

# O MECHANIZMIE REAKCJI HYDRAZyny Z ESTRAMI KWASÓW CYNAMONOWYCH. II

Jadwiga DELES i Wanda POLACZKOWA

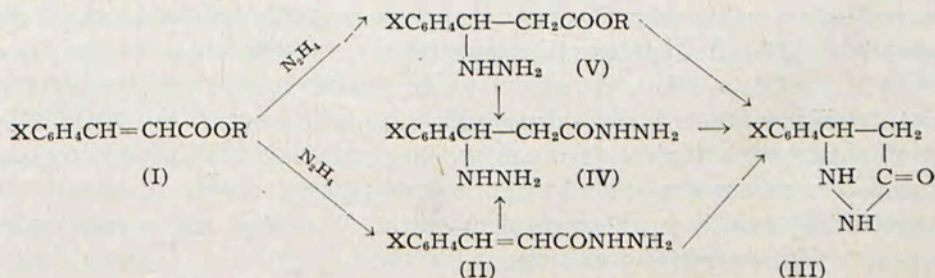
Katedra Chemii Organicznej Politechniki, Warszawa

Stwierdzono, że pirazolidony otrzymane w reakcjach pochodnych cynamonianu metylu (*m*-Br, *p*-Br, *m*-NO<sub>2</sub> i *p*-OCH<sub>3</sub>) z hydrazyną ulegają pod działaniem nadmiaru hydrazyny decyklizacji na odpowiednie hydrazydy β-hydrazynokwasów. Sformułowano mechanizm reakcji hydrazyny z estrami kwasów cynamonowych.

Показано, что пиразолидоны, полученные реакцией производных метилового эфира коричной кислоты (*m*-Br, *n*-Br, *m*-NO<sub>2</sub> и *n*-OCH<sub>3</sub>) с гидразином, подвергаются дециклизации под влиянием избытка гидразина, образуя соответствующие гидразиды β-гидразинкислот. На основании результатов, полученных в настоящей и предыдущих работах <sup>1)</sup>, предложен механизм реакции гидразина с эфирами коричных кислот.

It was found that pyrazolidones obtained in the reactions of methyl cinnamate derivatives (*m*- and *p*-Br, *m*-NO<sub>2</sub> and *p*-OCH<sub>3</sub>) with hydrazine in presence of excess of hydrazine undergo decyclisation and form corresponding β-hydrazinoacids hydrazides. The mechanism of the reaction of hydrazine with cinnamic esters is now proposed.

W reakcji hydrazyny z podstawionymi w pierścieniu pochodnymi cynamonianu metylu (*m*-Br, *p*-Br, *m*-NO<sub>2</sub>, *p*-NO<sub>2</sub> oraz *p*-OCH<sub>3</sub>) otrzymano poprzednio <sup>1,2)</sup> hydrazydy (II), hydrazydy β-hydrazynokwasów (IV) i pirazolidony (III). Wskazywało to na różne możliwości przebiegu tej reakcji, zilustrowane schematem:



X = *m*-Br, *p*-Br, *m*-NO<sub>2</sub>, *p*-NO<sub>2</sub> i *p*-OCH<sub>3</sub>

Schemat 1



Jedną z możliwości jest tworzenie się najpierw hydrazynu (II), który następnie może przyłączyć cząsteczkę hydrazyny dając związek (IV), lub cyklizować się na związek (III). W takim przypadku zachodziłaby najpierw reakcja podstawienia przy karbonylowym atomie węgla, a potem reakcja przyłączenia do podwójnego wiązania. Możliwe jest również, że równolegle z reakcją podstawienia ( $I \rightarrow II$ ) zachodzi reakcja przyłączenia z utworzeniem  $\beta$ -hydrazynoestru (V), który z kolei ulega podstawieniu dając związek (IV) lub cyklizacji (podstawienie wewnątrzcząsteczkowe) na związek (III). Również jest prawdopodobne tworzenie się pirazolidonu (III) ze związku (IV).

Rozstrzygnięcie między tymi możliwościami i tym samym ustalenie mechanizmu tworzenia się pirazolidonów i hydrazynów  $\beta$ -hydrozynokwasów wydawało się interesujące ze względu na to, że reakcje estrów  $\alpha,\beta$ -nie-nasyconych prowadzące do syntezy związków cyklicznych nie były dotychczas badane z tego punktu widzenia.

Pewnych przesłanek na temat mechanizmu reakcji dostarczyły doświadczenia z *p*-bromocynamoniamem metylu<sup>1)</sup>. Doświadczenia te łącznie z prowadzonymi następnie reakcjami z innymi pochodnymi cynamonianu metylu<sup>2)</sup> oraz z wynikami niniejszej pracy pozwoliły ustalić kolejność przemian prowadzących do pirazolidonów i hydrazynów  $\beta$ -hydrazynokwasów.

Wyeliminowano możliwość tworzenia się związku (III) i (IV) z hydrazynu (II), gdyż — jak stwierdzono poprzednio<sup>1)</sup> — hydrazyn (II) (*p*-Br) nie ulega cyklizacji na pirazolidon (III) i nie daje związku (IV) pod działaniem hydrazyny w warunkach, w jakich związki (III) i (IV) powstają z estru. Negatywny wynik próby przyłączenia hydrazyny do hydrazynu *m*-nitrocynamonowego (po 15 min. ogrzewania w roztworze metanolemowym tak jak w doświadczeniach z estrami) świadczy również o tym, że związek (II) nie pośredniczy w powstawaniu związku (IV).

Można zatem przyjąć, że w powstawaniu pirazolidonu i hydrazynu  $\beta$ -hydrazynokwasu pośredniczy  $\beta$ -hydrazynoester (V), jak sugerują Godtfredsen i Vangedal<sup>3)</sup> oraz Phillips i Mentha<sup>4)</sup> na podstawie znikomego materiału doświadczalnego.

Z kolei nasunęło się pytanie: czy obydwa związki (III) i (IV) powstają bezpośrednio ze związku (V), czy też wobec zaobserwowanej<sup>1,2)</sup> skłonności związków (IV) do cyklizacji, pirazolidony tworzą się wskutek przemian  $V \rightarrow IV \rightarrow III$ . Odpowiedzi na to pytanie dostarczyły wyniki reakcji cynamonianów (poprzednio *p*-Br<sup>1)</sup> i obecnie *m*-NO<sub>2</sub> i *p*-OCH<sub>3</sub>) ze stechiometryczną ilością hydrazyny. Reakcji tych nie prowadzono do końca, lecz przerwano je po 15 min. ogrzewania w nadziei, że szybkie rozdzielanie obecnych w mieszaninie związków pozwoli na wyodrębnienie pierwotnych produktów reakcji.

Po oddzieleniu z mieszaniny reakcyjnej nieprzereagowanego estru pozostałość przerabiano w dwojaki sposób: albo rozcieńczano ją wodą (po-



przednio  $p\text{-Br}^{1)}$  i obecnie  $m\text{-NO}_2$ ; tablica), albo zagęszczano pod zmniejszonym ciśnieniem ( $m\text{-NO}_2$ ,  $p\text{-OCH}_3$ ). W pierwszym przypadku otrzymano hydrazyd (II) i pirazolidon, w drugim — hydrazyd (II) i hydrazyd  $\beta$ -hydrazynokwasu (IV) (w żadnej z tych reakcji nie wyodrębniono  $\beta$ -hydrazynoestru (V), czego nie można uważać za dowód, że związek ten nie tworzy się w reakcji, gdyż może być on tak reaktywny, że jego preparatywne wyodrębnienie jest możliwe). Wydzielenie się pirazolidonu natychmiast po dodaniu wody (w pierwszym przypadku) wskazywało, że związek ten nie jest produktem powolnej cyklizacji hydrazynu  $\beta$ -hydrazynokwasu (por. reakcje I A b, B b, C c, D c<sup>2)</sup>), a zatem, że w tworzeniu się pirazolidonu pośredniczy  $\beta$ -hydrazynoester (V). Nieoczekiwane wyodrębnienie hydrazynu  $\beta$ -hydrazynokwasu (w drugim przypadku) nasunęło przypuszczenie, że związek ten powstał przez otwarcie pierścienia pirazolidonowego pod działaniem coraz bardziej stężonego, w miarę zagęszczania, roztworu hydrazyny obecnej w roztworze na skutek niedoprowadzenia reakcji do końca.

Tablica

Reakcje w roztworze metanolowym ze stechiometryczną ilością hydrazyny

Podstawnik	% zregenerowanego estru	% hydrazynu II	% hydrazynu hydrazynokwasu IV	% pirazolidonu III	Sposób wyodrębnienia produktów
$p\text{-Br}^{1)}$	46,6	8,8	—	23,0	rozcieńczenie wodą
$m\text{-NO}_2$	50,2	4,8	—	25,1	„ „
$m\text{-NO}_2$	44,5	4,8	23,3	—	zagęszczenie
$p\text{-OCH}_3$	68,7	8,5	12,0	1,0	„

Wyniki reakcji z nadmiarem hydrazyny, w których po zagęszczeniu mieszaniny poreakcyjnej do sucha otrzymano wyłącznie hydrazyny  $\beta$ -hydrazynokwasów (prócz hydrazyn II), a nie ich mieszaninę z pirazolidonami<sup>2)</sup>, wskazywały również na możliwość przemiany III  $\rightarrow$  IV, gdyż trudno sobie wyobrazić aby nietrwały hydrazynoester reagował tylko w kierunku b, a nie jednocześnie w kierunku a i b (schemat 2), nawet wobec nadmiaru hydrazyny w środowisku reakcji.

Gdy mieszaninę uzyskaną w reakcji cynamonianu ( $p\text{-Br}$ ) z nadmiarem hydrazyny acetylowano bez poprzedniego jej zagęszczania, wyodrębniono pochodne acetylowe wszystkich trzech związków: hydrazynu (II), hydrazynu  $\beta$ -hydrazynokwasu (IV) i pirazolidonu (III). W porównaniu z poprzednimi wynikami reakcji z nadmiarem hydrazyny potwierdziło to przypuszczenie o stopniowym otwieraniu się pierścienia pirazolidonowego, które dobiega do końca wtedy, gdy sprzyjają temu warunki reakcji (wzrost stężenia hydrazyny w miarę zagęszczania roztworu).

Bezspornym dowodem otwierania się pierścienia pirazolidonowego pod działaniem hydrazyny były wyniki reakcji, w których przez ogrzewanie

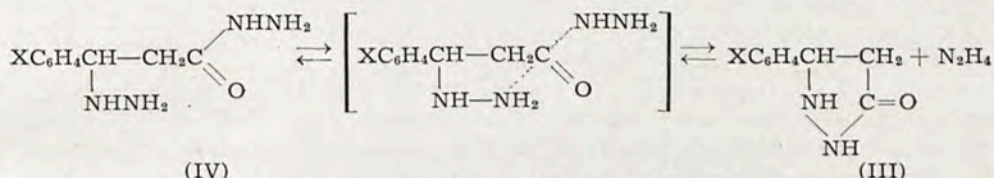






4. Tworzenie się pirazolidonu z hydrazynu  $\beta$ -hydrazynokwasu nie zachodzi w warunkach reakcji, lecz podczas przerobu mieszaniny produktów reakcji<sup>2)</sup>.

Można przypuszczać, że w reakcji otwarcia pierścienia pirazolidonowego tworzy się analogiczny kompleks przejściowy, jak w reakcji cyklizacji hydrazynu hydrazynokwasu:



Ustalenie się równowagi na korzyść (III) lub (IV) zależy od stężenia hydrazyny w roztworze. W czasie krystalizacji hydrazynu  $\beta$ -hydrazynokwasu, zwłaszcza kilkakrotnej, stężenie hydrazyny w roztworze jest coraz mniejsze, co w efekcie prowadzi do przemiany (IV) w (III), (przemiana ta zachodzi z różną łatwością w zależności od podstawnika w pierścieniu, co zostanie omówione w następnej publikacji). Przy dużym stężeniu hydrazyny np. podczas zagęszczania roztworu po reakcji, następuje przemiana (III) w (IV).

Otwieranie się pierścienia pirazolidonowego w środowisku zasadowym stwierdził Prentice<sup>5)</sup> na przykładzie 2-fenyl-5-metylopirazolidonu-3, przechodzącego podczas ogrzewania z roztworem wodorotlenku baru w sól kwasu  $\beta$ -(fenylohydrazyno)-masłowego. Kwas ten jest związkiem nietrwałym, cyklizującym się łatwo z powrotem na pirazolidon.

Znane są również przykłady otwierania się pierścieni innych związków N-cyklicznych pod działaniem hydrazyny. Tak np. Alberti<sup>6)</sup> działając nadmiarem hydrazyny na  $\beta$ -acetyloindol i 4-hydroksychinolinę otrzymał odpowiednio 4-(o-aminofenyl)-3-metylopirazol i 3-(o-aminofenyl)-pirazol. Tworzenie się tych związków autor wyjaśnia otwieraniem się pierścienia pirolowego lub pirydynowego i zamknięciem pierścienia pirazolowego. Fakty te pozostają w logicznym związku z wnioskiem wynikającym z naszych doświadczeń.

## CZEŚĆ DOŚWIADCZALNA \*

### I. Reakcje estrów kwasów cynamonowych ze stechiometryczną ilością hydrazyny

#### A. Reakcja z *m*-nitrocynamonianem metylu

a. 10,35 g (ok. 0,05 mola) estru, 1,6 g (ok. 0,05 mola) hydrazyny i 15 ml metanolu ogrzewano 15 min. do wrzenia (ester nie rozpuścił się całkowicie do końca ogrzewania). Mieszaninę oziębiono i odsączono 5,1 g wyjściowego estru o t.t. 120—123°. Przesącz rozcieńczono 50 ml zimnej wody; wydzielili się przy tym natychmiast osad

\* Dane dotyczące związków otrzymanych w niniejszej pracy (t.t. i wyniki analiz) podano poprzednio<sup>2)</sup>.



w ilości 2,6 g o t.t. 86—135° (A), z którego przez kilkakrotną krystalizację z metanolu i 30%owego etanolu wyodrębniono 1,5 g zanieczyszczonego 5-(*m*-nitrofenylo)-pirazolidonu-3 o t.t. 134—137° i 0,4 g zanieczyszczonego hydrazynu kwasu *m*-nitrocynamonowego o t.t. 191—194°. Roztwór po odsączeniu osadu A ekstrahowano eterem; z ekstraktu eterowego wyodrębniono tylko 0,1 g wyjściowego estru. Roztwór wodno-metanolowy po ekstrakcji eterem zagęszczono w temp. pokojowej i odsączono wydzielony przy tym osad (B) (1,5 g), z którego wyodrębniono 1,1 g pirazolidonu o t.t. 135—137° i 0,1 g zanieczyszczonego hydrazynu o t.t. 191—196°. Ogółem wyodrębniono 5,2 g (50,2%) wyjściowego estru, 2,6 g (25,1%) 5-(*m*-nitrofenylo)-pirazolidonu-3 i 0,5 g (4,8%) hydrazynu kwasu *m*-nitrocynamonowego.

b. Po 15 min. ogrzewania 5,18 g estru i 0,8 g hydrazyny w 7,5 ml metanolu mieszaninę oziębiono i odsączono (2,2 g) wyjściowego estru. Przesącz odparowano do sucha i pozostałość (3,3 g) acetylowano 7 ml bezwodnika octowego. Po rozdzielaniu pochodnych acetylowych za pomocą krystalizacji z etanolu i rozc. etanolu otrzymano 0,3 g N-acetylo-N'-(*m*-nitrocynamoilo)-hydrazyny o t.t. 258—260° i 1,9 g pochodnej dwuacetylowej hydrazynu kwasu β-hydrazyno-*m*-nitrohydrocynamonowego o t.t. 183—186°; prócz tego 0,1 g wyjściowego estru. Ogółem wyodrębniono 2,3 g (44,5%) wyjściowego estru, 1,41 g (23,3%) hydrazynu kwasu β-hydrazyno-*m*-nitrohydrocynamonowego i 0,25 g (4,8%) hydrazynu kwasu *m*-nitrocynamonowego.

### B. Reakcja z *p*-metoksyecynamonianem metylu

9,6 g (ok. 0,05 mola) estru, 1,6 g (ok. 0,05 mola) hydrazyny i 15 ml metanolu ogrzewano 15 min. do wrzenia i następnie mieszaninę zagęszczono w temp. pokojowej. Po godzinie odsączono i przemyto metanolem 6,5 g kryształów o t.t. 83,5—89°, a po następnej godzinie 0,2 g kryształów o t.t. 83,5—141°. Z obu osadów za pomocą ekstrakcji eterem wyodrębniono 6,6 g wyjściowego estru i 0,1 g zanieczyszczonego 5-(*p*-metoksyfenylo)-pirazolidonu-3 o t.t. 167—170°. Przesącz po obydwóch osadach zagęszczono do sucha i pozostałość acetylowano 8 ml bezwodnika octowego. W sposób opisany poprzednio<sup>2)</sup> (w reakcji I D a) wyodrębniono 1 g N-acetylo-N'-(*p*-metoksyecynamoilo)-hydrazyny o t.t. 199—203° i 1,75 g pochodnej trójacetylowej hydrazynu kwasu β-hydrazyno-*p*-metoksyhydrocynamonowego o t.t. 196—198° (brak depresji t.t. w mieszaninie z wzorcem<sup>2)</sup>). Ogółem wyodrębniono: 6,6 g (68,7%) wyjściowego estru, 0,1 g (1,0%) pirazolidonu, 0,82 g (8,5%) hydrazynu kwasu *p*-metoksyecynamonowego i 1,2 g (12,0%) hydrazynu β-hydrazynokwasu.

## II. Reakcja *p*-bromocynamonianu metylu z nadmiarem hydrazyny

2,4 g (ok. 0,01 mola) estru, 1 g (ok. 0,03 mola) hydrazyny i 5 ml metanolu ogrzewano 15 min. do wrzenia. Roztwór oziębiono i acetylowano 9 ml bezwodnika octowego. Po 2 godz. odsączono wydzielony osad (A) (1,7 g) o t.t. 210—215°. Po zagęszczeniu przesączu i rozcieńczeniu wodą wydzielila się druga frakcja (B) o t.t. 175—190° w ilości 0,7 g. Z frakcji A wyodrębniono za pomocą krystalizacji z etanolu 0,3 g N-acetylo-N'-(*p*-bromocynamoilo)-hydrazyny o t.t. 249—251° i 1,1 g pochodnej dwuacetylowej hydrazynu kwasu β-hydrazyno-*p*-bromohydrocynamonowego o t.t. 228—231°. Z frakcji B po dwukrotnej krystalizacji z 70%-owego etanolu otrzymano 0,45 g pochodnej acetylowej 5-(*p*-bromofenylo)-pirazolidonu-3 o t.t. 198—201°. Odpowiada to 0,25 g (10,4%) hydrazynu kwasu *p*-bromocynamonowego, 0,8 g (ok. 30%) hydrazynu β-hydrazyno-kwasu i 0,4 g (ok. 16%) pirazolidonu.



### III. Otrzymywanie hydrazydów $\beta$ -hydrazynokwasów z pirazolidonów

#### A. Hydrazyd kwasu $\beta$ -hydrazyno-*m*-bromohydrocynamonowego

2 g 5-(*m*-bromofenilo)-pirazolidonu-3 (o t.t. 147—149°), 0,6 g hydrazyny i 5 ml metanolu ogrzewano do wrzenia 10 min. Po odparowaniu roztworu do sucha otrzymano 2,2 g kryształów o t.t. 102—106,5°; po dwukrotnej krystalizacji z etanolu — 1,9 g o t.t. 106—108°.

Próbkę substancji acetylowano. Otrzymano substancję o t.t. 203—205°, nie wykazującą obniżenia t.t. w mieszaninie z pochodną dwuacetylową hydrazynu kwasu  $\beta$ -hydrazyno-*m*-bromohydrocynamonowego, natomiast dającą depresję t.t. z pochodną acetylową pirazolidonu.

#### B. Hydrazyd kwasu $\beta$ -hydrazyno-*p*-bromohydrocynamonowego

Analogicznie jak w reakcji A otrzymano z 2 g pirazolidonu (o t.t. 149—151°) 2,2 g kryształów o t.t. 83—89°; po dwukrotnej krystalizacji z etanolu — 1,2 g o t.t. 88—90°. Pochodna acetylowa związku ma t.t. 233—234°. T.t. mieszaniny z wzorcową pochodną dwuacetylową hydrazynu kwasu  $\beta$ -hydrazyno-*p*-bromohydrocynamonowego nie wykazała depresji.

#### C. Hydrazyd kwasu $\beta$ -hydrazyno-*m*-nitrohydrocynamonowego

Z 1,5 g pirazolidonu (o t.t. 137—139°) i 0,5 g hydrazyny otrzymano (jak w reakcji A) 1,7 g osadu o t.t. 99—103°; po krystalizacji z etanolu 1,35 g o t.t. 106—107°. Próbkę osadu zmieszana z analizowanym hydrazidem kwasu  $\beta$ -hydrazyno-*m*-nitrohydrocynamonowego nie dawała obniżenia t.t.

#### D. Hydrazyd kwasu $\beta$ -hydrazyno-*p*-metoksyhydrocynamonowego

Z 3 g pirazolidonu (o t.t. 171—173°) i 1 g hydrazyny otrzymano 3,35 g osadu o t.t. 67—75°. Po acetylowaniu i wyodrębnieniu pochodnej acetylowej w sposób podany poprzednio<sup>2)</sup> (w reakcji I D a) otrzymano 3,2 g pochodnej trójacetylowej hydrazynu kwasu  $\beta$ -hydrazyno-*p*-metoksyhydrocynamonowego o t.t. 193,5—196°; po krystalizacji z etanolu t.t. 198—200° (brak depresji t.t. w mieszaninie z wzorcem).

### IV. Próba przyłączenia hydrazyny do hydrazidu kwasu *m*-nitrocynamonowego

5,2 g (ok. 0,025 mola) hydrazidu kwasu *m*-nitrocynamonowego, 2,5 g (ok. 0,075 mola) hydrazyny i 10 ml metanolu ogrzewano 15 min. do wrzenia. Po oziębieniu mieszaniny odsączono 4,8 g (94%) niezmiennego hydrazidu o t.t. 198—200.

Otrzymano 4.VI.1963.

#### LITERATURA CYTOWANA

1. Deles J., Polaczkowa W., *Roczniki Chem.*, **32**, 1243 (1958).
2. Deles J., Polaczkowa W., *Roczniki Chem.*, **35**, 843 (1961).
3. Godtfredsen W. O., Vangedal S., *Acta Chem. Scand.*, **9**, 1498 (1955).
4. Phillips A. P., Mentha J., *J. Am. Chem. Soc.*, **76**, 574 (1954).
5. Prentice B., *J. Chem. Soc.*, **85**, 1667 (1904).
6. Alberti C., *Gazz. chim. ital.*, **85**, 245 (1955); *ibid.*, **87**, 720 (1957).



## ON THE MECHANISM OF THE REACTION OF HYDRAZINE WITH CINNAMIC ACIDS ESTERS. II

by J. DELES and W. POLACZKOWA

*Department of Organic Chemistry, Institute of Technology, Warszawa*

In order to explain the mechanism of the reaction of hydrazine with substituted cinnamic esters in which cinnamic hydrazides (II, see Scheme 2),  $\beta$ -hydrazinohydrocinnamic hydrazides (IV) and pyrazolidones (III) were isolated<sup>1,2)</sup>, new experiments were carried out which indicate that pyrazolidones: 1° are formed by cyclisation of unstable hydrazinoesters (V) and 2° dicyclise in the presence of excess of hydrazine to  $\beta$ -hydrazinoacids hydrazides (IV).

On the basis of the present experiments the previously suggested<sup>1)</sup> reaction mechanism should be corrected as follows:

1.  $\beta$ -hydrazinoester (V) undergoes first of all fast cyclisation to pyrazolidone. (III).

2.  $\beta$ -hydrazinoacid hydrazide (IV) is formed by decyclisation of pyrazolidone (III) in the presence of excess of hydrazine.

Thus,  $\beta$ -hydrazinoacid hydrazide is formed as consequence of the following reactions:  $I \rightarrow V \rightarrow III \rightarrow IV$ . Direct transformation of  $\beta$ -hydrazinoester to  $\beta$ -hydrazinoacid hydrazide (intermolecular hydrazinolysis, reaction b) is however not excluded.