

AZA-ENAMINE—III¹

ELEKTROPHILE SUBSTITUTIONSREAKTIONEN AM KOHLENSTOFFATOM DER AZOMETHINGRUPPE IN ALDEHYD-N,N-TETRAMETHYLEN-HYDRAZONEN

R. BREHME*

Forschungsabteilung des VEB Berlin-Chemie, Berlin-Adlershof, DDR

und

H. E. NIKOLAJEWSKI

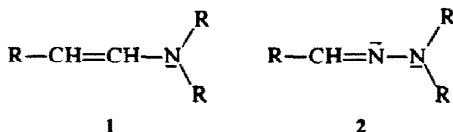
Staatliches Institut für Immunpräparate und Nährmedizin, Berlin-Weissensee, DDR

(Received in Germany 3 June 1975; Received in the UK for publication 9 October 1975)

Abstract—The attack of electrophilic reagents on the azomethine-carbon of aldehydehydrazones are explained by their aza-analogous enamine structure. According to this interpretation the electrophilic substitution of enamines with isocyanates and with chloromethylamines (Mannich-reagent) are employed successfully on the aliphatic aldehyde-N,N-tetramethylenhydrazones **4a–d**. These hydrazones react with the sulfonylisocyanates **9a** and **b**, to give alkylglyoxylic-adic-arylsulfonylamide-N,N-tetramethylenhydrazones **12a–d** and with N-methylenepiperidinium-chloride **5**, to give 1-piperidinomethyl-ketone-N,N-tetramethylenhydrazones **6b** and **c**. Furane-2-(4f) and thiophene-2-carbaldehyde-N,N-tetramethylenhydrazones **4k** are substituted by both electrophilic reagents **5** and **9** in 5-position, to give compounds **8a, b** and **16a, b**. The structures of the synthesized compounds have been determined by physical and chemical methods.

EINLEITUNG

Der isoelektronische Ersatz der $\alpha=\text{CH}-$ Gruppe in Enaminen **1** durch Stickstoff $=\text{N}-$ ergibt die Struktur der Hydrazone **2**. Hydrazone lassen sich demnach formal als Azaenamine auffassen.

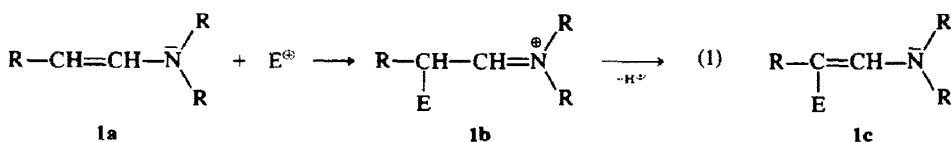
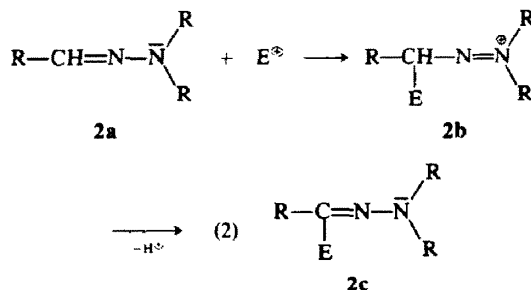


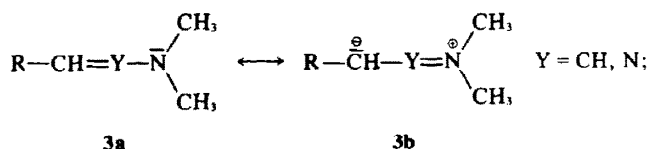
Es kann gezeigt werden, dass neben diesem rein formalen Zusammenhang auch echte Beziehungen im Grundzustand und im reaktiven Verhalten zwischen beiden Stoffklassen vorhanden sind. Besonders wertvoll sollte dabei wegen der heuristischen Bedeutung für den präparativ arbeitenden Chemiker die Aufdeckung von Analogien im reaktiven Verhalten sein, da dadurch möglicherweise neue Synthesewege mit Hilfe von Hydrazonen erschlossen werden können. Eine auffällige Gemeinsamkeit zwischen Enaminen **1** und Hydrazonen **2** besteht bei ihrer Reaktion mit Elektrophilen, die zur Substitution am β -C-Atom (Gl. 1) oder entsprechender Substitution am Azomethin-C-Atom (Gl. 2) führt. Beispiele für derartige Umsetzungen beider Stoffklassen sind in der Literatur hinlänglich bekannt,^{2,3} ohne dass dort Hinweise auf diese bemerkenswerte Übereinstimmung zu finden sind.

Darüber hinaus scheint es gerechtfertigt, für die Umsetzungen beider Spezies mit Elektrophilen auch mechanistische Analogien anzunehmen: Die Reaktionsbe-

reitschaft von Enaminen und Hydrazonen gegenüber Elektrophilen sollte ihre gleiche Ursache darin haben, dass die Reaktion zu den energiereicheren Oniumstrukturen **1b** und **2b** durch die Elektronendonatorwirkung der Aminkomponente erleichtert wird. Dabei ist hinsichtlich der Bildung der Zwischenprodukte **1b** und **2b** auf Grund der gegenüber Kohlenstoff grösseren Elektronegativität des Stickstoffes zu erwarten, dass das α -Azacarbimmonium **2b** eine energiereichere Zwischenstufe als das Carbimmonium **1b** darstellt.

Eine weitere Bekräftigung des Azaenaminkonzepts lässt sich aus den vergleichenden NMR spektroskopischen Untersuchungen beider Stoffklassen ableiten. So hat Mannschreck⁴ anhand der freien Aktivierungsenergien der $=\text{CH}-\text{N}-$ sowie der $=\text{N}-\text{N}-$ Rotation nachgewiesen, dass in beiden Fällen konjugative Wechselwirkungen des freien Elektronenpaares des Amins substituenten mit den entsprechenden Doppelbindungen bestehen. Wie sich allerdings aus den Aktivierungsbergen der Rotationsenergie ergibt, ist die polare Grenzstruktur **3b** am Grundzustand





tand der Enamine (Y = CH) stärker als am Grundzustand der Hydrazone (Y = N) beteiligt.

Die angeführten Analogien zwischen Hydrazonen und Enaminen haben uns veranlasst, bekannte Reaktionen von Enaminen mit Elektrophilen auf Hydrazone zu übertragen. Um für die geplanten Reaktionen Hydrazone mit möglichst hoher Nukleophilie zu erhalten, bot sich die Verwendung von N,N-Tetramethylenhydrazonen an. Diese Verbindungen besitzen als Amins substituenten den Pyrrolidinrest, der auf Grund von Erfahrungen aus der Enaminchemie im Vergleich mit dem Piperidin- bzw. Morpholinrest die stärksten Elektronendonatoreigenschaften zeigt.

Unser besonderes Interesse galt nun speziell der Möglichkeit zu C-C-Knüpfungen zwischen dem Azomethinkohlenstoff der Hydrazone und geeigneten elektrophilen Reagentien. In den vorhergehenden Arbeiten haben wir die Umsetzungen von Benzaldehyd - N,N - tetramethylenhydrazonen mit dem Vilsmeier-Reagenz⁷ sowie mit Sulfonylisocyanaten⁸ studiert. Durch elektrophile Substitution am Azomethin-C der genannten Hydrazone erhielten wir dabei Glyoxal- bzw. Glyoxylsäurederivate. In der vorliegenden Arbeit werden diese Untersuchungen auf aliphatische und heterocyclische Aldehyd-N,N-tetramethylenhydrazone ausgedehnt; darüber hinaus wird als weiteres elektrophiles Agens das Mannich-Reagens in die Untersuchungen einbezogen.

Aminomethylierungen an Aldehyd - N,N - tetramethylenhydrazonen

Aminomethylierungen an Phenylhydrazonen sind bereits von Ried und Keil⁶ durchgeführt worden. Sie lassen sich dann am Azomethin-C-Atom elektrophil substituieren, wenn dessen Wasserstoffatom durch eine benachbarte elektronenanziehende Gruppe (z.B. Benzoyl, Acetyl-, -Pyridyl, *p*-Nitrophenyl, etc.) genügend stark acidifiziert ist. Einfache Arylaldehydphenylhydrazone reagieren nach Ried nicht im Sinne einer Mannich-Reaktion.

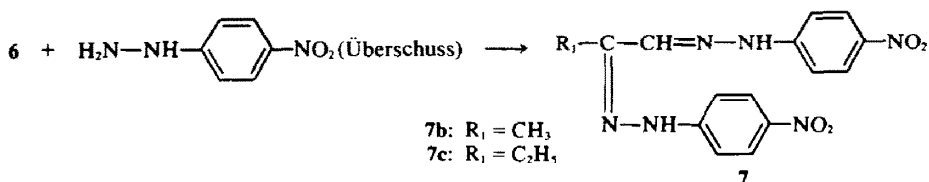
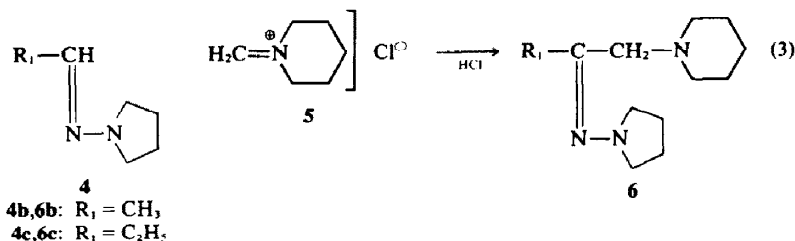
Nach unseren Untersuchungen gelingt nun die Aminomethylierung auch nicht an N,N-Tetramethylenhydrazonen derartiger aromatischer Alde-

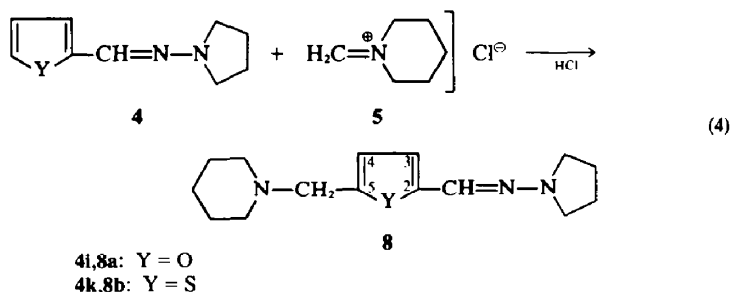
hyde. Dagegen ergeben die N,N-Tetramethylenhydrazone von aliphatischen Aldehyden z.B. **4b** und **c**—mit dem Mannich-Reagens **5** umgesetzt—die erwarteten α -Aminoketonhydrazone **6** (Gl. 3).

Diese Reaktionen gelangen allerdings nicht in üblicher Weise mit Formaldehyd und dem Salz eines sekundärenamins in wässriger Lösung. Erst der Umsatz in wasserfreiem Medium mit einem nach Böhme hergestellten N-Methylenimmoniumchlorid führte zum Erfolg. So konnte beispielsweise das 1 - Piperidino - butanon - 2 - N,N - tetramethylenhydrazon **6c** mit N-Methylenpiperidiniumchlorid⁹ in Dimethylformamid (DMF) in 22% iger Ausbeute erhalten werden (3). Der Strukturbeweis erfolgte in üblicher Weise durch Analyse und NMR-Spektrum. Da sich α -Aminoketone analog den α -Hydroxyketonen mit Phenylhydrazinen in Osazone überführen lassen,⁸ setzten wir die Verbindungen **6b** und **6c** darüberhinaus noch mit *p*-Nitrophenylhydrazin um und erhielten die bekannten Glyoxalbisphenylhydrazone **7b** und **7c**.

Die bereits bei Raumtemperatur glatt verlaufende Aminomethylierung der N,N-Tetramethylenhydrazone des Furan-2-(**4i**) und des Thiophen-2-carbaldehyds (**4k**) ergab ebenfalls monoaminomethylierte Reaktionsprodukte (Gl. 4). Indessen blieb die erwartete elektrophile Substitution am Azomethinkohlenstoff aus. Die Reaktionsprodukte haben, wie NMR spektroskopische Untersuchungen ergaben, die Struktur von 5-Piperidinomethyl-(furan-bzw. thiophen) - 2 - carbaldehyd - N,N - tetramethylenhydrazonen (**8**):

¹H-NMR-Spektren. **8a** (in CCl₄): Verbreitertes Singulett bei $\tau = 3.11$ entspricht dem Proton am Azomethinkohlenstoff (Ausgangssubstanz **4i** (in CCl₄) zeigt ein verbreitertes Singulett bei $\tau = 3.04$). Das erhaltene AB-Spektrum ($J_{AB} = 3.2$ Hz; $\tau_A = 3.79$; $\tau_B = 3.93$) kann den Protonen in 3 und 4 Positionen zugeordnet werden. **8b** (in CCl₄): Verbreitertes Singulett bei $\tau = 2.87$. (**4k** (in CDCl₃): Verbreitertes Singulett bei $\tau = 2.74$). Verbreitertes Singulett beider Thiophenprotonen in **8b** bei $\tau = 3.37$ (angedeutetes AB System). Bei Verwendung von [D₆]-Benzol als Lösungsmittel wird die Äquivalenz beider Thiophenpro-





tonen aufgehoben (AB-Spektrum); dabei tritt eine Kopplungskonstante von *ca.* 3·5 Hz auf, die den beiden Protonen in 3 und 4 Stellung zugeordnet werden kann.

Umsetzungen von *N,N*-Tetramethylenhydrazonen mit Sulfonylisocyanaten

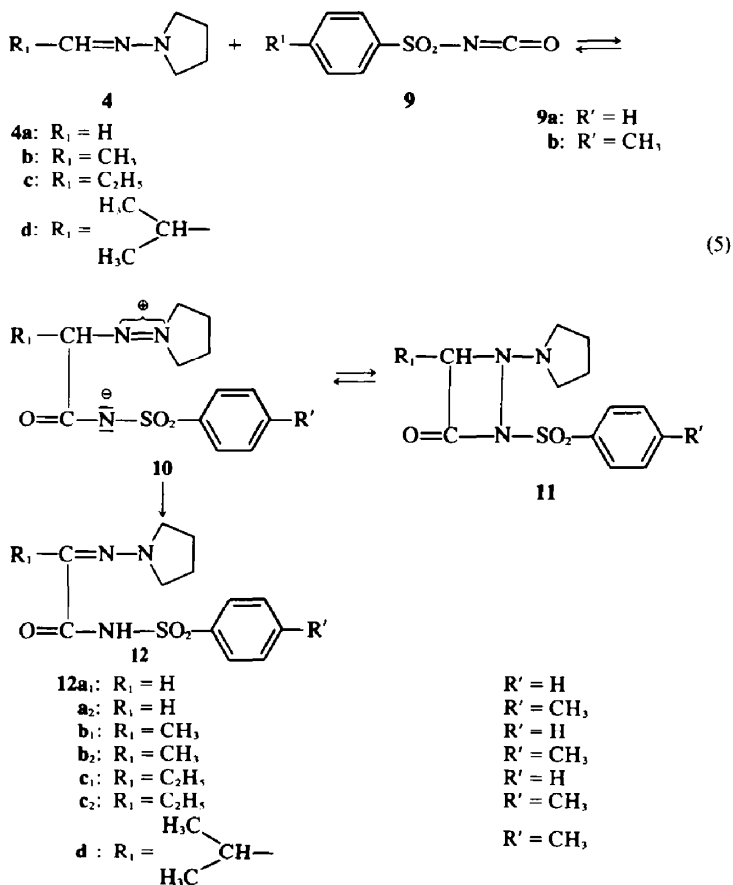
Analog den bereits beschriebenen Umsetzungen der Benzaldehyd-*N,N*-tetramethylenhydrazone mit Sulfonylisocyanaten¹ reagieren auch die aliphatischen Aldehyd-*N,N*-tetramethylenhydrazone **4a–d** in guten Ausbeuten zu den Glyoxylsäurederivaten **12a₁–d** (Gl. 5).

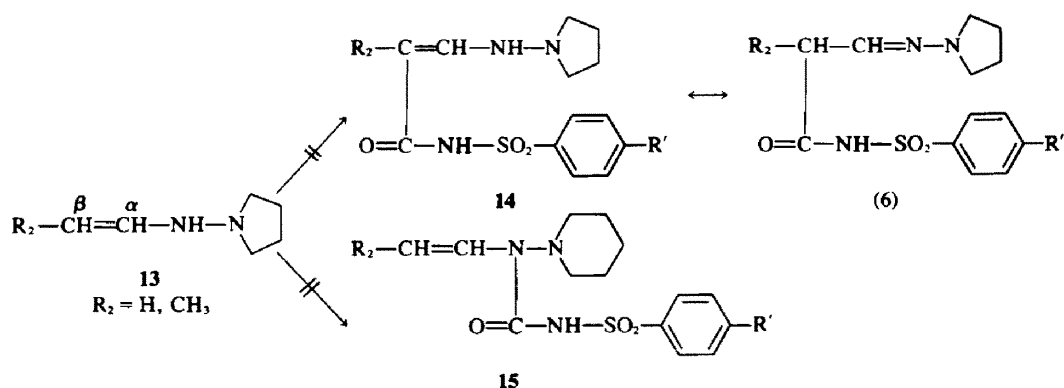
Der angenommene Reaktionsverlauf Gl. (5) weist auf die Möglichkeit der Stabilisierung des σ -Komplexes **10** (1,4 Dipol) zum Cycloaddukt **11** hin. Die im IR-Spektrum auftretenden NH-Banden im Bereich ν_{NH} : 3238–3296 schliessen jedoch die Struktur **11** für die Endprodukte aus.

Ausgeschlossen werden kann anhand des ¹H-NMR-Spektrums auch eine Acylierung am β -C-Atom des Hydrazons zu **14** als Folge eines möglicherweise auftretenden tautomeren Enhydrazins **13** (Gl. 6).

12b₁ (in CDCl₃): Singulett bei $\tau = 8\cdot00$ (CH₃-Gruppe); **12c₂** (in CDCl₃): CH₃-Triplett bei $\tau = 9\cdot0$, CH₂-Quartett bei $\tau = 7\cdot50$ (Überlagerung mit dem Singulett der CH₃-Gruppe des Tosylrestes). Zur Bildung einer Verbindung vom Typ **15** kommt es ebenfalls nicht; denn weder bei **12b₁** noch bei **12c₂** wurde im olefinischen Bereich ein Signal gefunden.

Die Reaktion des Furan-2-carbaldehyd-*N,N*-tetramethylenhydrazons (**4i**) mit *p*-Toluol-(**9b**) bzw. Benzolsulfonylisocyanat (**9a**) ergaben ebenso wie seine Aminomethylierung (4) Monosubstitutionsprodukte. Die ¹H-NMR-Spektren (in DMSO) schliessen auch hier mit Sicherheit eine Substitution am Azomethin-Kohlenstoff aus. In beiden Fällen tritt jeweils ein verbreitertes Singulett bei $\tau = 3\cdot03$ auf. Die Stellung der eingetretenen Gruppe im Furankern konnte allerdings nicht eindeutig festgelegt werden. Die Lage der Signale $\tau_A = 3\cdot52$ und $\tau_B = 2\cdot47$ bei Verbindung **16b** sowie $\tau_A = 3\cdot48$ und $\tau_B = 2\cdot31$ (überlagert von den Signalen der aromatischen Protonen) bei Verbindung **16a** lässt keine eindeutige Zuordnung zu. Wir messen jedoch der Struktur **16** eine





gewisse Wahrscheinlichkeit zu: einmal entspricht die Grösse der Kopplungskonstanten des AB-Spektrums ($J = 3.3 \text{ Hz}$) einer Kopplung in 3,4-Stellung des Furan-kerns; da überdies die Substitution des Furan-2-carbaldehyd - N,N - tetramethylenhydrazons mit Mannich-Reagens (4) in 5-Stellung erfolgt, scheint es uns gerechtfertigt, bei den entsprechenden Umsetzungen mit Sulfonylisocyanaten die zum Aldehyd-C-Atom vinyloge 5-Stellung ebenfalls als bevorzugtes elektrophiles Zentrum anzusehen.

Weitere Untersuchungsergebnisse

Im Gegensatz zu der glatt verlaufenden Formylierung von Benzaldehyd - N,N - tetramethylenhydrazonen konnten bei der Umsetzung der entsprechenden Hydrazone von aliphatischen Aldehyden und dem Furan-2-carbaldehyd mit dem Vilsmeier-Reagens keine definierten Produkte isoliert werden.

Die gegenüber den Arylsulfonylisocyanaten 9 weniger reaktiven Phenyl- bzw. Benzoylisocyanate liessen sich weder mit den N,N-Tetramethylenhydrazonen der aromatischen 4e-h (siehe Versuchsteil) noch mit denen der aliphatischen Aldehyde 4a-d umsetzen; ebenso konnte mit Säurechloriden eine Acylierung am Azomethinkohlenstoff in keinem Falle beobachtet werden, obwohl die genannten Reagentien zumeist glatte elektrophile Substitutionen am β -C-Atom vergleichbarer Enamine

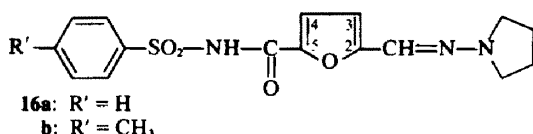


Tabelle 1. Zusammenstellung der Aldehyd-N,N-tetramethylenhydrazone 4:

$\text{R}_1-\text{H} = \text{N}-\text{N} \begin{array}{c} \text{13} \end{array}$				
Nr.	R ₁	Methode	Ausbeute in %	Schmp. °C (Lösungsmittel) Siedep. °C/Torr
4a	H	c	8	34–40/11 farblose Flüssigkeit
b	CH ₃	c	33	35–36/5 farblose Flüssigkeit
c	C ₂ H ₅	c	41	60/6 farblose Flüssigkeit
d	$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}-\text{H}_3\text{C}$	c	19	34–37/1 farblose Flüssigkeit
e	$\text{O}_2\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-$	b	73	127–130 (Essigester) rote Kristalle
f	$\text{NO}_2-\text{C}_6\text{H}_4-$	a	82	62–64 (Methanol) rote Kristalle
g	$\text{H}_3\text{CO}-\text{C}_6\text{H}_4-$	a	58	67–70 (Methanol) farblose Plättchen
h	C_6H_5-	a	65	37 (Methanol bei –50°) farblose Prismen
i	$\text{C}_4\text{H}_3\text{O}-$	a	30	83–87/0.2 gelbes Öl
k	$\text{C}_4\text{H}_3\text{S}-$	a	45	70 (Äthanol) gelb-braune Kristalle

Tabelle 2. Physikalische und analytische Daten der substituierten Glyoxylsäurearylsulfonylamid - N,N' - tetramethylenhydrazone 12:

$$\text{R}_1-\text{C}=\text{N}-\text{N}(\text{CH}_2)_4-\text{N}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{R}'$$

Nr.	R ₁	R'	Ausbeute in %	Schmp. °C Lösstm. Kristall- form	Summenformel (Mol.-Masse)	IR(Nujol) NH	IR(Nujol) C=O	C	H	N	S
12a ₁	H	H	85	184–186 (Äthanol) Prismen	C ₁₂ H ₁₅ N ₄ O ₃ S (281.3)	3296	1685	Ber. 51.23 Gef. 51.08	5.38 5.50	14.94 14.70	11.40 11.42
a ₂	H	CH ₃	66	195–197 (Äthanol) Plättchen	C ₁₃ H ₁₇ N ₄ O ₃ S (295.4)	3245	1695	Ber. 52.86 Gef. 52.58	5.80 5.67	14.23 14.35	10.86 10.96
b ₁	CH ₃	H	29	155–156 (Äthanol) Prismen	C ₁₃ H ₁₇ N ₄ O ₃ S (295.4)	3270	1683	Ber. 52.86 Gef. 52.73	5.80 5.64	14.23 14.09	10.86 10.80
b ₂	CH ₃	CH ₃	70	183–184 (Äthanol) Stäbchen	C ₁₄ H ₁₉ N ₄ O ₃ S (309.4)	3264	1689	Ber. 53.91 Gef. 53.91	6.19 5.81	13.58 13.87	10.36 10.54
c ₁	C ₂ H ₅	H	42	153–154 (Äthanol) Plättchen	C ₁₄ H ₁₉ N ₄ O ₃ S (309.4)	3238	1689	Ber. 54.34 Gef. 54.34	6.19 5.97	13.58 13.62	10.36 10.44
c ₂	C ₂ H ₅	CH ₃	50	141–143 (Essigester) Plättchen	C ₁₅ H ₂₁ N ₄ O ₃ S (323.4)	3261	1682	Ber. 55.70 Gef. 56.03	6.54 6.49	12.99 13.48	9.92 10.08
d	$\begin{array}{c} \text{H}_3\text{C} \\ \diagdown \\ \text{CH} \\ \diagup \\ \text{H}_3\text{C} \end{array}$	CH ₃	40	152–155 (Äthanol) Plättchen	C ₁₆ H ₂₃ N ₄ O ₃ S (337.5)	3251	1693	Ber. 56.95 Gef. 57.08	6.88 6.97	12.45 12.47	9.51 9.50

erzielen; damit wird deutlich, dass die betrachteten Hydrazone (Aza-enamine) in ihrer Reaktivität gegenüber Elektrophilen den Enaminen beträchtlich nachstehen.

EXPERIMENTELLER TEIL

Die Arylsulfonylsocyanate **9a** und **b** wurden aus Arylsulfonamiden und Oxalylchlorid,⁹ das N-Methylenpiperidiniumchlorid **5** nach der Methode von Böhme⁷ synthetisiert.

Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der Aldehyd-N,N-tetramethylenhydrazone **4a–k**¹⁰ (Tabelle 1)

Zu einem Gemisch aus 0.45 Mol Pyrrolidin, x Mol Kaliumhydrid und so viel Wasser (ca. 300 cm³), dass eine klare Lösung vorlag, wurden innerhalb von 30 Min. y Mol Hydroxylamin-O-sulfonsäure in wenig Wasser gelöst zuge tropft. Dabei lag die Temperatur zwischen 50 und 70°C. Anschliessend erhitzte man ca. 10 Min. zum Sieden. Die nunmehr vorliegende wässrige Lösung von N,N-Tetramethylenhydrazin wurde nach den folgenden Vorschriften **a–c** mit den entsprechenden Aldehyden umgesetzt.

(a) Herstellung der aromatischen und heterocyclischen Aldehydhydrazone **4f–k**: x = 0.7 Mol; y = 0.3 Mol. Die abgekühlte wässrige Hydrazinlösung wurde mit 100 cm³ Eisessig versetzt, das ausgefallene Kaliumsulfat abgetrennt, und 0.15 Mol des über die Bisulfidverbindung gereinigten Aldehyds in 50 cm³ Eisessig bei einer Temperatur zwischen 40 und 50°C in mehreren Anteilen zugefügt. Bei dieser Temperatur rührte man die Lösung 5–10 Min. nach, kühlte ab, verdünnte mit so viel Wasser, dass sich die Substanz ölig oder bereits als festes Produkt abschied, ätherte die Mischung dreimal aus, entsäuerte mit Bikarbonatlösung und arbeitete in üblicher Weise auf. Die Verbindungen **4g** und **k** wurden vor der Umkristallisation mit Petroläther in der Soxhlet-apparatur extrahiert.

(b) Herstellung des p-Nitrobenzaldehyd-N,N-tetramethylenhydrazons (**4e**): x = 0.7 Mol; y = 0.3 Mol. Zur abgekühlten alkalischen Hydrazinlösung wurden 500 ml Eisessig zugefügt, und die Lösung nach Zugabe von 0.15 Mol des Aldehyds kurz zum Sieden erhitzt. Beim Abkühlen kristallisierte das Hydrazon aus.

(c) Herstellung der N,N-Tetramethylenhydrazone der aliphatischen Aldehyde **4a–d**: x = 1.2 Mol; y = 0.45 Mol. Die alkalische Hydrazinlösung wurde mit Eisessig auf pH 8 gestellt, 0.33 Mol frisch destillierter Aldehyd bei 5–10°C zuge tropft und anschliessend 30 Min. bei dieser Temperatur nachgerührt. Danach machte man die Lösung mit 30 %iger Natronlauge stark alkalisch (Temp. 5–10°C) und ätherte mehrmals aus. Getrocknet wurde über festem KOH. Die Aufarbeitung der ätherischen Lösung erfolgte wie üblich.

1 - (Piperidino) - butanon - (2) - N,N - tetramethylenhydrazon (**6c**). Zur Suspension von 16 g = 0.12 Mol **5** in 20 cm³ wasserfreiem DMF wurden 7.56 g = 0.06 Mol **4c** getropft, wobei die Temperatur bei ca. +10°C gehalten wurde. Das 5 ging dabei in Lösung. Der beim Stehen über Nacht gebildete kristalline Niederschlag wurde abfiltriert (er enthielt kein **6c**), mit wenig DMF gewaschen, und das DMF aus dem Filtrat bei 0.05 mm und einer Wasserbadtemperatur von 45°C an einer 10 cm Kolonne entfernt. Der Destillationsrückstand wurde mit 20 ml 10 %iger Natronlauge versetzt, das ausgeschiedene Öl in Äther aufgenommen und getrocknet. Ausbeute: 3 g (22% d. Th.). Kp_{0.007 mm.}: 95°C; gelbes Öl (teilweise Zersetzung): (C₁₃H₂₅N₃) (223.4) Ber. C, 69.89; H, 11.28; N, 18.81; Gef. C, 70.11; H, 11.22; N, 18.62).

Äthylglyoxal-bis-(p-nitrophenylhydrazon) (**7c**)⁸. Einige Tropfen **6c** wurden mit Eisessig und p-Nitrophenylhydrazin versetzt und 5 Min. gekocht. Dabei fiel **7c** als rotes kristallines Produkt aus. Schmp.: 285–288°C (Eisessig) (Lit. 285°C¹¹), dunkelrote Nadeln.

1 - (Piperidino) - acetone - N,N - tetramethylenhydrazon (**6b**). Zur Herstellung dieser Substanz wurde ausgehend von molaren Mengen **4b** und **5** in gleicher Weise verfahren wie zur Herstellung von **6c**. Das Reaktionsprodukt wurde jedoch nach Entfernung des DMF ohne Isolierung von **6b** durch Erhitzen mit p-Nitrophenylhydrazin in mit Natriumacetat gepufferter Essigsäure in das Methylglyoxal-bis-(p-nitrophenylhydrazon) (**7b**) überführt und mit über das Oximinoacetone¹² synthetisierten authentischem Material verglichen. **7b**: Schmp. 295–298°C (Eisessig); dunkelrote Kristalle.

Versuche zum Umsatz der Benzaldehyd - N,N - tetramethylenhydrazone **4e–h** mit **5**. Gemische molarer Mengen der Reaktionskomponenten wurden in DMF bei Temperaturen zwischen 20° und 120°C behandelt. Nach Entfernung des Lösungsmittels konnten jeweils nur die Ausgangsprodukte in Form der entsprechenden Aldehydphenylhydrazone nachgewiesen werden.

5 - Piperidinomethyl - furan - 2 - carbaldehyd - N,N - tetramethylenhydrazon (**8a**). Zu einer Suspension von 5.32 g = 0.04 Mol **5** in 40 cm³ wasserfreiem DMF wurden 6.56 g = 0.04 Mol **4i** unter Rühren getropft, wobei die Temperatur auf 40°C stieg. Nach einstündigem Rühren bei 40°C kristallisierte beim Abkühlen das Hydrochlorid von **8a** in Form farbloser Kristalle aus. Ausbeute: 10.2 g (86% d. Th.); Schmp. 178–180°C (Isopropanol); (C₁₃H₂₂ClN₃O) (297.8) Ber. C, 60.49; H, 8.13; N, 14.11; Cl, 11.91; Gef. C, 60.17; H, 8.00; N, 14.30; Cl, 12.13; 5 g **8a** · HCl wurden in 10 cm³ Wasser gelöst und unter Kühlung mit Natronlauge alkalisch gemacht, das ausgeschiedene Öl abgetrennt und wie üblich aufgearbeitet. Ausbeute: 3 g (68% d. Th.); Kp_{0.02 mm.}: 147°C; (C₁₃H₂₂N₃O) (261.4) Ber. C, 68.92; H, 8.87; N, 16.08; Gef. C, 69.60; H, 8.48; N, 16.18).

5 - Piperidinomethyl - thiophen - 2 - carbaldehyd - N,N - tetramethylenhydrazon (**8b**). Es wurde in gleicher Weise verfahren wie bei der Herstellung von **8a**. 1.33 g = 0.01 Mol **5** in 10 cm³ wasserfreiem DMF und 1.8 g = 0.01 Mol **4k** ergaben 2 g (72% d. Th.) **8b**; Schmp. 65–66°C. (Methanol durch Ausfrieren); weisse Kristalle, (C₁₃H₂₃N₃S) (277.4) Ber. C, 64.94; H, 8.36; N, 15.15; S, 11.56; Gef. C, 64.86; H, 8.19; N, 14.83; S, 11.76).

Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der Glyoxylsäurearyl-sulfonylamid - N,N - tetramethylenhydrazone **12a–d** (Tabelle 2)

In die vorgelegten Lösungen von jeweils 0.02 Mol der Verbindungen **4a–d** in 10 cm³ trockenem Benzol wurden jeweils 0.02 Mol der Verbindungen **9a** und **b** in 5 cm³ Benzol unter Rühren derart eingetropft, dass die Temperatur nicht über +25°C stieg. Nach einstündigem Stehen wurde die Lösung 1 h am Rückfluss gekocht. Dabei bzw. nach dem Abkühlen fielen in einigen Fällen die Reaktionsprodukte bereits kristallin aus (**12a**, **a**₂, **c**₁, **d**), in anderen Fällen (**12b**, **b**₂, **c**₂) kristallisierten sie nach dem Einengen und Anreiben in Gegenwart von etwas Essigester. Die Ergebnisse sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

5 - (N - Arylsulfonyl - carbamoyl) - furan - 2 - carbaldehyd - N,N - tetramethylenhydrazone (**16a** und **b**). Jeweils 0.003 Mol **4i** einerseits und 0.003 Mol **9a** bzw. **b** andererseits wurden in 2 ml Benzol 30 Min. auf 50 bis 60°C erwärmt (**9a**) bzw. über Nacht bei Raumtemperatur stehen gelassen (**9b**). In beiden Fällen kristallisierte das Produkt aus der Lösung aus. Nach Spülen mit Benzol wurde umkristallisiert.

16a: Ausbeute: 91% d. Th.; Schmp. 193–197°C (Essigester) grau-grüne Prismen; (C₁₄H₁₇N₃O₄S) (347.4) Ber. C, 55.32; H, 4.93; N, 12.10; S, 9.23; Gef. C, 55.37; H, 4.72; N, 12.48; S, 9.36).

16b: Ausbeute: 85% d. Th.; Schmp. 202°C (Zers.) (Äthanol) hellgrüne Kristalle; (C₁₇H₁₉N₃O₄S) (361.4) Ber. C, 56.50; H, 5.30; N, 11.63; S, 8.87; Gef. C, 56.82; H, 5.24; N, 11.75; S, 8.94).

LITERATUR

- ¹II. Mitt.: R. Brehme und H. E. Nikolajewski, *Tetrahedron* **25**, 1159 (1969).
- ²Houben-Weyl, *Methoden der Organischen Chemie* Bd. 10/2, S. 685 (1967).
- ³J. Szmuszkovicz, *Advances in Organic Chemistry* **4**, 1–113 (1963).
- ⁴A. Mannschreck und U. Kolle, *Angew. Chem.* **81**, 540 (1969).
- ⁵R. Brehme und H. E. Nikolajewski, *Z. Chem.* **8**, 226 (1968).
- ⁶W. Ried und G. Keil, *Liebigs Ann. Chem.* **605**, 167 (1957); *Ibid.* **616**, 108 (1958).
- ⁷H. Böhme und K. Hartke, *Chem. Ber.* **93**, 1305 (1960).
- ⁸siehe² S. 434 ff.
- ⁹J. E. Franz und C. Osuch, *J. Org. Chem.* **29**, 2592 (1964).
- ¹⁰vgl. R. Gösl und A. Meuwens, *Chem. Ber.* **92**, 2521 (1959).
- ¹¹J. W. Cray, O. R. Quayle und C. T. Lester, *J. Am. Chem. Soc.* **78**, 5584 (1956).
- ¹²siehe² Bd. 10/4, S. 35 (1968).