

Kurze Mitteilungen

Maximalumfang: 6 Schreibmaschinenseiten (alles inbegriffen). Bis zum 10. des Monats bei der Redaktion eingehende Manuskripte können günstigenfalls am 15. des folgenden Monats veröffentlicht werden.

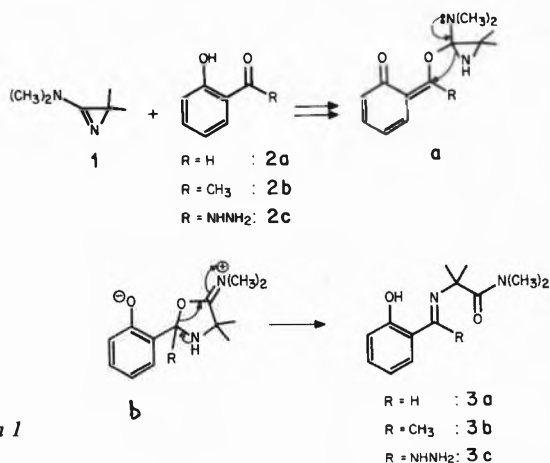
Reaktionen von 3-Dimethylamino-2,2-dimethyl-2H-azirin mit aromatischen Carbonsäurehydraziden *

Stanislav Chaloupka und Heinz Heimgartner **
Organisch-chemisches Institut der Universität Zürich

Abstract

Reaction of 3-dimethylamino-2,2-dimethyl-2H-azirine (**1**) with salicylic acid hydrazide (**2c**) in acetonitrile at room temperature gives the amidrazon **3c** as a primary product in 78% yield. Cyclization of **3c** in methanol leads to the 1,2,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-6-one **4**, whereas the cyclization in DMSO gives a mixture of **4** and the 5-dimethylamino-2,4-dihydro-1,2,4-triazine **5**. Benzoic acid hydrazides of type **6** react with **1** in acetonitrile at 80°C to give the 1,3,4-oxadiazoles of type **7** in good yield.

Vor kurzem berichteten wir über Reaktionen des 3-Dimethylamino-2,2-dimethyl-2H-azirins (**1**) mit Salicylaldehyd (**2a**) und 2-Hydroxy-acetophenon (**2b**) [1]. Bei diesen Umsetzungen werden in Analogie zu den Reaktionen von **1** mit enolisierbaren 1,3-Dicarbonylverbindungen (vgl. [2, 3]) Imine vom Typ **3** gebildet (Schema 1). Wir stellten uns nun die Frage, ob dieser Reaktionstyp auf weitere Salicylderivate ausgedehnt werden kann [4].



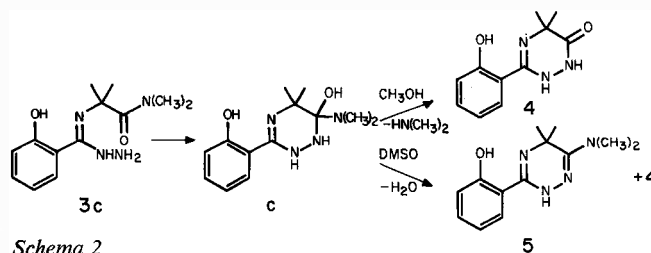
Schema 1

* Eingegangen am 3. August 1978

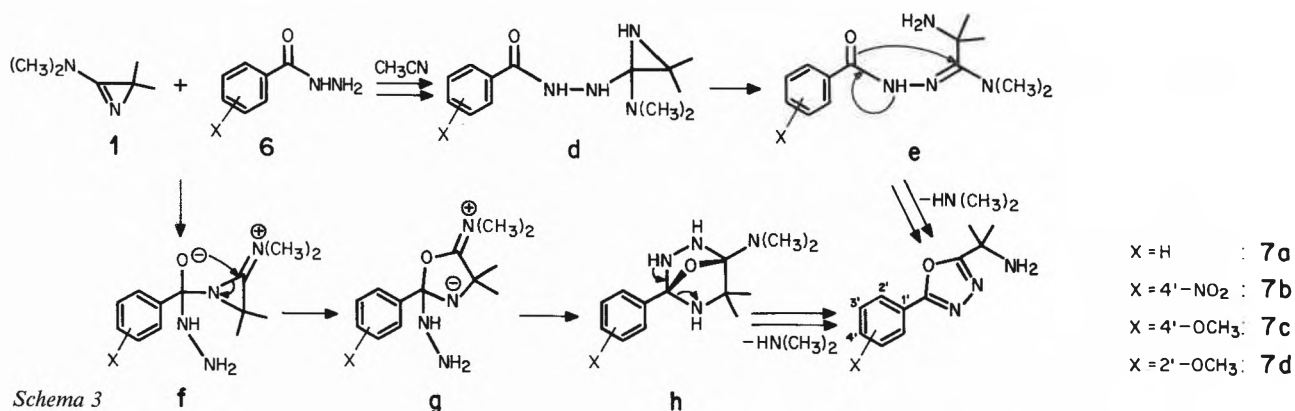
** Korrespondenzadresse: Dr. H. Heimgartner, Organisch-chemisches Institut der Universität Zürich-Irchel, Winterthurerstrasse 190, CH-8057 Zürich

Die Umsetzung von **1** und Salicylsäurehydrazid (**2c**) in Acetonitril bei Raumtemperatur ergab nach 5 Std. in 78% Ausbeute das Amidrazon **3c** vom Smp. 135,5 bis 136,5°C (Schema 1) [5]. Seine Bildung kann in Analogie zu den früher beschriebenen Reaktionen [1–3] über die Zwischenprodukte **a** und **b** erklärt werden. Die Struktur des in Lösung wenig stabilen **3c** folgt aus den Elementaranalysen [6], dem IR-Spektrum (KBr; 1640 (disubst. Amid), 1597 und 1487 cm⁻¹ (C=N, Aromat), dem ¹H-NMR-Spektrum (CD₃OD) [7] mit einem Multiplett von 8,2–6,5 ppm (4 arom. H) und zwei Singulettten bei 3,00 und 1,67 ppm für die (CH₃)₂N- bzw. (CH₃)₂C-Gruppe sowie aus den noch zu besprechenden Cyclisierungsreaktionen. Die Reaktion von **1** und **2c** in Benzol bei 80°C liefert nur noch geringe Mengen von **3c** neben den Hauptprodukten **4** und **5** (Schema 2), bei welchen es sich um Folgeprodukte von **3c** handelt.

Das Amidrazon **3c** cyclisiert in methanolischer Lösung bei 50°C unter Abspaltung von Dimethylamin quantitativ zum 1,2,5,6-Tetrahydro-1,2,4-triazin-6-on **4** [8]. Diese Cyclisierung kann im ¹H-NMR-Spektrum an der Intensitätsabnahme des (CH₃)₂N-Signals von **3c** bei 3,00 ppm verfolgt werden. Die Halbwertszeit dieses Ringschlusses bei 30°C beträgt 45 Min. Bei der Cyclisierung von **3c** in Dimethylsulfoxid (DMSO) bei 50°C wird ein Gemisch der beiden Produkte **4** und **5** [9] gebildet (36 bzw. 62% Ausbeute).



Schema 2



Schema 3

Der in Schema 1 vorgeschlagene Reaktionsmechanismus über eine primäre Protonierung des Aminoazirins **1** durch Salicylsäurehydrazid (**2c**) und nucleophilen Angriff des nichtphenolischen O-Atoms am Amidinium-C-Atom unter Ausbildung von **a** wird durch den Befund gestützt, wonach 2-Methoxy-benzoesäurehydrazid (**6**, X = 2-OCH₃) in Acetonitril bei 40°C keine Reaktion mit **1** eingeht. Bei 80°C wurde dagegen überraschenderweise das 1,3,4-Oxadiazol-Derivat **7d** (Schema 3) als farbloses Öl in 65% Ausbeute gebildet [10]. Die dazu analogen Produkte **7a-7c** resultieren aus den Umsetzungen von **1** mit den entsprechenden Benzoesäurehydraziden, wobei sich die relativen Geschwindigkeiten der Bildung von **7c**, **7a** und **7b** bei 80°C wie 0,7 : 1 : 7 verhalten. Die Struktur der Produkte vom Typ **7** folgt aus den spektralen Daten [11] sowie denjenigen ihrer N-Acetylderivate [12].

Zwei mögliche Mechanismen für die Bildung der 1,3,4-Oxadiazole **7** sind in Schema 3 skizziert. Im ersten Fall müsste **1** durch das Hydrazid **6** – wie bei den Umsetzungen mit Phthal- und Maleinhydrazid [13] – protoniert werden. Nucleophiler Angriff von N(2) des Hydrazids würde zu **d** und via **e** zum Produkt führen. Die Protonierung scheint aber aufgrund des pK_a-Wertes für Benzoesäurehydrazid von etwa 11 (vgl. [14]; vgl. dazu pK_a (Phthalhydrazid) = 5,95 [15]) wenig wahrscheinlich. Auch der für die Cyclisierung **e** → **7** erforderliche nucleophile Angriff des O-Atoms am Amidin-C-Atom in **e** ist wenig attraktiv. Als Alternative bietet sich ein nucleophiler Angriff des Azirinstickstoff-Atoms (vgl. [1, 16, 17]) an der Hydrazidgruppe von **6** zum Zwischenprodukt **f** an, welches sich via **g** → **h** zu **7** umlagern könnte. Über Untersuchungen zum Mechanismus der Bildung der 1,3,4-Oxadiazole vom Typ **7** soll später berichtet werden.

Wir danken Herrn Dr. B. P. Chandrasekhar für Vorversuche, unseren analytischen Abteilungen für Analysen und Spektren und dem Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung für die Unterstützung der vorliegenden Arbeit.

Literatur und Anmerkungen

1 B. P. Chandrasekhar, H. Heimgartner und H. Schmid: *Helv.* 60 (1977) 2270.

- 2 B. P. Chandrasekhar, U. Schmid, R. Schmid, H. Heimgartner und H. Schmid: *Helv.* 58 (1975) 1191.
- 3 P. Vittorelli, H. Heimgartner, H. Schmid, P. Hoet und L. Ghosez: *Tetrahedron* 30 (1974) 3737.
- 4 Teilweise vorgetragen an der Herbstversammlung der Schweizerischen Chemischen Gesellschaft am 7.10.1977 in Bern.
- 5 Aus der Mutterlauge wurden neben **3c** noch 15% des Triazinderivates **4** (Schema 2) isoliert.
- 6 Alle erwähnten Verbindungen wiesen korrekte C,H,N-Analysen auf (± 0,3%).
- 7 Angabe der chemischen Verschiebungen in ppm bezogen auf internes TMS (= 0 ppm); s = Singulett, d = Dublett, qa = Quartett und m = Multiplett.
- 8 **4**: Smp. 78,7–79,8°C (Methylenchlorid/Pentan/Äther); IR (CHCl₃): 1635 (Hydrazid), 1602, 1545 und 1498 cm⁻¹ (C=N, Aromat); ¹H-NMR (CDCl₃): 7,85–6,75 (m, 4 arom. H), 1,66 (s, (CH₃)₂C); MS: 219 (M⁺), 204 (M⁺-CH₃), 162 (M⁺-(CH₃)₂C=NH), 58 (Basispik).
- 9 **5**: Smp. 189–190°C (Methylenchlorid/Pentan/Äther); IR (CHCl₃): 1635, 1602 und 1515 cm⁻¹ (C=N, Aromat); ¹H-NMR (CDCl₃): 7,55–6,55 (m, 4 arom. H), 2,86 (s, (CH₃)₂N), 1,50 (s, (CH₃)₂C); MS: 246 (M⁺), 231 (M⁺-CH₃, Basispik), 161 (M⁺-CH₃-(CH₃)₂CNCN), 120 (HOC₆H₄CNH⁺).
- 10 Ähnliche Ergebnisse erhielt unabhängig von uns Herr Dr. Link, Hoffmann-La Roche & Co. AG, Basel.
- 11 **7a**: Smp. 74–75°C (Methylenchlorid/Pentan/Äther); IR (KBr): 3360 (NH), 1613, 1598 und 1486 (Aromat), intensive Banden bei 1560, 1540, 1452, 1382 und 1360 cm⁻¹; ¹H-NMR (CDCl₃): 8,25–7,9 (m, 2 arom. H), 7,65–7,3 (m, 3 arom. H), 1,98 (s, NH₂, mit D₂O austauschbar), 1,68 (s, (CH₃)₂C); ¹³C-NMR (CDCl₃): 172,5 und 164,5 (2s, C(2) und C(5)), 131,4 (d, C(4')), 128,8 und 126,7 (2d, (C(2')), C(3')), C(5') und C(6')), 49,5 (s, (CH₃)₂C), 28,9 (qa, (CH₃)₂C); MS: 203 (M⁺), 188 (M⁺-CH₃), 147 (C₈H₇N₂O⁺, M⁺-CH₃-CH₃CN), 105 (C₇H₅O⁺), 103 (C₇H₅N⁺), 77 (C₆H₅⁺).
- 12 5-(1-Acetamido-1-methyl-äthyl)-2-phenyl-1,3,4-oxadiazol: Smp. 151,4–152,8°C (Methylenchlorid/Pentan/Äther); IR (KBr): 3290 (NH), 1678 (Amid I), 1615, 1594 und 1488 (Aromat), 1532 (Amid II); ¹H-NMR (CDCl₃): 8,25–7,85 (m, 2 arom. H), 7,65–7,3 (m, 3 arom. H), 6,96 (breites s, NH, mit D₂O austauschbar), 2,01 (s, CH₃CO), 1,85 (s, (CH₃)₂C); MS: 245 (M⁺), 202 (M⁺-COCH₃), 188 (M⁺-C₃H₅O, Basispik), 186 (M⁺-CH₃CONH₂), 160, 147 (C₈H₇N₂O⁺), 105 (C₇H₅O⁺), 77 (C₆H₅⁺).
- 13 H. Link, K. Bernauer, S. Chaloupka, H. Heimgartner und H. Schmid: *Helv.* 61 (1978) im Druck.
- 14 A. Alber: *Experientia* 9 (1953) 370.
- 15 G. Rosseels: *Bull. Soc. chim. Belges* 74 (1965) 91.
- 16 E. Schaumann, E. Kausch und W. Walter: *Chem. Ber.* 108 (1975) 2500.
- 17 U. Widmer, H. Heimgartner und H. Schmid: *Helv.* 61 (1978) 815.