

Aminosäureester-acylhydrazone und ihre Umwandlung in 1.3.4-Oxadiazole

Von

Regine Kraft, Heinz Paul und Günter Hilgetag

Aus der Sektion Chemie an der Humboldt-Universität zu Berlin und dem
Institut für organische Chemie der Deutschen Akademie der Wissenschaften
zu Berlin

(Eingegangen am 23. November 1970)

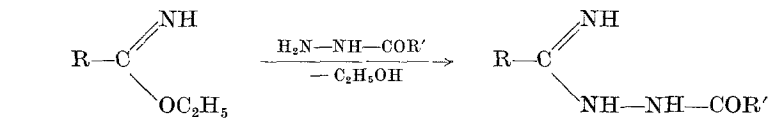
Synthesis of 1.3.4-Oxadiazoles from Amino Acid Acylhydrazones

Ethyl 2- or 3-acylaminoimidate hydrochlorides react with substituted aromatic and aliphatic acid hydrazides to form the N-protected ethyl aminocarboxylate-acylhydrazones **1a—p**. The cyclization of N¹-aroylsubstituted acylhydrazones to the 1.3.4-oxadiazoles **2a—k** is described.

N α - und N β -geschützte Aminoimidsäureäthylester-hydrochloride setzen sich mit verschiedenen substituierten aromatischen und aliphatischen Säurehydraziden zu den N-geschützten Aminosäureester-acylhydrazonen **1a—p** um. Die Cyclisierung der am N¹ aroylsubstituierten Vertreter zu den 1.3.4-Oxadiazolen **2a—k** wird beschrieben.

Die in unserem Arbeitskreis bei der Umsetzung des *Obo*-geschützten Aminoacetimidsäureäthylester-hydrochlorids mit Benzhydrazid, Isonicotinsäurehydrazid (*INH*) und Nicotinsäurehydrazid gemachten Erfahrungen zur Synthese N-acylierter Aminosäureester-acylhydrazone¹ veranlaßten uns, diese Methode mit einigen weiteren geschützten Aminosäuren und Säurehydraziden zu überprüfen.

Bekanntlich kommt es beim Arbeiten mit Imidsäureester-hydrochloriden in Gegenwart von Triäthylamin² oder Natronlauge³ und beim Einsatz der



¹ P. Westermann, H. Paul und G. Hilgetag, Chem. Ber. **97**, 3065 (1964).

² P. Westermann, H. Paul und G. Hilgetag, Chem. Ber. **97**, 528 (1964).

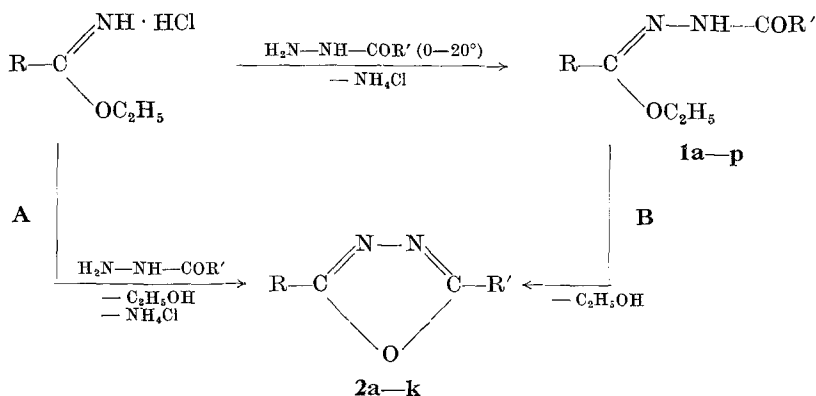
³ I. Ya. Postovskii und N. N. Vereshagina, J. obschtsch. Chim. **29**, 2139 (1959).

freien Imidsäureester⁴ mit Säurehydraziden zur Abspaltung von Äthanol und damit zur Bildung der entsprechenden N¹-Acylamidrazone.

Unter den von uns gewählten Bedingungen — Einsatz der N^α-bzw. N^β-acylgeschützten Aminoimidsäureester-hydrochloride und verschieden substituierter aromatischer Säurehydrazide bei Temperaturen von etwa 0—20° in absol. Äthanol — wurden dagegen unter selektivem Ersatz der Immoniumgruppe die entsprechenden Aminosäureester-acylhydrazone **1 a—k** in Ausbeuten von durchschnittlich 70% gebildet.

Während die tosylierten Esterhydrazone **1 a—h** im als Lösungsmittel benutzten Äthanol relativ gut löslich waren und dadurch meist erst nach teilweisem Einengen (und Abtrennen von NH₄Cl) rein erhalten werden konnten, erwiesen sich die phthaloylgeschützten Vertreter **1 i—k** als so schwerlöslich, daß sie oft schon nach kurzer Reaktionsdauer fast quantitativ ausfielen.

Formeln 1



R	R'	R	R'
a <i>Tos</i> -NH—CH ₂	γ-C ₅ H ₄ N	i <i>Phth</i> =N—(CH ₂) ₂	p-Cl—C ₆ H ₄
b <i>Tos</i> -NH—CH ₂	C ₆ H ₅	j <i>Phth</i> =N—(CH ₂) ₂	p-(CH ₃) ₂ N—C ₆ H ₄
c <i>Tos</i> -NH—CH ₂	p-NO ₂ —C ₆ H ₄	k <i>Phth</i> =N—(CH ₂) ₂	p-CH ₃ O—C ₆ H ₄
d <i>Tos</i> -NH—CH ₂	m-Cl—C ₆ H ₄	l <i>Tos</i> -NH—CH ₂	H
e <i>Tos</i> -NH—(CH ₂) ₂	γ-C ₅ H ₄ N	m <i>Phth</i> =N—CH ₂	CH ₃
f <i>Tos</i> -NH—(CH ₂) ₂	C ₆ H ₅	n <i>Phth</i> =N—CH ₂	C ₆ H ₅ —CH ₂
g <i>Tos</i> -NH—(CH ₂) ₂	p-NO ₂ —C ₆ H ₄	o <i>Phth</i> =N—(CH ₂) ₂	CH ₃
h <i>Tos</i> -NH—(CH ₂) ₂	p-Cl—C ₆ H ₄	p <i>Phth</i> =N—(CH ₂) ₂	C ₆ H ₅ —CH ₂

Tos = p-CH₃—C₆H₄—SO₂; *Phth* = o-C₆H₄(CO)₂.

⁴ F. A. Hussein und A. A. Kadir, J. Indian chem. Soc. **45**, 729 (1968).

Die Umsetzung mit aliphatischen Säurehydraziden erschien zunächst wenig aussichtsreich, da das *Obo*-geschützte Aminoacetimid-säureester-hydrochlorid — außer mit Formhydrazid¹ — keine definierten Reaktionsprodukte ergeben hatte. In Übereinstimmung dazu verliefen Versuche mit tosylierten Produkten (bis auf die Reaktion mit Formhydrazid unter etwas abgeänderten Bedingungen zu **11**) negativ, während sich *N* α - bzw. *N* β -phthaloylierte Aminoimid-säureester-hydrochloride in guten Ausbeuten mit Acethydrazid oder Phenacethydrazid zu den alkylacylierten Esterhydrazonen **1 m—p** umsetzen ließen.

Esteracylhydrazone erleiden thermisch⁵ sowie in Gegenwart von Säuren⁶ oder besonders leicht von Basen⁷ einen Ringschluß zu 1.3.4-Oxadiazolen. Wir beschritten zu ihrer Darstellung zwei unterschiedliche Wege: Einmal gingen wir von äquivalenten Mengen Acylaminoimid-säureester-hydrochlorid und Säurehydrazid aus und erhitzen beide Komponenten unter Rückfluß in Äthanol. Lösung (direkte Methode A); dabei wurden die Oxadiazole **2 a**⁷, **b**, **e—k** ohne Isolierung der primär entstehenden Esteracylhydrazone erhalten. Zum anderen setzten wir einige der isolierten Esteracylhydrazone (**1 a**, **c—e**) unter Zusatz von Triäthylamin zu den entsprechenden ringgeschlossenen Produkten **2 a**, **c—e** um (indirekte Methode B).

Da in zwei Fällen beide Möglichkeiten erfolgreich zur Darstellung der Oxadiazole **2 a** und **2 e** angewendet wurden, ist hier noch einmal¹ eindeutig der Zusammenhang zwischen den Esteracylhydrazonen und dieser Oxadiazolsynthese⁵ erbracht.

Wir weisen auf diese Tatsache hin, weil in einer Arbeit von Browne und Polya⁸, in der die Darstellung von 1.3.4-Oxadiazolen aus β -Arylaminoimid-säureester-hydrochloriden beschrieben ist, die Bildung von Esterhydrazonen nicht beobachtet wurde. Bei zwei der dort beschriebenen Produkte könnte es sich aber um solche gehandelt haben. Sie werden von den Autoren als Oxadiazole „mit Äthanol“ formuliert. Es ist uns allerdings nicht gelungen, bei der Umsetzung von β -(*p*-Chloranilino)-propionimid-säureäthylester-dihydrochlorid mit Benzoylhydrazin das von den Autoren beschriebene Produkt vom Schmp. 104° zu erhalten. Es entstand dabei ausschließlich das 2-[β -(*p*-Chloranilino)-äthyl]-5-phenyl-1.3.4-oxadiazol, Schmp. 167°, das sich durch Behandlung mit Äthanol nicht in die erwähnte „äthanolhaltige“ Form umwandeln ließ.

Die mit Formhydrazid bzw. erstmalig mit anderen aliphatischen Säurehydraziden erhaltenen Esteracylhydrazone zeigten unter den beschriebenen Bedingungen keine Neigung, einen Ringschluß zu den entsprechenden Oxadiazolen einzugehen.

⁵ M. Weidinger und J. Kranz, Chem. Ber. **96**, 1049 (1963).

⁶ P. Westermann, Dissertation, Humboldt-Univ. Berlin 1965, S. 30.

⁷ R. Kraft, H. Paul und G. Hilgetag, Chem. Ber. **101**, 2028 (1968).

⁸ E. J. Browne und J. B. Polya, J. heterocycl. Chem. **3**, 523 (1966).

Tabelle 1. Acylaminosäureester-acylhydrazone **1b–k, m–p**

Nr.	Esteracylhydrazon	Schmp., °C	Ausb., % d. Th.	Summen- formel	C	H	N
1b	N α -p-Tosylglycin-äthylester-benzoyl- hydrazon	124—125/173	62	C ₁₈ H ₂₁ N ₃ O ₄ S	Ber. 57.58 Gef. 57.72	5.64 5.83	11.19 11.05
1c	N α -p-Tosylglycin-äthylester-p-nitro- benzoylhydrazon	140—142	56	C ₁₈ H ₂₀ N ₄ O ₆ S	Ber. 51.42 Gef. 51.20	4.80 4.75	13.33 13.33
1d	N α -p-Tosylglycin-äthylester-m-chlor- benzoylhydrazon	139	48	C ₁₈ H ₂₀ ClN ₃ O ₄ S	Ber. 52.76 Gef. 53.37	4.92 5.30	10.25 10.41
1e	N β -p-Tosylaminopropionsäure-äthyl- ester-isonicotinoyl-hydrazon	154—156/165	67	C ₁₈ H ₂₂ N ₄ O ₄ S	Ber. 52.76 Gef. 55.36	4.92 5.68	7.82 (S) 14.35
1f	N β -p-Tosylaminopropionsäure-äthylester- benzoylhydrazon	156.5—158.5	67	C ₁₉ H ₂₃ N ₃ O ₄ S	Ber. 55.36 Gef. 55.63	5.75 5.75	14.76 14.76
1g	N β -p-Tosylaminopropionsäure-äthylester- p-nitrobenzoyl-hydrazon	174.5—176	72	C ₁₉ H ₂₂ N ₄ O ₆ S	Ber. 58.58 Gef. 59.00	5.95 5.95	10.79 10.46
1h	N β -p-Tosylaminopropionsäure-äthylester- p-chlorbenzoyl-hydrazon	150—151 (B.)	51	C ₁₉ H ₂₂ ClN ₃ O ₄ S	Ber. 52.52 Gef. 52.43	5.10 5.27	12.89 13.22
1i	N β -Phthaloylaminopropionsäureäthyl- ester-p-chlorbenzoyl-hydrazon	136/182—184	61	C ₂₀ H ₁₈ ClN ₃ O ₄	Ber. 53.83 Gef. 54.07	5.23 5.49	9.91 10.16
1j	N β -Phthaloylaminopropionsäureäthyl- ester-p-dimethylaminobenzoyl-hydrazon	165—167/189	78	C ₂₂ H ₂₄ N ₄ O ₄	Ber. 60.08 Gef. 59.98	4.54 4.47	10.52 10.43
1k	N β -Phthaloylaminopropionsäureäthyl- ester-p-methoxybenzoyl-hydrazon	142—144/201	78	C ₂₁ H ₂₁ N ₃ O ₅	Ber. 64.68 Gef. 65.19	5.92 5.80	13.72 13.89
1m	N α -Phthaloylglycinäthylesteracetyl- hydrazon	179—181 (B.)	66	C ₁₄ H ₁₅ N ₃ O ₄	Ber. 63.79 Gef. 63.72	5.36 5.21	10.63 10.78
1n	N α -Phthaloylglycinäthylesterphenacetyl- hydrazon	174—176 (B.)	65	C ₂₀ H ₁₉ N ₃ O ₄	Ber. 58.12 Gef. 58.50	5.22 4.97	14.53 14.79
1o	N β -Phthaloylaminopropionsäureäthyl- ester-acetylhydrazon	140—142 (B.)	70	C ₁₅ H ₁₇ N ₃ O ₄	Ber. 65.74 Gef. 65.79	5.24 5.48	11.50 11.45
1p	N β -Phthaloylaminopropionsäureäthyl- ester-phenacetylhydrazon	139—140.5 (B.)	72	C ₂₁ H ₂₁ N ₃ O ₄	Ber. 59.43 Gef. 59.32	5.63 5.10	13.87 13.77
					Ber. 66.48 Gef. 66.39	5.58 6.04	11.08 11.04

Tabelle 2. 1.3.4-Oxadiazole 2b—k

Nr.	Oxadiazole	Schmp., ° C	Ausb., % d. Th.	Me- thode	Summen- formel	C	H	N	S
2b	2-p-Tosylaminomethyl-5-phenyl-1.3.4-oxadiazol	175—176	22		C ₁₆ H ₁₅ N ₃ O ₃ S	Ber. 58.34 Gef. 58.13	4.59 4.78	12.76 12.60	
2c	2-p-Tosylaminomethyl-5-p-nitrophenyl-1.3.4-oxadiazol	191	70	B	C ₁₆ H ₁₄ N ₄ O ₅ S	Ber. 51.32 Gef. 50.95	3.77 3.87	14.96 14.77	8.56 8.42
2d	2-p-Tosylaminomethyl-5-m-chlorphenyl-1.3.4-oxadiazol	147	54	B	C ₁₆ H ₁₄ ClN ₃ O ₃ S	Ber. 52.82 Gef. 52.53	3.88 4.38	11.56 11.52	8.82 8.90
2e	2-p-Tosylaminoäthyl-5-γ-pyridyl-1.3.4-oxadiazol	165—166	46 87	A B	C ₁₆ H ₁₆ N ₄ O ₃ S	Ber. 55.84 Gef. 55.77	4.68 4.76		9.30 9.73
2f	2-p-Tosylaminoäthyl-5-phenyl-1.3.4-oxadiazol	159 (B.)	28	A	C ₁₇ H ₁₇ N ₃ O ₃ S	Ber. 59.45 Gef. 59.12	4.99 4.90	12.24 12.19	
2g	2-p-Tosylaminoäthyl-5-p-nitrophenyl-1.3.4-oxadiazol	157.5 (B.)	62	A	C ₁₇ H ₁₆ N ₄ O ₅ S	Ber. 52.57 Gef. 52.43	4.16 4.03		8.25 7.86
2h	2-p-Tosylaminoäthyl-5-p-chlorphenyl-1.3.4-oxadiazol	133—134 (B.)	27	A	C ₁₇ H ₁₆ ClN ₃ O ₃ S	Ber. 54.03 Gef. 53.99	4.27 4.26		8.48 8.50
2i	2-Phthaloylaminoäthyl-5-p-chlorphenyl-1.3.4-oxadiazol	182—184	40	A	C ₁₈ H ₁₂ ClN ₃ O ₃	Ber. 61.10 Gef. 61.17	3.42 3.66	11.88 11.64	
2j	2-Phthaloylaminoäthyl-5-p-dimethylaminophenyl-1.3.4-oxadiazol	188—189 (B.)	52	A	C ₂₀ H ₁₃ N ₄ O ₃	Ber. 66.27 Gef. 66.85	5.01 4.72	15.46 15.77	
2k	2-Phthaloylaminoäthyl-5-p-methoxyphenyl-1.3.4-oxadiazol	200—201 (B.)	49	A	C ₁₉ H ₁₅ N ₃ O ₄	Ber. 65.31 Gef. 65.21	4.33 3.98	12.03 11.90	

Experimenteller Teil

Die Schmelzpunkte wurden in H_2SO_4 im Apparat nach *Thiele* gemessen und sind nicht korr.; sämtliche mit (B.) gekennzeichneten Schmelzpunkte wurden mit dem Heizmikroskop nach *Boëtius* bestimmt.

Acylaminosäureester-acylhydrazone

1 a⁷, 1 b—k. 0.004 Mol des entsprechenden aromatischen Säurehydrazids werden in 30 cm³ (**1 b** und **1 c** in 50 cm³) absol. Äthanol gelöst bzw. suspendiert und bei 0° (**1 g** und **1 k** bei 20°) unter Rühren portionsweise mit der ber. Menge des jeweiligen Imidsäureester-hydrochlorids versetzt. Nach 8 Stdn. Aufbewahrung bei 0° scheiden sich **1 b** und **1 c** nach Kühlung auf — 10° ab, während **1 d—g** nach schonendem Einengen der Lösung im Vak. auf die Hälfte bis ein Drittel nach Anreiben ausfallen. Bei **1 e**, **1 f** und **1 h** muß gegebenenfalls vorher von einem NH_4Cl -Niederschlag abgetrennt werden. **1 i—k** können etwa 45 Min. nach Zugabe der Imidsäureestersalze direkt abgesaugt werden.

Bis auf die gelben Verbindungen **1 c**, **1 g** und **1 j** sind die Substanzen farblos; sie werden aus Äthanol (**1 b**, **1 d—k**) bzw. Methanol (**1 c**) umkristallisiert.

1 m—p. Man löst 0.004 Mol des aliphatischen Säurehydrazids bei 0° in 30 cm³ absol. Äthanol (bei **1 n** in 50 cm³ Äthanol/Methanol bei 20°) und gibt die ber. Menge des entsprechenden Imidsäureestersalzes unter Rühren hinzu. Ohne daß klare Lösung eintritt, fällt nach 15 bis 30 Min. das farblose Rohprodukt aus, das zwei bis drei Stdn. nachgerührt wird. **1 m—p** werden aus Äthanol umkristallisiert.

N α -p-Tosylglycinäthylester-formylhydrazon (1 l)

Die klare Lösung von 12 g N α -p-Tosylaminoacetimid säure-äthylester-hydrochlorid⁶ und 3 g Formhydrazid in 360 cm³ absol. Äthanol wird 5 Stdn. bei 5—10° gerührt und anschließend 24 Stdn. bei — 10° aufbewahrt. Beim Einengen im Vak. auf etwa 50 cm³ scheidet sich NH_4Cl ab, das abgesaugt wird. Bei — 10° fällt aus dem Filtrat ein Gemisch aus **1 l** und NH_4Cl an, das mit sied. Benzol extrahiert wird. Aus dem Extrakt gewinnt man 5.7 g **1 l** als farbloses Kristallpulver, das aus Benzol nach Trocknen im Vak. über Paraffin bei 115—116° schmilzt und im Vakuumexsiccator einige Wochen haltbar ist; Ausb. 46%.

$\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$. Ber. C 48.15, H 5.73, N 14.04, S 10.71.
Gef. C 48.04, H 5.72, N 14.09, S 10.80.

1.3.4-Oxadiazole

Methode A: **2 a⁷, 2 e—k.** 0.002 Mol der entsprechenden Imidsäureester-hydrochloride werden in 30 cm³ absol. Äthanol (**2 e** in 15 cm³) 3—4 Stdn. unter Zusatz der ber. Menge Säurehydrazid erhitzt. **2 g—k** können nach dem Abkühlen und längerem Stehen direkt aus dem Filtrat erhalten werden, während **2 e** bei — 10° kristallisiert. **2 f** wurde nach dem Abdampfen des Lösungsmittels im Vak. und Extraktion des NH_4Cl -haltigen Rückstandes mit sied. absol. Äthanol aus dem Filtrat gewonnen. **2 g** und **2 j** sind gelb, alle übrigen so erhaltenen Oxadiazole farblos; sie können aus Äthanol umkristallisiert werden. (**2 b** wurde nur aus der Mutterlauge der Darstellung von **1 b** isoliert.)

Methode **B**: **2 a**⁷, **2 c**—**e**. Man erhitzt **1 c**—**e** bzw. **1 a** in 3 cm³ absol. Äthanol mit überschüss. Triäthylamin einige Zeit unter Rückfluß und isoliert die abgeschiedenen Oxadiazole, die aus Äthanol umgelöst werden. **2 c** bildet aus Methanol hellbraune Blättchen.

*2-[β -(*p*-Chloranilino)-äthyl]-5-phenyl-1.3.4-oxadiazol*

0.55 g Benzhydrazid wurden in 20 cm³ absol. Methanol gelöst und unter Rühren bei 0° portionsweise mit 1.2 g β -(*p*-Chlorphenylamino)-propionimidsäureäthylester-dihydrochlorid versetzt und 30 Min. gerührt. Nach Stehen bei 20° lassen sich 720 mg Gemisch aus Oxadiazol und NH₄Cl abtrennen. Nach Waschen mit Wasser verbleiben 480 mg Oxadiazol; aus dem methanol. Filtrat lassen sich nach dem Eindunsten weitere 210 mg gewinnen; Rohausb. 690 mg (58%); aus Benzol oder wäßr. Äthanol farblose Blättchen, Schmp. 166—167°.

C₁₆H₁₄ClN₃O. Ber. C 64.10, H 4.70, N 14.02, Cl 11.83.

Gef. C 64.02, H 4.95, N 14.37, Cl 11.95.

Die Ausb. beträgt nach der Originalvorschrift von Browne und Polya⁸ 40%.