

RICHARD NEIDLEIN

Reaktionen mit Acyl-isocyanaten, III¹⁾

Aus dem Pharmazeutisch-Chemischen Institut der Universität Marburg/Lahn

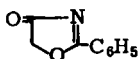
(Eingegangen am 22. Juni 1964)

Benzoyl-isocyanat setzt sich mit Diazoessigester zum 1-Benzoyl-1.2.3-triazolon-(5)-carbonsäure-(4)-äthylester um. Acyl-isocyanate reagieren als 1.4-dipolare Verbindungen mit verschiedenen Isonitrilen unter Cycloaddition zu 2-substituierten 5-Imino-oxazolonen-(4).

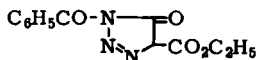
Vor kurzem berichtete ich über 1.4-dipolare Cycloadditionen von geeigneten Dipolen an Mono- und Di-isonitrile²⁻⁴⁾.

Acyl-isocyanate sind als außerordentlich reaktionsfreudige Verbindungen bekannt und waren mehrfach Gegenstand von Untersuchungen^{5,6)}.

Während das bekanntlich sehr reaktionsfähige Benzoyl-isocyanat^{5,6)} nach SHEEHAN⁷⁾ mit Diazomethan unter Abspaltung von Stickstoff 2-Phenyl-oxazolonen-(4) (I) liefert, entsteht nach meinen Befunden²⁻⁴⁾ mit Diazoessigester dagegen das Triazolderivat II.



I



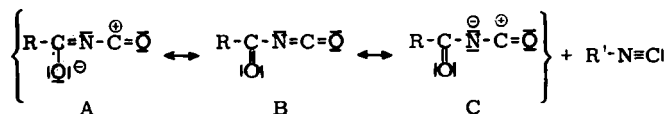
II

Die Reaktion von Benzoyl-isocyanat mit Diazomethan kann als 1.4-dipolare Cycloaddition an „Methylen“ unter Bildung eines fünfgliedrigen Rings aufgefaßt werden. Für solche Umsetzungen, die im Gegensatz zu Diels-Alder-Reaktionen zu Fünfringen führen müssen, gibt es wenige Vorbilder; dazu gehören die Bildung von „3-Sulfolen“ bzw. Butadiensulfon aus Butadien und Schwefeldioxyd nach STAUDINGER⁸⁾ sowie die Addition von Schwefeldioxyd an *o*-Chinone nach SCHENCK⁹⁾.

Als geeignetste Verbindungen, die vom theoretischen Standpunkt aus ähnliche Reaktionen wie „Methylen“ oder Schwefeldioxyd eingehen könnten, boten sich die Isonitrile an; diese können als stabilisierte Carbene aufgefaßt werden und reagieren als „1.1-Dipole“. Das dem Kohlenstoffatom benachbarte Stickstoffatom tritt im Isonitril als Elektronendonator auf, das Kohlenstoffatom selbst als Elektronen-acceptor¹⁰⁾.

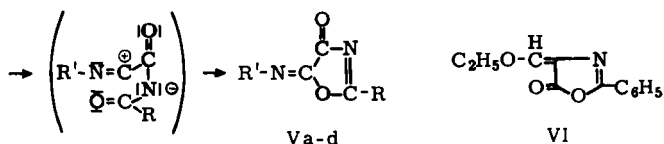
- 1) II. Mittel.: R. NEIDLEIN, Arch. Pharmaz. (im Druck).
- 2) R. NEIDLEIN, Vortrag vor der Chemischen Gesellschaft, Marburg/Lahn, 22. 11. 1963.
- 3) R. NEIDLEIN, Südwestdeutsche Chemiedozententagung Freiburg/Br., 27. – 30. April 1964.
- 4) R. NEIDLEIN, Angew. Chem. 76, 500 [1964]; Angew. Chem. internat. Edit. 3, 446 [1964].
- 5) C. L. ARCUS und B. S. PRYDAL, J. chem. Soc. [London] 1957, 1091.
- 6) M. M. SHEMYAKIN, YU. A. ARBUZOV, M. N. KOLOSOV, G. A. SHATENSHTEIN, V. V. ONOPRIENKO und YU. V. KONNOVA, Zhur. Obschei. Khim. 30, 542 [1960], C. A. 54, 24 575ⁱ [1960].
- 7) J. C. SHEEHAN und P. T. IZZO, J. Amer. chem. Soc. 71, 4059 [1949].
- 8) H. STAUDINGER und B. RITZENTHALER, Ber. dtsh. chem. Ges. 68, 462 [1935]; Übersicht: Data Sheet DS 58–3 (R), Shell Development Company, Emeryville, California; Chem. Reviews 62, 427 [1962].
- 9) G. O. SCHENCK und G. A. SCHMIDT-THOMÉÉ, Liebigs Ann. Chem. 584, 199 [1953].
- 10) I. UGI und R. MEYER, Chem. Ber. 93, 242 [1960].

Von den Acyl-isocyanaten (III) lassen sich 3 mesomere Grenzstrukturen formulieren, in denen zum Ausdruck kommt, daß sie als 1.4-Dipole (A) wie auch als 1.2-Dipole (C) zu reagieren vermögen. Nach meinen Untersuchungen²⁾ verhalten sich die Acyl-isocyanate in einigen Fällen als 1.2-Dipole.



IIIa: R = C₆H₅
 b: R = C₆H₅
 c: R = C₆H₅
 d: R = CHCl₂

IVa: R' = C₆H₅
 b: R' = c-C₆H₁₁
 c: R' = (p)NO₂-C₆H₄
 d: R' = C₆H₅



Va-d

VI

a: R = C₆H₅; R' = C₆H₅ c: R = C₆H₅; R' = (p)NO₂-C₆H₄
 b: R = C₆H₅; R' = c-C₆H₁₁ d: R = CHCl₂; R' = C₆H₅

Phenyl-isocyanid setzte sich mit Benzoyl-isocyanat^{*)} unter wasserfreien Bedingungen in Äther/Benzol bei Raumtemperatur zum 5-Phenylimino-2-phenyl-oxazol-(4) (Va) um. Daß es sich hierbei nicht um das durch 1.2-Cycloaddition möglicherweise entstandene Aziridin-dion-Derivat handelt, lehren folgende Befunde. H. E. BAUMGARTEN und Mitarbb.¹¹⁾ ist es gelungen, einen ähnlichen Dreiring — ein Aziridinon-Derivat oder α -Lactam — durch Behandlung von *N*-Chlor-*N*-tert.-butyl-phenylacetamid mit Kalium-tert.-butylat zu synthetisieren. Die für diese Verbindung charakteristische Absorptionsbande (1848/cm; Nujol) war im IR-Spektrum meiner Substanz nicht vorhanden.

Gegen die Bildung eines Aziridin-dion-Derivates spricht ferner, daß zwischen Phenyl-isocyanid und *p*-Toluolsulfonyl-isocyanat keine Umsetzung feststellbar war: die Reaktionspartner wurden quantitativ zurückgewonnen. Die Isocyanatgruppe ist in den Sulfonyl-isocyanaten gleichfalls sehr stark polarisiert, wie die Untersuchungen von R. GRAF¹²⁾ und EFFENBERGER¹³⁾ gezeigt haben.

Obwohl die Dreiringstruktur weitgehend auszuschließen war, versuchte ich die von mir angenommene Konstitution eines Oxazol-(4)on-Derivates (Va) durch Synthese aus Nitrosobenzol und 2-Phenyl-oxazol-(4) (I) zu erhärten. Die Kondensation lieferte in allen Fällen neben harzigen Produkten lediglich Phenyl-isocyanid, dessen Entstehung auf intermediäres 5-Phenylimino-2-phenyl-oxazol-(4) (Va) schließen läßt:

^{*)} *Anm. b. d. Korr.*: Prof. Dr. J. GOERDELER und Mitarbb. haben diese Reaktion unabhängig auch durchgeführt und meine Ergebnisse bestätigt (Privatmittel.).

¹¹⁾ J. Amer. chem. Soc. **83**, 4469 [1961]; **84**, 4975 [1962].

¹²⁾ Chem. Ber. **89**, 1071 [1956].

¹³⁾ F. EFFENBERGER und R. GLEITER, Angew. Chem. **75**, 450 [1963]; Angew. Chem. internat. Edit. **2**, 324 [1964].

erhitzt man nämlich Va auf höhere Temperaturen, so kann ebenfalls Phenyl-isocyanid isoliert werden. Als weiterer Hinweis auf die angenommene Struktur kann der Vergleich des UV-Spektrums meines Reaktionsproduktes mit dem des 4-Äthoxymethylen-2-phenyl-oxazolons-(5) (VI) dienen, erhältlich nach BEHRINGER¹⁴⁾ aus Orthoameisensäureäthylester und Hippursäure in Acetanhydrid.

Die beiden UV-Spektren sind einander sehr ähnlich mit jeweils drei Maxima, die für VI bei 208, 246, 322 m μ bzw. für Va bei 209, 251, 300 m μ liegen. Das für einen solchen Vergleich noch geeignetere 2-Phenyl-oxazolin-dion-(4.5) läßt sich zwar als Zwischenprodukt bei der Herstellung der Acyl-isocyanate aus Acylamid und Oxalylchlorid formulieren, jedoch nicht isolieren.

Der Reaktionsmechanismus für die 1.4-dipolare Cycloaddition am 1.1-dipolaren Kohlenstoffatom des Isonitrils wird wie folgt angenommen: Zunächst wird wahrscheinlich der Carbonylkohlenstoff der Isocyanatgruppe elektrophil am Kohlenstoff des Isonitrils angreifen; diesem wird der nucleophile Angriff des Sauerstoffs der Acylgruppe am inzwischen zum Carboniumion gewordenen Kohlenstoff der Isonitrilgruppe und damit der Ringschluß folgen. Erst kinetische Messungen können entscheiden, ob die Reaktion als zweistufige Anlagerung aufgefaßt werden kann oder die Bildung der beiden neuen σ -Bindungen simultan erfolgt. Versuche, dipolare Zwischenstufen durch andere Dipolarophile wie Styrol, Phenylisocyanat oder Acrylnitril abzufangen, indem diese als Lösungsmittel verwendet wurden, ergaben stets dieselben Endprodukte.

Als Vertreter cycloaliphatischer Mono-isonitrile ergab Cyclohexyl-isocyanid mit Benzoyl-isocyanat 5-Cyclohexylimino-2-phenyl-oxazol-(4) (Vb). Aus *p*-Nitrophenyl-isocyanid und Benzoyl-isocyanat entstand 5-[*p*-Nitrophenylimino]-2-phenyl-oxazol-(4) (Vc). Dichloracetyl-isocyanat als Vertreter aliphatischer Acyl-isocyanate reagierte schließlich mit Phenyl-isocyanid zum 5-Phenylimino-2-dichlormethyl-oxazol-(4) (Vd).

Der DEUTSCHEN FORSCHUNGSGEMEINSCHAFT bin ich für die Bereitstellung finanzieller Mittel zu großem Dank verpflichtet. Besonders danken möchte ich der FARBWERKE HOECHST AG sowie der BADISCHEN ANILIN- & SODA-FABRIK AG — Herrn Direktor Dr. HUMMEL und Herrn Dr. HUBER — für die gewährte Unterstützung.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Geräte: Schmpp. im Linström- und Opfer-Schaum-Gerät (nicht korr.); IR-Spektren mit dem Photometer 221 (Perkin-Elmer); CH- und N-Analysen mit Mikroautomaten von Heraeus und Coleman.

Die *Acyl-isocyanate* wurden nach Vorschriften von A. J. HILL und W. M. DEGNAN¹⁵⁾ sowie nach A. J. SPEZIALE und L. R. SMITH¹⁶⁾ hergestellt; die letztere Vorschrift ist dort sehr allgemein gehalten, und nach meinen Untersuchungen ergab sie dann die besten Ausbeuten, wenn folgende Bedingungen eingehalten wurden:

Eine Suspension von 0.30 Mol *Acylamid* in 200 ccm Methylenchlorid wird unter starker Kühlung langsam mit 0.33 Mol *Oxalylchlorid* versetzt. Sofort beginnt eine starke Chlorwasserstoffentwicklung. Die Mischung wird 4—5 Stdn. unter Rückfluß erhitzt und anschlie-

¹⁴⁾ H. BEHRINGER und H. TAUL, Chem. Ber. **90**, 1398 [1957].

¹⁵⁾ J. Amer. chem. Soc. **62**, 1595 [1940].

¹⁶⁾ J. org. Chemistry **27**, 3742 [1962]; **28**, 1805 [1963].

hend das Methylenechlorid rasch abdestilliert. Der Rückstand wird fraktioniert; Feuchtigkeit muß unter allen Umständen völlig ausgeschlossen werden, da sich Acyl-isocyanate bereits durch Luftfeuchtigkeit rasch zersetzen.

1-Benzoyl-1.2.3-triazolon-(5)-carbonsäure-(4)-äthylester (II): 1.95 g (0.018 Mol) *Diazoessigester* und 2.20 g (0.015 Mol) *Benzoyl-isocyanat* werden in 20 ccm wasserfreiem Xylol 1 Stde. unter Rückfluß erhitzt; man läßt das Reaktionsgemisch über Nacht im Kühlschrank stehen und saugt das Produkt dann ab. Ausb. 2.5 g (60%). Aus Essigester/Petroläther feine Nadeln vom Schmp. 116–117°.

$C_{12}H_{11}N_3O_4$ (261.2) Ber. C 55.18 H 4.24 N 16.09 Gef. C 55.16 H 4.15 N 16.38

5-Phenylimino-2-phenyl-oxazonon-(4) (Va): Zu einer Lösung von 1.75 g (0.017 Mol) frisch dest. *Phenyl-isocyanid* in 10 ccm wasserfreiem Äther werden unter Rühren und völligem Feuchtigkeitsausschluß 2.20 g (0.015 Mol) *Benzoyl-isocyanat*, gelöst in 10 ccm wasserfreiem Äther, tropfenweise zugegeben. Das Reaktionsgefäß wird dabei durch Eiswasser gekühlt. Nach beendeter Zugabe von *Benzoyl-isocyanat* rührt man noch 2–3 Stdn. weiter und saugt schließlich den Kristallbrei ab; Ausb. an Rohprodukt 3.7 g (93%). Aus Essigester gelbe Blättchen vom Schmp. 146–147° (Zers.).

$C_{15}H_{10}N_2O_2$ (250.2) Ber. C 71.97 H 4.03 N 11.20 Gef. C 71.60 H 4.08 N 11.20

5-Cyclohexylimino-2-phenyl-oxazonon-(4) (Vb): Eine Lösung von 1.64 g (0.015 Mol) *Cyclohexyl-isocyanid* in 80 ccm wasserfreiem Benzol wird mit 2.20 g (0.015 Mol) *Benzoyl-isocyanat*, gelöst in 20 ccm wasserfreiem Äther, unter Rühren und völligem Feuchtigkeitsausschluß versetzt. Das Reaktionsgemisch wird einige Tage im Kühlschrank stengelassen und dann das Lösungsmittel entfernt. Das erhaltene kristalline Rohprodukt — Ausb. 3.2 g (83%) — wird aus Petroläther/Essigester mehrfach umkristallisiert. Schmp. 97–98°.

$C_{15}H_{16}N_2O_2$ (256.3) Ber. C 70.29 H 6.30 N 10.93 Gef. C 69.97 H 6.31 N 11.14

5-[p-Nitro-phenylimino]-2-phenyl-oxazonon-(4) (Vc): Zu einer Lösung von 2.22 g (0.015 Mol) frisch hergestelltem und chromatographisch (Aluminiumoxyd „Woelm neutral“, Akt.-St. I) gereinigtem *p-Nitrophenyl-isocyanid* in 100 ccm absol. Äther/Benzol-Gemisch (1:1) werden unter Rühren und Kühlung 2.20 g (0.015 Mol) *Benzoyl-isocyanat*, gelöst in 25 ccm absol. Äther, zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 3 Stdn. weitergerührt, dann mehrere Stdn. in den Kühlschrank gestellt, der Kristallbrei abgesaugt — Ausb. 2.5 g (57%) — und aus Benzol umkristallisiert. Schmp. 161–162° (Zers.).

$C_{15}H_9N_3O_4$ (295.2) Ber. C 61.02 H 3.08 N 14.24 Gef. C 61.18 H 3.24 N 14.12

5-Phenylimino-2-dichlormethyl-oxazonon-(4) (Vd): Darstellung analog Va. Aus 3.08 g (0.030 Mol) *Phenyl-isocyanid* und 4.62 g (0.030 Mol) *Dichloracetyl-isocyanat* erhält man 7.5 g (96%) Vd. Aus Essigester Schmp. 129–130° (Zers.).

$C_{10}H_6Cl_2N_2O_2$ (257.1) Ber. C 46.70 H 2.35 N 10.90 Gef. C 46.29 H 2.78 N 10.56