auf die N_3 -Gruppe eines zweiten Substratmoleküls und Bindungsbruch in der N_3 -Gruppe. Für diese Möglichkeit spricht die Isolierung der 4-Nitro- α -aminoverbindung **8 a**, obwohl nach der Lage der verwendeten Reduktionspotentiale die Azidogruppe nicht angegriffen sein sollte, sowie der tetraacetylierten Verbindung **7 a**.

Bei Elektrolysen in einem ESR-Spektrometer wird in Gegenwart von Ac_2O nie ein Radikal beobachtet. Ohne Zusätze läßt sich für alle drei Nitroazidoverbindungen eine für die Messung ausreichende Stationärkonzentration an Radikalen erzielen. Keines der Spektren läßt erkennen, daß das freie Elektron mit der olefinischen Seitenkette bzw. den Stickstoffen der Azidogruppe koppelt. Es sind demnach eindeutig Nitroaromatenanionradikale ohne Wechselwirkung mit der Seitenkette.

Die *trans*-Struktur von Aromat zu Carbomethoxy bei den N,N -diacetylierten Produkten **5 a, b**, **6 a** und **7 a, b** ist durch die Lage des Olefinsignals im NMR gesichert, so daß anzunehmen ist, daß auch bei den anderen ungesättigten Elektrolyseprodukten keine Umlagerung stattgefunden hat^{2b}.

Die gezeigten Elektrolysebeispiele belegen, daß trotz der Vielfalt reduzierbarer Strukturelemente (Nitro-, Azido-, ungesättigter Ester) selekti-

ve Synthesen elektrochemisch durchführbar sind. Hinsichtlich der acetylierten, am Kernsubstituenten und an der α -C-Position reduzierten N-Funktionen 5—7 lassen sich wohl durch extremere Wasserfreiheit bzw. durch größere Umsätze an Substrat (allmählicher Verbrauch von Protonenquellen), höhere Spezifität und damit höhere Ausbeuten als hier angegeben erreichen.

Die erzielte Darstellung der Amino- bzw. Hydroxylamino- α -azidozimtsäureester ist durch andersartige Reduktionsmittel sicher nicht durchführbar. Durch die geschilderte kathodische Reduktion ist somit die Palette der darstellbaren Azidozimtester durch die Zugänglichkeit der stark elektronenspendenden Kernsubstituenten abgerundet.

Experimenteller Teil

Die verwendeten Nitro- α -azidozimtsäureester wurden durch Kondensation der Nitrobenzaldehyde mit Azidoessigsäuremethylester dargestellt. Es wurde dieselbe kleine Elektrolysezelle und die gleichen Reinigungsschritte für die Reagentien wie in den vorangehenden Mitteilungen eingesetzt².

20 ml *AN* mit 4 ml *HOAc* oder *Ac₂O*, 0.1 molar an Tetraethylammoniumbromid bzw. 20 ml *AN* und 4 ml konz. *HCl* dienten als Katholyt. Der Anolyt bestand aus *AN*-Tetraethylammoniumbromid versetzt mit Cyclohexen. Die Elektrolysen wurden bei dem angegebenen Potential (alle Werte bezogen auf ges. Kalomelektrode) potentiostatisch bei 20—25°C bzw. 40—45°C (zur Darstellung der 4-Aminoverbindungen **2a**—**c**) durchgeführt. Das Substrat wurde in Portionen zu 0.5 mmol bis zu Umsätzen von 2—5 mmol zudosiert (Reduktionsströme 300—800 mA bei 13 cm² Hg-Kathode).

Die Isolierung der Produkte erfolgte nach Extraktion durch Flash-Chromatographie (Fa. Baker) mit Elutionsmittelgemischen aus Essigester, Petrolether und Diisopropylether. Isolierte Ausbeuten liegen bei den acetylierten Verbindungen um 10—20%, bei den labilen Azido-, Amino- und Hydroxylaminoderivaten bis zu 50% unter den meist angegebenen durch HPLC bestimmten Werten. Die NMR-Daten beziehen sich auf *CDCl₃/TMS* als Lösungsmittel, die IR-Banden auf KBr-Preßlinge und die MS-Daten auf Ionisierungsenergien von 70 eV.

Für ESR-Messungen wurde ein Bruker-ER-200-D-Spektrometer verwendet. Elektrolysen wurden *in situ* in einer flachen Quarzküvette an Pt-Drahtelektroden (Durchmesser 0.5 mm, Länge 20 mm) galvanostatisch mit 150 μ A an 0.01 molaren Lösungen der Nitroverbindungen in *AN*-Tetraethylammoniumbromid bei Raumtemperatur durchgeführt.

Radikalanion von **1a**: $g = 2.0044$, Breite 3.54 mT, $a_{\text{NO}_2} = 1.01$ mT, 39 Linien.

Radikalanion von **1b**: $g = 2.0041$, Breite 3.61 mT, 44 Linien erkennbar.

Radikalanion von **1c**: $g = 2.0041$, Breite 3.39 mT, $a_{\text{NO}_2} = 0.94$ mT, 34 Linien.

Eine weitere Zuordnung von Kopplungskonstanten wurde wegen der Linienüberlagerung nicht vorgesehen.

4-Amino- α -azido-zimtsäuremethylester (**2a**)

In 44% isolierter Ausbeute bei Elektrolysen von **1a** in *AN*-*HCl* bei -0.9 V (Stromausbeute 39%).

$C_{10}H_{10}N_4O_2$ (218.2). Schmp. 102—104 °C (Zers.).

1H -NMR: δ 7.23 und 6.80 (—CH=, *cis/trans*), 7.20 (A_2B_2), 4.1 (NH_2), 3.83 (s, 3 H). MS [*m/e* (%)]: 151 (49), 120 (100), 92 (33, C_6H_6N), 65 (28). IR: 3 470, 3 420 (NH), 2 240, 2 130 (N_3), 1 680 cm^{-1} .

3-Amino- α -azido-zimtsäuremethylester (**2b**)

In 47% isolierter Ausbeute aus **1b** in *AN*-HCl bei —0.8 V (Stromausbeute 35%) als gelbes, zersetzliches Öl.

$C_{10}H_{10}N_4O_2$ (218.2).

1H -NMR: δ 7.05 (mc, 3 H), 6.55 (mc, 1 H), 7.72 (s, —CH=), 3.83 (s, 3 H), 3.70 (2 H). MS [*m/e* (%)]: 218 (M^+ , 13), 190 (9, M^+-N_2), 158 (70, $M^+-HCOOCH_3$), 131 (100), 104 (42), 77 (39), 59 (34). IR: 3 450, 3 360 (NH), 2 120 (s, N_3), 1 705 cm^{-1} .

Sulfat von **2b**: In 92% Ausbeute als graue, zersetzliche Kristalle bei Elektrolysen bei —0.4 V in *AN*-konz. Schwefelsäure nach Abziehen des Solvens.

$C_{20}H_{22}N_8O_8S$ (534.5). Schmp. 132—142 °C (Zers.).

IR: 3 430, 2 950—2 850 (NH_3^+), 2 140 (s, N_3), 1 720, 1 700 cm^{-1} .

2-Amino- α -azido-zimtsäuremethylester (**2c**)

Extrem zersetzliches Produkt aus Elektrolysen von **1c** bei —0.4 V in *AN*-Schwefelsäure.

IR: 3 360, 3 340 (NH), 2 120 (s, N_3), 1 690 cm^{-1} .

4-Hydroxylamino- α -azido-zimtsäuremethylester (**3a**)

In 77% isolierter Ausbeute aus **1a** bei —0.7 V in *AN*-HOAc.

$C_{10}H_{10}N_4O_3$ (234.2). Gelbes, zersetzliches Öl.

1H -NMR: δ 7.33 (A_2B_2), 6.90 (—CH=), 4.40 (2 H), 3.87 (3 H). MS [*m/e* (%)]: 234 (M^+ , 3), 206 (7), 192 (9), 147 (54), 131 (100), 115 (10), 103 (20), 59 (31). IR: 3 400, 3 300 (NH, OH), 2 130 (s, N_3), 1 700 cm^{-1} .

3-Hydroxylamino- α -azido-zimtsäuremethylester (**3b**)

In 76% Ausbeute bei —0.85 V in *AN*-HOAc.

$C_{10}H_{10}N_4O_3$ (234.2). Schmp. 100—101 °C (Zers.).

1H -NMR: δ 7.27 (mc, 4 H), 6.73 (—CH=), 5.97 (breit, 2 H), 3.87 (3 H). MS [*m/e* (%)]: 234 (M^+ , 11), 218 (7), 206 (M^+-N_2 , 2), 189 (30), 158 (44), 147 (36), 131 (59), 118 (45), 103 (81), 59 (100). IR: 3 350, 3 270 (NH, OH), 2 140 (s, N_3), 1 705, 1 695, 1 305, 1 250 cm^{-1} .

4-(*N*-Acetoxy-*N*-acetylamino)- α -azido-zimtsäuremethylester (**4a**)

In 22% isolierter Ausbeute aus **1a** bei —0.9 V in *AN*- Ac_2O neben 28% **5a**.

$C_{14}H_{14}N_4O_5$ (318.3). Blaßgelbes Öl.

1H -NMR: δ 7.50 (A_2B_2), 6.77 (—CH=), 3.87 (3 H), 2.22 (3 H), 2.12 (3 H). MS [*m/e* (%)]: 318 (M^+ , 0.2), 248 (3), 231 (4), 206 (M^+-N_2 -2 Keten, 5), 189 (44), 147 (100), 59 (22), 43 (100). IR: 2 125 (s, N_3), 1 795, 1 710, 1 685 cm^{-1} .

4-(*N*-Acetoxy-*N*-acetylamino-)- α -(*N'*,*N'*-diacetylamino-)-zimtsäuremethylester (**5a**)

Neben **4a** in 28% isolierter Ausbeute.

$C_{18}H_{20}N_2O_7$ (376.4). Blaßgelbes Öl.

$^1\text{H-NMR}$: δ 7.67 ($-\text{CH}=\text{}$), 7.38 (s, 4 H), 3.83 (3 H), 2.32 (s, $\text{N}(\text{Ac})_2$), 2.13 (s, N -acetyl), 2.02 (N -acetoxy). MS [m/e (%)]: 376 (M^+ , 4), 334 (M^+ -Keten, 39), 292 (18), 276 (M^+ -2 Keten-Acetoxy), 232 (55), 190 (37), 131 (16), 83 (48), 43 (100). IR: 1710, 1700, 1690 cm^{-1} .

3-(*N*-Acetoxy-*N*-acetylamino-)- α -(*N'*,*N'*-diacetylamino-)-zimtsäuremethylester (**5b**)

In 60% Ausbeute aus **1b** bei -1.35 V in *AN-Ac*₂O neben 8% von **7b**.

$\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_7$ (376.4). Blaßgelbes Öl.

$^1\text{H-NMR}$: δ 7.70 ($-\text{CH}=\text{}$), 7.33 (mc, 4 H), 3.83 (3 H), 2.30 (s, $\text{N}(\text{Ac})_2$), 2.27 (s, $\text{N}(\text{Ac})$), 2.13 (s, N -acetoxy). MS [m/e (%)]: 334 (M^+ -Keten, 11), 292 (19), 250 (15), 218 (6), 190 (3), 173 (3), 131 (3), 43 (100). IR: kein NH, 1720, 1700 cm^{-1} .

4-Acetamido- α -(*N'*,*N'*-diacetylamino-)-zimtsäuremethylester (**6a**)

In 17% isolierter Ausbeute aus **1a** neben **7a** bei Elektrolysen bei -1.25 V in *AN-Ac*₂O.

$\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_6$ (360.4). Schmp. 140–142 °C.

$^1\text{H-NMR}$: δ 7.70 ($-\text{CH}=\text{}$), 7.27 (A_2B_2), 3.50 (3 H), 2.30 (s, 6 H), 2.25 (s, 6 H). MS [m/e (%)]: 360 (M^+ , 5), 318 (73), 276 (63), 234 (M^+ -3 Keten, 100), 192 (20), 174 (22), 43 (97). IR: 1715, 1705 cm^{-1} .

4-Acetamido- α -(*N'*,*N'*-diacetylamino-)-zimtsäuremethylester (**7a**)

Neben **6a** in 9% isolierter Ausbeute aus **1a** bei -1.25 V.

$\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_5$ (318.3). Schmp. 178–180 °C.

$^1\text{H-NMR}$: δ 8.0 (NH), 7.60 ($-\text{CH}=\text{}$), 7.33 (A_2B_2), 3.80 (3 H), 2.23 ($\text{N}(\text{Ac})_2$), 2.12 (s, 3 H). MS [m/e (%)]: 318 (M^+ , 8), 276 (41), 234 (58), 192 (16), 174 (13), 132 (16), 43 (100). IR: 3350 (NH), 1720, 1700, 1690, 1600, 1590 cm^{-1} .

3-Acetamido- α -(*N'*,*N'*-diacetylamino-)-zimtsäuremethylester (**7b**)

In 47% Ausbeute aus **1b** bei -1.45 V in *AN-Ac*₂O bei 30–35 °C.

$\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_5$ (318.3). Blaßgelbes Öl.

$^1\text{H-NMR}$: δ 8.50 (NH), 7.70 (1 H), 7.62 ($-\text{CH}=\text{}$), 7.17 (mc, 3 H), 3.78 (3 H), 2.29 ($\text{N}(\text{Ac})_2$), 2.07 (s, 3 H). MS [m/e (%)]: 276 (M^+ -Keten, 7), 234 (25), 192 (3), 175 (5), 149 (5), 132 (6), 78 (100), 43 (22). IR: 3360 (NH), 1720–1680 cm^{-1} .

4-Nitro- α -amino-zimtsäuremethylester (**8a**)

In 12% Ausbeute aus **1a** bei Elektrolyse bei -0.85 V in *AN-HOAc* neben **2a** und **3a**.

$\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_4$ (222.2). Schmp. 152–157 °C.

$^1\text{H-NMR}$: δ 7.73 (A_2B_2), 6.30 ($-\text{CH}=\text{}$), 4.47 (NH_2), 3.83 (3 H). MS [m/e (%)]: 222 (M^+ , 100), 162 (M^+ - HCOOCH_3 , 38), 132 (16), 116 (19), 89 (24). IR: 3470, 3380 (NH), 1720, 1500, 1330 (NO_2).

4,4'-Di-(β -azido- β -carbomethoxyvinyl-)-azoxybenzol (**9a**)

Als Folgeprodukt aus dem Hydroxylaminderivat **3a** bei Elektrolysen in *AN-HOAc*, teils bis zu 85% Ausbeute.

$\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_8\text{O}_5$ (448.4). Schmp. 151–158 °C (Zers.).

$^1\text{H-NMR}$: δ 6.80 (mc, 10 H), 3.87 (6 H). MS [m/e (%)]: 392 (M^+ -2 N_2 , 33), 376 (M^+ -2 N_2 -O), 333 (13), 273 (8), 188 (43), 174 ($\text{C}_{10}\text{H}_8\text{NO}_2$, 100), 59 (50). IR: kein NH, 2130 (s, N_3), 1705 cm^{-1} .

3,3'-Di(β-azido-β-carbomethoxyvinyl)--azoxybenzol (**9b**)

In 20% Ausbeute als Folgeprodukt neben **3b**.

$C_{20}H_{16}N_8O_5$ (448.4). Schmp. 145—148 °C (Zers.).

1H -NMR: δ 8.66—7.3 (m, 8 H), 6.95 (—CH=), 6.90 (—CH=), 3.92 (6 H). MS [m/e (%)]]: 393 ($M^+ - 2N_2$, 3), 376 (16), 345 (1), 332 (1), 174 (100), 142 (40), 115 (42), 89 (41), 59 (61). IR: kein NH, 2 135 (s, N_3), 1 715, 1 260 cm^{-1} .

Literatur

- ¹ a) Hemetsberger H., Knittel D., Weidmann H., Monatsh. Chem. **100**, 1599 (1969); b) Hemetsberger H., Knittel D., Monatsh. Chem. **103**, 194 (1972); c) Knittel D., Synthesis, im Druck.
- ² a) Knittel D., Monatsh. Chem. **115**, 523, 1335 (1984); b) Knittel D., *ibid.*, im Druck.
- ³ Lund H., Degrand Ch., Tetrah. Lett. **1977**, 3593.
- ⁴ Christensen L., Iversen P. E., Acta Chem. Scand. B **33**, 352 (1979).
- ⁵ Mann C. K., Barnes K. K., Electrochemical Reactions in Nonaqueous Systems. New York: Marcel Dekker. 1970.