

Lilly Capuano und Mechthild Zander

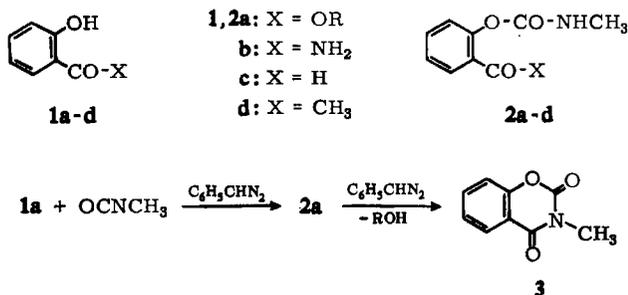
Phenyldiazomethan als Cyclisierungsmittel, II¹⁾

Reaktion von Salicylaldehyd, *o*-Hydroxy-acetophenon und 1-Hydroxy-isatin mit Methylisocyanat²⁾

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität des Saarlandes, Saarbrücken
(Eingegangen am 17. Mai 1967)

Phenyldiazomethan katalysiert die Addition von Methylisocyanat an Salicylaldehyd (**1c**) und *o*-Hydroxy-acetophenon (**1d**) unter Isomerisierung der primär gebildeten Carbamoylderivate **2c**, **d** zu cyclischen Hydroxy(Carbamoyloxy)-amiden **4a—c** (Rkt. 2—4); das aus **1d** gebildete **4c** stabilisiert sich durch Wasserabspaltung zu **6** (Rkt. 4). Bei der Reaktion von 1-Hydroxy-isatin (**7a**) mit Methylisocyanat und Phenyldiazomethan als Katalysator wird das Carbamoylderivat **7b** isoliert; dieses cyclisiert jedoch in Gegenwart von Phenyldiazomethan/Äthanol analog **2c**, **d** zu einem neuen heterocyclischen System (**8**) (Rkt. 5).

Eine frühere Untersuchung¹⁾ hatte ergeben, daß Diazoalkane — insbesondere Phenyldiazomethan — sowohl die Addition von Isocyanaten an Salicylester (**1a**) zu *O*-Carbamoyl-salicylesteren **2a** als auch die Cyclisierung von **2a** zu 2,4-Dioxo-3,4-dihydro-2*H*-1,3-benzoxazinen (**3**) katalysieren (Gl. 1). Die katalytische Wirkung der Diazoalkane hatten wir durch die Bildung von Übergangskomplexen erklärt, in denen die Diazoalkane die Rolle von Protonenüberträgern spielen.



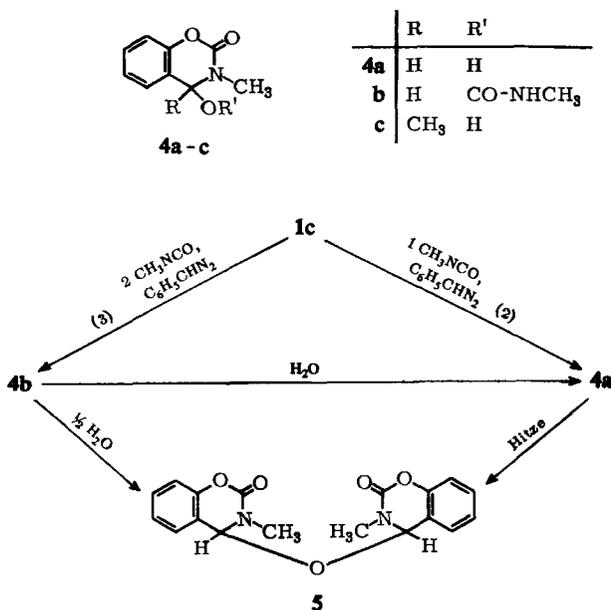
Es gelang uns seither nicht, Salicylsäurenitril und Salicylchlorid auf analoge Weise mit Isocyanaten zu kondensieren; Salicylamid (**1b**) addiert zwar Methylisocyanat bereits ohne Katalysator unter Bildung des noch nicht beschriebenen *O*-Methylcarbamoyl-salicylamids (**2b**), und Phenyldiazomethan beschleunigt diese Reaktion, ermöglicht jedoch nicht die Cyclisierung von **2b** zu **3**. Möglicherweise ist in **2b** der nucleophile Angriff des vom Isocyanat herrührenden N am Amidcarbonyl durch die

¹⁾ Als I. Mitteil. soll gelten: L. Capuano und M. Zander, Chem. Ber. 99, 3085 (1966).

²⁾ Aus der Dissertat. M. Zander, Univ. Saarbrücken 1967.

Mesomerie der Amidgruppe erschwert. Da ein solcher, die Elektrophilie des Carbonyl-C schwächerer Effekt in der Aldehyd- und der Ketogruppe nicht vorliegt, war zu erwarten, daß *o*-Hydroxy-arylaldehyde und -ketone mit Isocyanaten bei Gegenwart von Phenyldiazomethan noch leichter cyclisieren sollten als Salicylester.

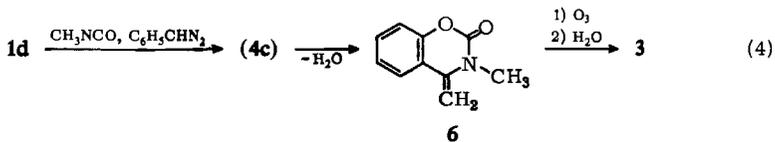
Salicylaldehyd (**1c**) wurde bereits von *Strube* und *Mackellar*³⁾ mit Methylisocyanat unter Anwendung von Triäthylamin als Katalysator umgesetzt: er bildet nach mehrstündiger Einwirkung — schneller in der Wärme — 4-Hydroxy-3-methyl-3.4-dihydro-2*H*-1.3-benzoxazinon-(2) (**4a**) in mäßiger Ausbeute. Wir setzten **1c** mit 1 und 2 Mol-äquivalenten Methylisocyanat bei Raumtemperatur in Gegenwart einer katalytischen Menge Phenyldiazomethan um und erhielten nahezu momentan und quantitativ im 1. Fall **4a**, im 2. Fall das bisher noch nicht beschriebene 4-Methylcarbamoyloxy-3-methyl-3.4-dihydro-2*H*-1.3-benzoxazinon-(2) (**4b**), das durch das Auftreten von 2 CO-Banden bei 1704 und 1745/cm sowie einer NH-Bande bei 3311/cm im IR-Spektrum (KBr) charakterisiert wurde (Rkt. 2,3). **4b** hydrolysiert bei kurzem Aufkochen mit Wasser zu **4a**; in nicht absolutierten organischen Lösungsmitteln geht es allmählich in den bisher noch nicht beschriebenen Bis-[2-oxo-3-methyl-3.4-dihydro-2*H*-1.3-benzoxazinyl-(4)]-äther (**5**) über, dessen Konstitution durch Molekulargewicht, IR-Spektrum (KBr) (eine einzige starke CO-Bande bei 1736/cm; Fehlen sowohl einer NH- als einer OH-Bande in der Gegend von 3000/cm) und die leichte Bildung auch beim trockenen Erhitzen von **4a** oberhalb des Schmelzpunktes begründet wurde*).



* Inzwischen erhielten wir Kenntnis von einer Arbeit von *G. Bobowski* und *J. Shavel Jr.*, *J. org. Chemistry* **32**, 953 (1967), in der **5** bereits beschrieben ist.

3) *R. E. Strube* und *F. A. Mackellar*, *Recueil Trav. chim. Pays-Bas* **83**, 1191 (1964).

In der Reihe der Hydroxyarylketone reagiert *o*-Hydroxy-acetophenon (**1d**) mit Methylisocyanat und einer katalytischen Menge Phenyldiazomethan sogar über **4c** hinaus, indem es aus der Carbinolgruppe intramolekular Wasser zum bisher noch unbekanntem 3-Methyl-4-methylen-3,4-dihydro-2*H*-1,3-benzoxazinon-(2) (**6**) abgespalten; dessen Konstitution wurde durch Ozonolyse zu **3** bewiesen (Gl. 4).



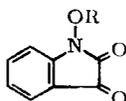
Es schien nunmehr von Interesse zu prüfen, ob mit Hilfe von Phenyldiazomethan auch der Einbau eines Moleküls Isocyanat zwischen ein *Chinon*carbonyl und eine am benachbarten Ringatom ständige OH-Gruppe möglich ist, wobei anstelle eines Oxazins ein Oxazolsystem gebildet werden müßte. Als Beispiel setzten wir 1-Hydroxy-isatin (**7a**) mit Methylisocyanat um. Mit der moläquivalenten Menge CH_3NCO bildet **7a** quantitativ — schneller in Gegenwart von Phenyldiazomethan — ein orangefarbenes Addukt, das wir als 1-Methylcarbamoyloxy-isatin (**7b**) formulieren: für die offenkettige Carbamoylierung unter Beibehaltung des Isatinsystems sprechen Farbe und 3 CO-Banden bei 1789, 1770 und 1751/cm sowie eine NH-Bande bei 3356/cm im IR-Spektrum (Suspension in Tripen).

Mit 2 Moläquivalenten CH_3NCO und einer katalytischen Menge Phenyldiazomethan geht **7a** dagegen quantitativ in ein farbloses Produkt über, das auch aus fertigem **7b** mit Methylisocyanat und Phenyldiazomethan entsteht; es wird im IR-Spektrum (KBr) durch 3 CO-Banden bei 1783, 1757 und 1715/cm charakterisiert, von denen die letzte nach Auflösung in CH_2Cl_2 stark an Intensität verliert und in Chloroform vollständig verschwindet. Formal können bei der Addition von 1 Mol. CH_3NCO an **7b** 4 Isomere entstehen: 1. das *N*-Methylcarbamoyl-Derivat von **7b** (**7c**), dessen Bildung indessen wenig wahrscheinlich ist, da bisher noch nie eine diazoalkan-katalysierte Addition von Isocyanat an die Carbamoylgruppe beobachtet wurde; 2. das *O*-Methylcarbamoyl-Derivat **8b** des Oxadiazolo-indols **8a**, das selbst durch Isomerisierung aus **7b** entstanden sein könnte (Rkt. 5); 3. das mit **8b** isomere Oxazolo-oxadiazolo-indol **9a** mit Spiran-Struktur; 4. das bicyclische System **10**, dessen Modell jedoch wegen starker Spannung nicht konstruiert werden konnte.

Das Auftreten von 3 CO-Banden im IR-Spektrum spricht für das Vorliegen der festen Substanz als **8b**, das Verschwinden der CO-Bande nach Auflösung in Chloroform könnte vielleicht auf Cyclisierung zu **9a** hindeuten. Wir konnten die Struktur **8b** weitgehend sichern, indem es uns gelang, **7b** durch Behandlung mit Phenyldiazomethan bei Gegenwart von wenig Äthanol zunächst in ein farbloses Isomeres überzuführen, für welches nur die Formulierung nach **8a** übrigbleibt. Entsprechend zeigt das Produkt im IR-Spektrum (Tripen) 2 CO-Banden bei 1754 und 1730/cm und bildet mit Diazomethan ein *O*-Methylderivat, dessen Methoxylgehalt auf den für **8c** berechneten stimmt. **8a** ließ sich mit Methylisocyanat und Phenyldiazomethan in **8b** überführen. Somit konnten sämtliche Stufen der Reaktion (5) verwirklicht werden.

8b bildet mit Diazomethan ein *O*-Methylderivat, das sich zwanglos von dem auf Grund der IR-Spektren vermuteten Isomeren **9a** ableiten läßt und als **9b** formuliert wurde.

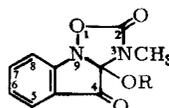
Reaktion (5) konnte auch mit Triäthylamin als Katalysator durchgeführt werden, wobei die Bildung von **7b** aus **7a** schneller, die von **8b** aus **7a** langsamer erfolgte als mit Phenyldiazomethan und die Isomerisierung von **7b** zu **8a** mit beträchtlicher Verharzung verbunden war.



7a: R = H

b: R = CO-NHCH₃

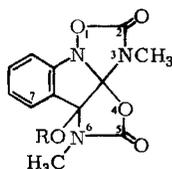
c: R = CO-N(CH₃)-CO-NHCH₃



8a: R = H

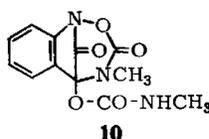
b: R = CO-NHCH₃

c: R = CH₃

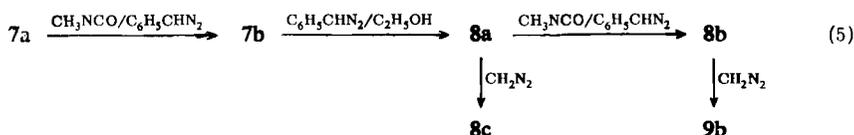


9a: R = H

b: R = CH₃



10



Es werden sich sowohl in der heterocyclischen als auch in der carbocyclischen Reihe noch weitere Fälle finden lassen, bei denen die für diesen Typ der Oxazolsynthese erforderlichen Bedingungen erfüllt sind.

Herrn Prof. Dr. B. Eistert danken wir für die Förderung der Arbeit durch Sachmittel, den Houillères du Bassin de Lorraine für die Fräulein M. Zander genehmigte Zeit für Forschung, den Herren Dr. H. G. Hahn und J. Müller für die IR-Spektren und den Herren Dipl.-Chem. W. Marks und K. Schäfer für die Elementaranalysen. Fräulein R. Zander danken wir für ihre ausgezeichnete Mitarbeit.

Beschreibung der Versuche

Die Schmelzpunkte wurden im Heizblock bestimmt und sind unkorrigiert. Die Elementaranalysen wurden nach dem Verfahren *W. Walisch* erhalten.

Umsetzung von Salicylamid (1b) mit Methylisocyanat

O-Methylcarbamoyl-salicylamid (2b)

a) Die Lösung von 1.0 g **1b** in 3 ccm Dioxan wurde mit 0.83 g (2 Moläquiv.) *Methylisocyanat* versetzt. Nach 1 Stde. hatten sich 1.4 g **2b** (quantitat.) kristallin ausgeschieden, die abgesaugt, mit Äther gewaschen und aus Äthanol umkristallisiert wurden. Schmp. 153°.

$C_9H_{10}N_2O_3$ (194.2) Ber. C 55.66 H 5.19 N 14.43 Gef. C 55.7 H 5.04 N 14.3

b) Bei Wiederholung von Versuch a) unter Zugabe einer Lösung von 70 mg *Phenyldiazomethan* in 1 ccm Äther erfolgte quantitat. Ausscheidung von **2b** nahezu momentan.

Umsetzung von Salicylaldehyd (1c) mit Methylisocyanat

1. *4-Hydroxy-3-methyl-3.4-dihydro-2H-1.3-benzoxazinon-(2)* (**4a**): Die Lösung von 1.2 g **1c** in 1 ccm Äther wurde mit 0.6 g (1.07 Moläquiv.) *Methylisocyanat* und 1 ccm einer 10proz. äther. *Phenyldiazomethan*-Lösung versetzt. Die Reaktion setzte sofort unter Erwärmung ein, und nach wenigen Min. hatten sich 1.65 g **4a** (quantitat.) vom Schmp. (aus Benzol) und Misch-Schmp. mit authent. **4a**³⁾ 124° ausgeschieden.

2. *4-Methylcarbamoyloxy-3-methyl-3.4-dihydro-2H-1.3-benzoxazinon-(2)* (**4b**): Zu der Lösung von 1.0 g **1c** in 2 ccm Äther wurden 1.0 g (2.14 Moläquiv.) *Methylisocyanat* und 1 ccm 10proz. äther. *Phenyldiazomethan*-Lösung gegeben. In heftiger Reaktion kristallisierten 1.94 g **4b** (quantitat.) nahezu momentan. Nach Abdampfen des Äthers und überschüss. *Methylisocyanats* i. Vak. wurde der Niederschlag in Petroläther aufgenommen, abgesaugt und aus Benzol/Petroläther umkristallisiert. Schmp. 105–106° (Zers.). **4b** zerfließt an feuchter Luft unter Gelbfärbung und Entwicklung von Methylamin.

$C_{11}H_{12}N_2O_4$ (236.2) Ber. C 55.94 H 5.12 N 11.86⁶ Gef. C 55.9 H 5.15 N 12.1

Hydrolyse: Eine Probe von **4b** wurde mit *Wasser* bis zur vollständigen Auflösung gekocht, die Lösung i. Vak. weitgehend eingedampft und der ölige Rückstand durch Anreiben kristallisiert. Er erwies sich durch Schmp. (aus Benzol/Petroläther) und Misch-Schmp. 124° als identisch mit **4a**.

Bis-[2-oxo-3-methyl-3.4-dihydro-2H-1.3-benzoxazinyl-(4)]-äther (5)

a) Eine Probe **4b** wurde in wenig Benzol gelöst. Nach 1 Woche kristallisierte **5** vom Schmp. 203° aus.

$C_{18}H_{16}N_2O_5$ (340.3) Ber. C 63.53 H 4.74 N 8.23

Gef. C 63.3 H 4.72 N 8.3 Mol.-Gew. 336 (ebullioskop. in $CHCl_3$)

b) Eine Probe **4a** wurde im Glycerinbad 10–15 Min. auf ca. 130° erhitzt. Die wiedererstarrte glasige Schmelze zeigte nach Umkristallisieren aus Benzol den Schmp. und Misch-Schmp. mit dem oben beschriebenen **5** 203°.

Umsetzung von *o*-Hydroxy-acetophenon (1d) mit Methylisocyanat

3-Methyl-4-methylen-3.4-dihydro-2H-1.3-benzoxazinon-(2) (**6**): Zu der Mischung von 1.0 g **1d** und 0.75 g *Methylisocyanat* (1.8 Moläquiv.) wurde unter Kühlung 1 ccm einer 10proz. äther. *Phenyldiazomethan*-Lösung gegeben. In heftiger Reaktion bildete sich momentan ein dickes Öl, das nach 2 Tagen kristallisierte. Nach Verjagen von überschüss. *Methylisocyanat* und Umkristallisieren aus Äthanol/Wasser 1.1 g **6** (85%) vom Schmp. 70°.

$C_{10}H_9NO_2$ (175.2) Ber. C 68.56 H 5.18 N 8.0 Gef. C 68.2 H 5.25 N 8.2

Ozonolyse: Durch die Lösung von **6** in Essigester wurde $\frac{1}{2}$ Stde. bei -15 bis -18° ein Ozon-Strom von ca. 7 Blasen/Min. geleitet. Dann wurde mit Wasser versetzt, die organische Schicht abgetrennt und die wäßr. Phase noch einmal mit Äther extrahiert. Aus den vereinigten Auszügen kristallisierte nach Trocknen über CaCl_2 und Abdampfen des Lösungsmittels i. Vak. **3** vom Schmp. (aus Äthanol) und Misch-Schmp. mit authent. **3**¹⁾ 147° .

Umsetzung von 1-Hydroxy-isatin (7a) mit Methylisocyanat

1. *1-Methylcarbamoyloxy-isatin (7b):* Die Aufschlammung von 1.0 g feingepulvertem **7a** in 5 ccm absol. Äther wurde mit 0.37 g (etwa 1 Moläquiv.) *Methylisocyanat* und 1 ccm einer 10proz. äther. *Phenyldiazomethan*-Lösung versetzt und ca. $\frac{1}{2}$ Stde. gerührt. Der einheitlich orangefarbene Kristallbrei von 1.35 g **7b** (quantitat.) wurde abgesaugt, mit Äther gewaschen und aus Benzol umkristallisiert. Schmp. $136-138^\circ$ (Zers.).

$\text{C}_{10}\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_4$ (220.2) Ber. C 54.55 H 3.66 N 12.72 Gef. C 54.9 H 3.59 N 12.3

3a-Hydroxy-2.4-dioxo-3-methyl-2.3.3a.4-tetrahydro-[1.2.4]oxadiazolo[2.3-a]indol (8a): Die Aufschlammung von 1.0 g **7b** in 10 ccm absol. Äther wurde mit 10 ccm Äthanol sowie 2 ccm einer 10proz. äther. *Phenyldiazomethan*-Lösung versetzt und 3–4 Stdn. gerührt, wobei **7b** allmählich in Lösung ging. Nach Abfiltrieren von braunen Flocken wurde das Lösungsmittel i. Vak. abgedampft. Der Rückstand betrug 0.95 g rohes **8a**, das nach Auswaschen mit Äther und Umkristallisieren aus Benzol/Petroläther unter Vermeiden längeren Erwärms bei 131° (unter Rotfärbung und Zers.) schmolz. Das Produkt verfärbt sich bei längerem Stehenlassen.

$\text{C}_{10}\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_4$ (220.2) Ber. C 54.55 H 3.66 N 12.72 Gef. C 54.9 H 3.60 N 12.42

Methylderivat 8c: Die Suspension von 0.5 g **8a** in wenig Petroläther wurde mit einer äther. *Diazomethan*-Lösung aus 2 g Nitrosomethylharnstoff⁴⁾ unter Rühren versetzt und noch $\frac{1}{2}$ Stde. weitergerührt, bis **8a** sich vollends aufgelöst hatte und die Stickstoffentwicklung beendet war. Nach Abdampfen des Lösungsmittels i. Vak. wurde der ölige Rückstand mehrmals aus Äther/Petroläther umgefällt: Schmp. unscharf bei 124° (Sintern ab ca. 100°).

$\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_4$ (234.2) Ber. 1OCH_3 13.24 Gef. OCH_3 12.54

2. *3a-Methylcarbamoyloxy-2.4-dioxo-3-methyl-2.3.3a.4-tetrahydro-[1.2.4]oxadiazolo[2.3-a]-indol (8b)*

a) Die Aufschlammung von 1.0 g **7a** in 5 ccm absol. Äther wurde mit 0.8–1.0 g *Methylisocyanat* und 1 ccm einer 10proz. äther. *Phenyldiazomethan*-Lösung 1 Stde. gerührt, bis der Kristallbrei vollständig entfärbt war. Nach Absaugen und Waschen mit Äther 1.65 g **8b** (97%). Nach wiederholtem Umkristallisieren aus Benzol/Petroläther Schmp. 125° (Zers.), nach Wiedererstarren zweiter Schmp. 208° .

$\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_5$ (277.2) Ber. C 52.00 H 4.00 N 15.16 Gef. C 52.1 H 4.01 N 14.8

b) Die Mischung von 0.5 g **7b** und 0.19 g *Methylisocyanat* wurde mit 1 ccm einer 10proz. äther. *Phenyldiazomethan*-Lösung $\frac{1}{2}$ Stde. gerührt. Entfärbung des Kristallbreis erfolgte alsbald unter quantitat. Bildung von **8b**, das analog a) aufgearbeitet wurde und durch Schmp. und Misch-Schmp. mit dem oben beschriebenen **8b** 125° und 208° sowie auf Grund der Übereinstimmung der IR-Spektren identifiziert wurde.

c) Die Suspension von 0.2 g **8a** in 5 ccm absol. Äther wurde mit 0.75 g *Methylisocyanat* versetzt und mit 0.5 ccm einer 10proz. äther. *Phenyldiazomethan*-Lösung $\frac{1}{2}$ Stde. gerührt. Das Produkt wurde wie oben aufgearbeitet. Mit **8b** übereinstimmendes IR-Spektrum.

6a-Methoxy-2.5-dioxo-3.6-dimethyl-2.3.6.6a-tetrahydro-5H-[1.3]oxazolo[5.4-b]-[1.2.4]oxadiazolo[2'.3'-a]indol (9b): Die Lösung von 1.0 g **8b** in Chloroform wurde mit einer äther. *Diazomethan*-Lösung aus 5 g Nitrosomethylharnstoff⁴⁾ versetzt. Am nächsten Tag wurde das

⁴⁾ F. Arndt, Org. Syntheses, Coll. Vol. II, 165 (1943).

Lösungsmittel i. Vak. abgedampft, das ölige Produkt in heißem Äther aufgenommen und nach Abfiltrieren eines geringen Rückstands mit Petroläther versetzt. Das nach einigen Stdn. auskristallisierende **9b** wurde durch Auswaschen mit wenig Aceton von anhaftendem Öl befreit und zeigte (aus Benzol/Petroläther) den Schmp. 165° (Zers. nach Rotfärbung).

$C_{13}H_{13}N_3O_5$ (291.3) Ber. C 53.60 H 4.50 N 14.42 $1OCH_3$ 10.65
Gef. C 53.7 H 4.49 N 14.4 OCH_3 10.84

Umsetzung bei Gegenwart von Triäthylamin: Die Darstellung von a) **7b** nach 1. und b) **8b** nach 2. a) wurde unter Anwendung von 0.03–0.05 ccm *Triäthylamin* anstelle von Phenyl-diazomethan wiederholt. Sie erfolgte bei a) momentan, bei b) in 2–3 Stdn.

c) Die Isomerisierung von **7b** zu **8a** nach 1. wurde ebenfalls unter Anwendung von 0.05 ccm *Triäthylamin* anstelle von Phenyl-diazomethan wiederholt: aus dem stark verharzten Reaktionsgemisch konnte das rohe **8a** nur durch wiederholtes Umfällen aus Äther/Petroläther in schlechter Ausb. isoliert werden.

Umsetzung ohne Katalysator: Eine Suspension von **7a** in Äther reagierte mit 1–3 Mol *Methylisocyanat* innerhalb $3\frac{1}{2}$ –4 Stdn. ausschließlich unter Bildung von **7b**.

[209/67]