

Hydrierende Cyclisierung von Azidoverbindungen

3. Mitteilung

Von

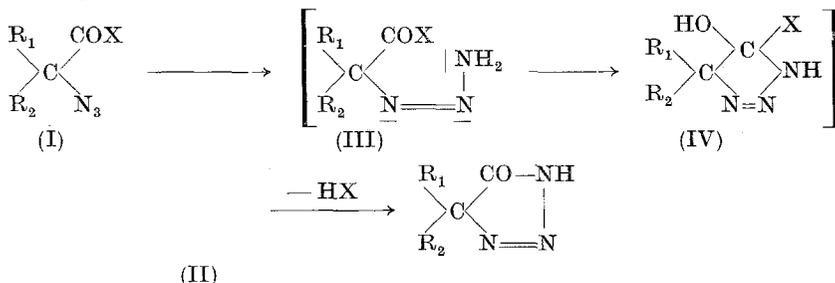
K. Hohenlohe-Oehringen

Aus dem Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie
der Universität Innsbruck

(Eingegangen am 11. August 1958)

Der an Derivaten der α -Azidodiphenyl-essigsäure (I: $R_1 = R_2 = C_6H_5$) erstmalig beobachtete anormale Verlauf der katalyt. Hydrierung im Sinne der Reaktion I \rightarrow II wurde an anderen Verbindungsklassen untersucht, um die Substratfrage dieser Reaktion zu umreißen. Hydrierende Cyclisierung wurde nur an α -Azidocarbonsäurederivaten beobachtet, wobei R_1 und R_2 (im ursprünglichen Substrat = Phenyl) durch andere Gruppen außer H ersetzbar sind, welche aber meist geringere Ausbeuten ergaben.

In den vorausgegangenen Mitteilungen¹ wurde eine neue Reaktion beschrieben, die bei Versuchen entdeckt wurde, Derivate der α -Azidodiphenyl-essigsäure (I) katalyt. zu den entsprechenden Aminoverbindungen zu reduzieren. Das als Zwischenstufe der Reduktion hypothetisch formulierbare Diazoamid (III) geht nicht unter N_2 -Abspaltung in das Amin über, sondern erleidet Cycloisomerisierung zu einem 1,2,3-Triazol, welche von einer Eliminierung ($-HX$) begleitet ist.



Eine zusammenfassende Betrachtung von bereits veröffentlichten Versuchsergebnissen¹ läßt den Schluß zu, daß bei der katalyt. Reduktion von

¹ K. Hohenlohe-Oehringen, Mh. Chem. **89**, 557, 562 (1958).

solchen Azidoverbindungen in einem neutralen Solvens mit einem Ringschluß zu einem Triazol unter Aufnahme von 1 Mol Wasserstoff gerechnet werden kann, in welchen das zur Azidogruppe in α -Stellung befindliche C-Atom genügend positiviert ist, z. B. als Carbonsäurederivat (Ester, Amid) oder Nitril vorliegt.

Da jedoch in der Literatur die Reduktion zahlreicher Azidoverbindungen, welche diesen Anforderungen zu genügen scheinen, z. B. zahlreicher Azidocarbonester beschrieben ist, niemals aber über einen derartigen Ringschluß berichtet wurde, dürfte die Art der übrigen Gruppen an dem die Azidogruppe tragenden C-Atom (in oben zitiertem Falle die beiden Phenylgruppen) zumindest auf die Ausbeuten einen entscheidenden Einfluß ausüben; dies muß angenommen werden, wenn auch irgend eine Beteiligung dieser Gruppen an der Reaktion selbst nicht zu ersehen ist.

In der vorliegenden Arbeit wird über die Reduktionsergebnisse berichtet, die erhalten wurden, wenn in der Azidoverbindung I die Substituenten $-R_1$, $-R_2$ und $-COX$ weitgehend variiert werden.

Veränderungen von R_1 und R_2

In den untersuchten, bereits beschriebenen¹ Diphenylessigsäurederivaten ist das die Azidogruppe tragende Kohlenstoffatom quartär. Es schien deshalb nicht unberechtigt anzunehmen, daß andere α -Azidoessigsäuren mit quartärem α -C-Atom zu einem analogen Ringschluß bei der katalyt. Reduktion befähigt sein könnten.

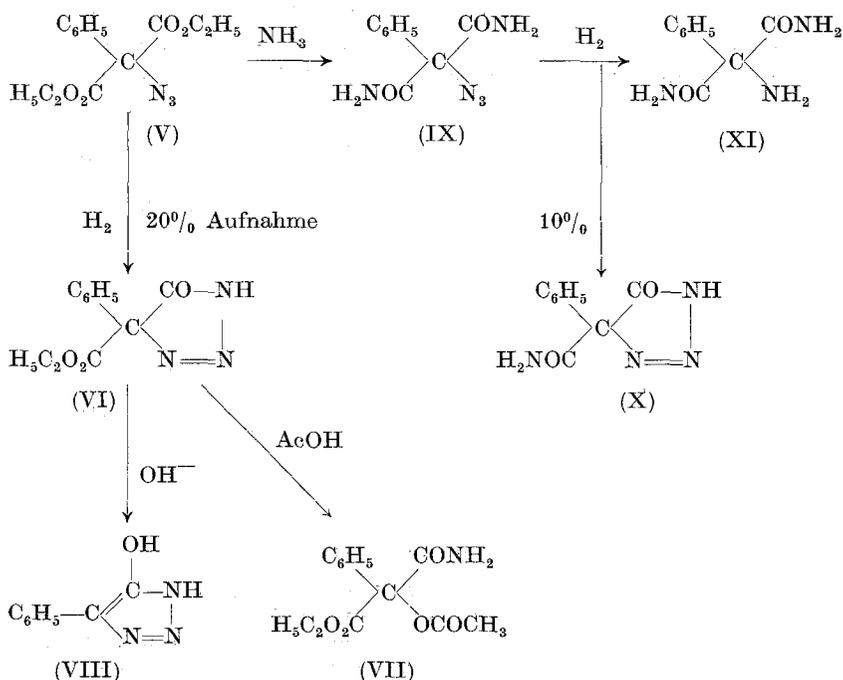
Für einen orientierenden Versuch in dieser Richtung wurde der Azidophenylmalonester (V) ($I: R_1 = C_6H_5$, $R_2 = CO_2C_2H_5$) (Vers. 1) als geeignetes Substrat betrachtet. Da die Darstellung eines „aktiven“ Esters, d. h. eines Esters mit stark positiverter Ester-carbonylgruppe (z. B. Carbäthoxymethyl-) in guten Ausbeuten experimentelle Schwierigkeiten bereitete, wurde die katalyt. Reduktion des Diäthylesters (V) untersucht, obwohl an diesem Substrat in Analogie zu früheren Untersuchungen¹ nicht die günstigsten Ausbeuten an ringgeschlossener Verbindung zu erwarten waren. Bei der Reduktion mit Pd/C in Äthanol (Versuch 2) wurde eine Wasserstoffaufnahme von 20% d. Th. abgelesen. Nach Aufarbeitung auf sodalösliche, nicht basische Bestandteile wurden 14% d. Th. eines farblosen Öles isoliert, dessen Konstitution als 5-Phenyl-5-carbäthoxy-4-hydroxy-1,2,3-triazol (VI) durch folgende Umwandlungsreaktionen bewiesen wurde.

1. Die Verbindung reagiert mit Eisessig in der Wärme unter Stickstoffentwicklung. Als Reaktionsprodukt wurde eine nichtbasische Verbindung $C_{13}H_{15}NO_5$ (VII) isoliert, welcher auf Grund von Bildungsweise (analog zu früher beschriebenen Reaktionen¹), Eigenschaften und Analyse die Konstitution des Acetoxyphenylmalonesterhalbamides (VII) zuzuschreiben ist (Vers. 3).

2. Bei der Hydrolyse des Carbäthoxy-triazoles (VI) mit wäßriger verd. Kalilauge und anschließender Isolierung der sauren Anteile wurde eine Verbindung (VIII) der Bruttoformel $C_8H_7N_3O$ isoliert, die aus (VI) somit durch Hydrolyse und Decarboxylierung entstanden ist (Vers. 4). Für die Verbindung $C_8H_7N_3O$ (VIII) ergibt sich aus der Synthese die Konstitution als 4-Hydroxy-5-phenyl-1,2,3-triazol. Diese Verbindung besitzt ein aromatisches π -Elektronensystem. Die dadurch bedingte, hinsichtlich des verwandten nichtaromatischen Hydroxytriazoles (XVII der II. Mitt.¹) erhöhte Stabilität äußert sich in der Unempfindlichkeit des Triazoles (VIII) gegenüber wäßrigen Mineralsäuren und in dem relativ hohen Zersetzungspunkt.

Analog den geringen Ausbeuten bei der hydrierenden Cyclisierung des Azidodiphenylessigsäureamides¹ wurde bei der Reduktion des Azidophenylmalonsäurediamides (Vers. 5) (IX) ($I: R_1 = C_6H_5; R_2 = CONH_2$) eine im Verhältnis zum Ester niedrigere Wasserstoffaufnahme (15% d. Th.) beobachtet und eine entsprechend geringere Ausbeute an 5-Phenyl-5-carbonamido-4-hydroxy-1,2,3-triazol (X) erhalten (Vers. 6).

Formelübersicht



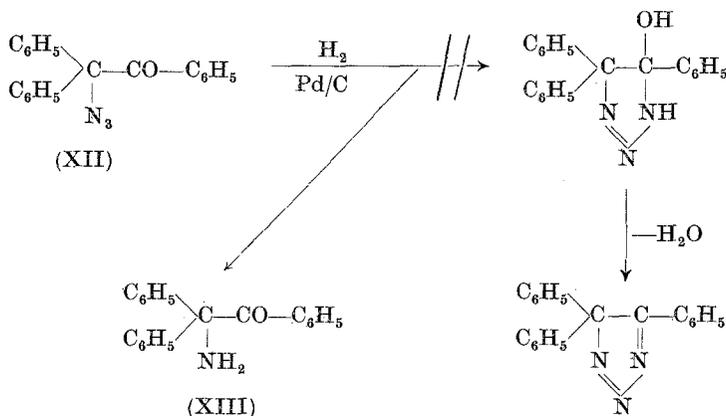
Als ein rein aliphatisches Substrat, der α -Azidoisobuttersäureester ($I: R_1 = R_2 = CH_3$), der katalyt. Reduktion unterzogen wurde (Vers. 7),

konnte nur noch eine Volumabnahme der Gasatmosphäre von 5% d. Th. festgestellt werden. Wenn man also die beiden Phenylgruppen in (I) durch Methyl ersetzt, wird die hydrierende Cyclisierung zu einer vernachlässigbaren Nebenreaktion. Es gelang nicht, aus den Reaktionsprodukten das erwartete Triazol zu isolieren, jedoch entwickelte der Rückstand der auf saure Bestandteile aufgearbeiteten Hydrierlösung schon bei Zimmertemperatur Stickstoff, und lieferte zwei Verbindungen der wahrscheinlichen Zusammensetzung $C_4H_{10}N_2O$ und $C_6H_{11}NO_3$, deren Konstitutionsermittlung infolge Materialmangels nicht mehr in Angriff genommen wurde.

Als Ergebnis ist festzuhalten, daß neben den α -Azidodiphenylessigsäurederivaten auch andere α -Azidoessigsäuren mit quartärem α -C-Atom in gewissem Umfang bei katalyt. Reduktion eine Cycloisomerisierung des intermediären Dihydroderivates eingehen.

Veränderung von $-\text{COX}$

Der Substituent $-\text{COX}$ war in den untersuchten Fällen (vergl. auch ¹) immer eine Carboxylfunktion. Die Cycloisomerisierung des hypothetischen Diazoamides liefert unter gleichzeitiger oder unmittelbar folgender Eliminierung ein 4-Hydroxy-1,2,3-triazol. Wurde dieser Carboxylrest $-\text{COX}$ durch den Acylrest $\text{CO} \cdot C_6H_5$ ersetzt, so erfolgte bei katalyt. Reduktion keine Cyclisierung mehr. Es wurde in normaler Reaktion die α -Amino-Carbonylverbindung erhalten (Vers. 8).



Experimenteller Teil

Vers. 1: *Azidophenylmalonester (V)*: Der Phenylmalonester wurde aus Phenylessigester und Oxalester auf beschriebene Weise² dargestellt. Die Bromierung und der Umsatz des Bromphenylmalonesters mit Natriumazid wurde nach *M. O. Forster* und *R. Müller*³, vorgenommen. Die Bromierung wurde

² Org. Synth., Coll. Vol. II, 288.

³ *M. O. Forster* und *R. Müller*, J. Chem. Soc. [London] **97**, 126 (1910).

durch UV-Bestrahlung bedeutend abgekürzt; sie konnte dadurch auch schon bei 130° vorgenommen werden.

Vers. 2: *5-Phenyl-5-carbäthoxy-4-hydroxy-1,2,3-triazol (VI)*: 15 g Azidophenylmalonester wurden in 60 ml Äthanol gelöst und mit Palladiumkohle als Katalysator in einer H₂-Atmosphäre bei Zimmertemp. geschüttelt. Innerhalb 5 Stdn. wurde eine Wasserstoffaufnahme von 240 ml gemessen. Die filtrierte Hydrierlösung wurde im Vak. bei 30° Badtemp. bis auf 20 ml eingedampft, der Rückstand in Äther aufgenommen und die Ätherlösung mit n HCl extrahiert. Daraufhin wurde die von den basischen Bestandteilen befreite Ätherphase mit Sodalösung extrahiert. Der Sodaextrakt wurde mit verd. HCl angesäuert und die ölig ausgefallenen sauren Bestandteile in Äther aufgenommen. Durch Eindampfen des getrockneten Ätherextraktes wurden 1,8 g (14% d. Th.) der Verbindung (VI) als farbloses Öl erhalten.

Vers. 3: *Acetoxyphe nylmalonesterhalbamid (VII)*: 0,5 g (VI) wurden in 5 ml Eisessig gelöst und 1 Stde. am Wasserbad erhitzt. N₂-Entwicklung setzte erst bei der Temp. des siedenden Wasserbades ein. Der nach Abdampfen des Eisessigs ölig erhaltene Rückstand wurde aus 30%igem Äthanol zur Kristallisation gebracht. Die Verbindung (VII) kristallisiert in Nadeln vom Schmp. 110,5°, ist in Alkohol sehr leicht, in Äther praktisch unlöslich. Zur Analyse wurde aus 20%igem wäßrigem Alkohol umkristallisiert.

C₁₃H₁₅NO₅ (265,26). Ber. N 5,28. Gef. N 5,46.

Vers. 4: *5-Phenyl-4-hydroxy-1,2,3-triazol (VIII)*: 1 g (VI) wurde in 2 n wäßriger Kalilauge gelöst und 1 Tag bei Zimmertemp. stehengelassen. Mit halbkonz. HCl wurde kongosauer gemacht und der Kristallisation überlassen. Das Phenylhydroxytriazol kristallisierte in langen seidigen Nadeln, welche schon bei 80° zu sublimieren beginnen und bei 184° u. Zers. schmelzen. Zur Analyse wurde aus Wasser umkristallisiert.

C₈H₇N₃O (161,16). Ber. C 59,62, H 4,38, N 26,07.
Gef. C 59,66, H 4,50, N 25,98.

Vers. 5: *Azidophenylmalonsäurediamid (IX)*: 5 g (V) wurden in einer Mischung von Methanol und konz. wäßrigem NH₃ gelöst und über Nacht bei Zimmertemp. stehengelassen. Ein Teil des Methanols wurde im Vak. entfernt und das Diamid aus dem Rückstand durch Wasserzugabe gefällt. 3,9 g (95% d. Th.) des in Würfeln kristallisierten Diamids (IX) vom Schmp. 185—187° (u. Zers.) wurden erhalten. Zur Analyse wurde aus Äthanol umkristallisiert.

C₉H₉N₅O₂ (219,20). Ber. N 31,95. Gef. N 32,01.

Vers. 6: *Aminophenylmalonsäurediamid (XI) und 5-Phenyl-5-carbon-amido-4-hydroxy-1,2,3-triazol (X)*: 2,2 g (IX) wurden in 40 ml Alkohol suspendiert und mit Pd/C als Katalysator in der Schüttelapparatur hydriert. Es erfolgte innerhalb 1 Stde. eine Wasserstoffaufnahme von 35 ml. Die Hydrier-suspension färbte sich innerhalb dieser Zeit milchig weiß, da das in Alkohol schwer lösliche Aminophenylmalonsäureamid schon während der Hydrierung ausfiel. Es wurde filtriert, der Katalysator mit verd. HCl in der Kälte eluiert und das klare salzsaure Filtrat mit Sodalösung alkalisiert. Die ausgefällte Aminoverbindung, 1,35 g (70% d. Th.) vom Schmp. 183° wurde zur Analyse aus Alkohol umkristallisiert.

C₉H₁₁N₃O₂ (193,20). Ber. N 21,75. Gef. N 21,98.

Das Filtrat der aushydrirten Hydriersuspension wurde im Vak. bei 40° Badtemp. abgedampft; der Eindampfrest wurde mit n HCl digeriert. Das in HCl unlösliche Triazol (X), Schmp. (u. Zers.) 160°, wurde isoliert und zur Analyse aus Äther/Petroläther umkristallisiert.

$C_9H_8N_4O_2$ (204,19). Ber. N 27,44, Gef. N 25,97.

Vers. 7: *Katalyt. Reduktion des α -Azidoisobuttersäureesters*. 18 g α -Azidoisobuttersäureäthylester⁴ wurden in 100 ml Alkohol in einem 500 ml-Kolben mit Pd/C als Katalysator hydriert. Die Hydrierung erfolgte unter Wärmeabgabe glatt und schnell. In Abständen von je ½ Stde. wurde die Gasatmosphäre durch Evakuieren und Nachlassen von Wasserstoff erneuert, nach 4 Stdn. wurde abgebrochen. Während der Hydrierung trat eine Volumsabnahme der Gasatmosphäre von 160 ml (etwa 6% d. Th.) ein. Die Hydriersuspension wurde filtriert und aus dem Filtrat der Alkohol im Vak. entfernt (bei 30—40° Badtemp.). Der Rückstand wurde in Äther aufgenommen und mit wenig Sodälösung durchgeschüttelt. Die sodaalkalische wäßrige Phase wurde mit HCl angesäuert und die Mineralsäure wäßrige Lösung ausgeäthert. Der Rückstand der getrockneten Ätherlösung (0,2 g) entwickelte schon bei Zimmertemp. langsam Stickstoff. Durch Erhitzen mit Benzol wurde die Zersetzung beschleunigt. Nach Abdampfen des Benzols wurde noch ½ Stde. am Wasserbad im Vak. erhitzt und schließlich aus Äther kristallisiert. 15 mg einer in Nadeln kristallisierten Verbindung vom Schmp. 150° (unter Gasentwicklung) wurden erhalten, welche zur Analyse aus Äther umkristallisiert wurde.

$C_4H_{10}N_2O$ (?). Ber. N 27,40. Gef. N 28,16.

Aus der Mutterlauge obigen Kristallisates kristallisierten nach Petrolätherzugabe 35 mg einer zwischen 105—109° schmelzenden Verbindung, welche zur Analyse durch Umkristallisieren aus Äther/Petroläther gereinigt wurde.

$C_6H_{11}NO_3$ (145,16). Ber. C 49,64, H 7,64, N 9,65.
Gef. C 50,02, H 7,70, N 10,01.

Vers. 8: *ω,ω -Diphenyl- ω -amino-acetophenon*: Das ω -Azidodiphenylacetophenon wurde aus der entsprechenden Hydroxyverbindung über die Chlorverbindung nach Boyer⁵ dargestellt. Der quantitative Umsatz der Chlorverbindung mit NaN_3 erfordert mehrstündiges Rückflußerhitzen. Die Azidoverbindung (XII) ist in Petroläther leicht löslich und kristallisiert in Prismen vom Schmp. 70°. Zur Analyse wurde aus Petroläther umkristallisiert.

$C_{20}H_{15}N_3O$ (313,34). Ber. N 13,41. Gef. N 13,45.

Zur katalyt. Reduktion wurde 1 g Azidoverbindung in 50 ml Äthanol gelöst und mit Palladiumkohle als Katalysator hydriert. Innerhalb von 3 Stdn. wurde eine Wasserstoffaufnahme von nur 8 ml registriert. Das Filtrat der Hydriersuspension wurde im Vak. eingengt und schließlich der Kristallisation überlassen. Die Aminoverbindung (XIII) (0,75 g) kristallisierte aus Äthanol in Nadeln vom Schmp. 132° und wurde zur Analyse aus Äthanol umkristallisiert.

$C_{20}H_{17}NO$ (287,34). Ber. C 83,59, H 5,96, N 4,88.
Gef. C 83,64, H 6,06, N 4,93.

⁴ M. O. Forster und E. Müller, J. Chem. Soc. [London] **95**, 191 (1909).

⁵ J. H. Boyer und D. Straw, J. Amer. Chem. Soc. **75**, 1642 (1953).