

Helmut Seidl¹⁾, Rolf Huisgen und Rudolf Grashey²⁾

1.3-Dipolare Cycloadditionen, XLVIII³⁾

Einige Umsetzungen von Nitronen und heteroaromatischen Aminoxiden mit Phenylisocyanat und Phenylsenföl⁴⁾

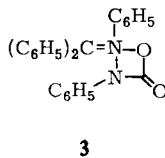
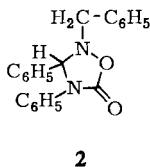
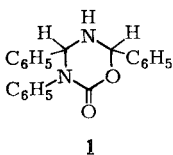
Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität München

(Eingegangen am 21. August 1968)

Während die 1.2.4-Oxadiazolidone-(5) aus Nitronen und Phenylisocyanat isolierbar sind, fragmentieren diejenigen aus Pyridin-, Isochinolin- und Phenanthridin-*N*-oxid unter spontaner Rearomatisierung zu den Anilino-heteroaromaten und CO₂. Phenylisothiocyanat geht analoge Reaktionen ein. Schwefelkohlenstoff vermag Isochinolin-*N*-oxid zu desoxydieren.

A. Nitrone

Beckmann⁵⁾ und Goldschmidt⁶⁾ ließen Phenylisocyanat auf „*N*-Benzyl-β-benzaldoxim“ einwirken, lange bevor die Struktur der Nitrone bekannt oder die auf einem Irrtum beruhende Namengebung⁷⁾ erfolgt war. Der Formelvorschlag **1** für das Addukt⁵⁾ wurde schon 1894 durch die 1.2.4-Oxadiazolidon-Formel **2** ersetzt⁸⁾; die Spaltung mit Natriumäthylat in *N*-Benzyl-*N'*-phenyl-benzamidin⁹⁾ befand sich im Einklang mit dieser Konstitution.



Staudinger und Miescher¹⁰⁾ fanden die Anlagerung des Phenylisocyanats an Triphenylnitron reversibel; ihre Formel **3** ist nicht mehr aktuell. Phenylisocyanat-Addukte wurden zur Charakterisierung des *N*-Phenyl-*C*-styryl-nitrons¹¹⁾ und des Δ¹-Pyrrolin-*N*-oxids¹²⁾ verwendet.

¹⁾ Aus der Dissertat. H. Seidl, Univ. München 1964.

²⁾ Versuche R. Grashey, 1959.

³⁾ XLVII. Mittell.: R. Huisgen, H. Seidl und J. Wulff, Chem. Ber. 102, 915 (1969), vorstehend.

⁴⁾ Vorläuf. Mittell.: R. Grashey, R. Huisgen und H. Leitermann, Tetrahedron Letters [London] 12, 9 (1960); R. Huisgen, Angew. Chem. 75, 604, 626, 628 (1963).

⁵⁾ E. Beckmann, Ber. dtsh. chem. Ges. 23, 3332 (1890).

⁶⁾ H. Goldschmidt, Ber. dtsh. chem. Ges. 23, 2746 (1890).

⁷⁾ P. Pfeiffer, Liebigs Ann. Chem. 411, 72 (1916).

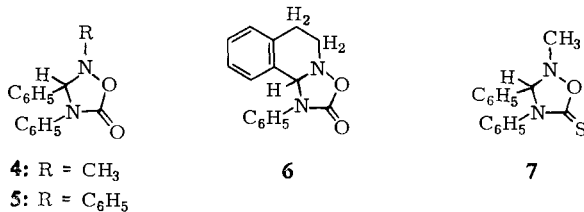
⁸⁾ E. Beckmann, Ber. dtsh. chem. Ges. 27, 1957 (1894).

⁹⁾ E. Beckmann und E. Fellrath, Liebigs Ann. Chem. 273, 1 (1893).

¹⁰⁾ H. Staudinger und K. Miescher, Helv. chim. Acta 2, 554 (1919).

¹¹⁾ G. E. Utzinger und F. A. Regenass, Helv. chim. Acta 37, 1892 (1954).

¹²⁾ J. Thesing und W. Sirrenberg, Chem. Ber. 92, 1748 (1959).

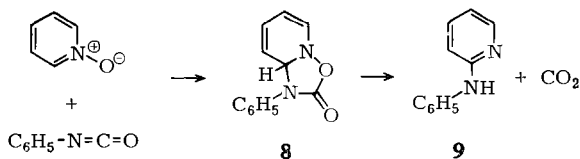


Einige weitere Phenylisocyanat-Addukte bezeugen die Allgemeingültigkeit, zumindest für *C*-Aryl-nitrone. *N*-Methyl-*C*-phenyl-nitron, *C,N*-Diphenyl-nitron und 3.4-Dihydro-isochinolin-*N*-oxid vereinigten sich bei Raumtemperatur mit Phenylisocyanat zu 94, 80 bzw. 96% der kristallinen Oxadiazolidone **4**–**6**. Die infrarote Carbonylschwingung bei 1746/cm ist die eines cyclischen Carbaminats; bei 4.5-Diphenyl-oxazolone(2) findet man sie bei 1748/cm¹³. Einem aus Phenylsenföl und *N*-Methyl-*C*-phenyl-nitron erhaltenen Addukt schreiben wir die analoge Formel **7** zu.

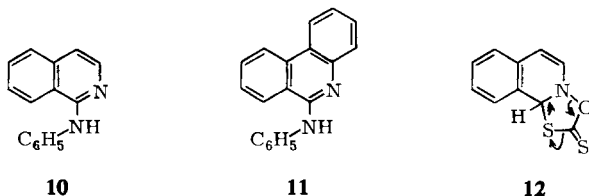
Das Massenspektrum von **4** weist drei bevorzugte Richtungen der Fragmentierung nach, die gemeinsam nur mit der Oxadiazolidon-Formel vereinbar sind. Neben der Rückspaltung in *N*-Methyl-*C*-phenyl-nitron und Phenylisocyanat – den *m/e*-Werten 135 und 119 entsprechend – treten als Resultat einer zweiten Spaltung die Ionen von CO₂ und des Restes C₁₄H₁₄N₂ bei *m/e* 44 und 210 auf. Ein Ion mit der Masse 180 unterscheidet sich vom Benzyliden-anilin um den Minderbesitz eines Hydrid-Ions.

B. Heteroaromatische *N*-Oxide

Pyridin-*N*-oxid reagierte mit Phenylisocyanat in Dimethylformamid bei 110° unter Kohlendioxid-Austritt und Bildung von 77% 2-Anilino-pyridin (**9**). Es liegt nahe, das 1.2.4-Oxadiazolidon **8** als Zwischenstufe anzunehmen. Die im Vergleich zu den Nitron-Addukten erleichterte Decarboxylierung geht auf das Konto der Rearomatisierung.



Entsprechende Umsetzungen des Isochinolin- und Phenanthridin-*N*-oxids mit Phenylisocyanat vollzogen sich schon bei Raumtemperatur und ergaben 75 bzw. 87% der strukturell gesicherten Anilino-aromaten **10** und **11**. Diese Darstellung von **9**–**11**



¹³) R. Huisgen und H. Blaschke, Chem. Ber. **98**, 2985 (1965).

ist weit bequemer als der Weg über die Chloraromaten, den wir für die Synthese der Vergleichspräparate benutzten. Auch mit Phenylsenföhl trat Isochinolin-oxid bei 70° zu 59% 1-Anilino-isochinolin (**10**) zusammen; die Rückkehr zum aromatischen System ist hier mit Kohlenoxysulfid-Abspaltung verbunden.

Während Isochinolin-*N*-oxid in siedendem Schwefelkohlenstoff nicht verändert wurde, kam es in Dimethylformamid-Lösung bei 110° zur Desoxydation; neben 95% Isochinolin isolierte man 88% elementaren Schwefel. Ein primäres Cycloaddukt gemäß **12** ist denkbar.

Unabhängig von uns⁴⁾ wurde die Umwandlung des Phenanthridin-oxids in **11** von Hayashi¹⁴⁾ aufgefunden, der auch 3-Phenyl-chinoxalin-1-oxid mit Phenylisocyanat umsetzte¹⁵⁾. Schließlich beschrieben Takahashi und Kano¹⁶⁾ analoge Reaktionen des 1-Methyl-benzimidazol-3-oxids mit Phenylisocyanat, Phenylsenföhl und Schwefelkohlenstoff.

Mechanistische Studien über die Anlagerung von Nitronen und heteroaromatischen Aminoxiden an heterokumulierte Bindungen liegen noch nicht vor. Es bleibt daher offen, ob die Cycloaddukte einstufig oder über eine zwitterionische Zwischenstufe entstehen.

Beschreibung der Versuche

2-Methyl-3,4-diphenyl-1,2,4-oxadiazolidon-(5) (**4**): 2,22 g (16,4 mMol) *N*-Methyl-*C*-phenyl-nitron mischte man mit 18,5 g frisch dest. Phenylisocyanat, wobei leichte Erwärmung auftrat. Nach 17 Stdn. bei Raumtemp. wurde der Kristallkuchen mit Petroläther digeriert und abgeseigt; unter Aufarbeitung der Mutterlauge isolierte man 3,91 g (94%) farblose glänzende Nadeln mit Schmp. 122,5–124° (Methanol).

IR (KBr): C=O 1746, Benzolbande 1602 (st), C—O 1135, arom. CH-Wagging 683, 696, 739, 753/cm.

C₁₅H₁₄N₂O₂ (254,3) Ber. C 70,85 H 5,55 N 11,02 Gef. C 71,35 H 5,73 N 11,03

2,3,4-Triphenyl-1,2,4-oxadiazolidon-(5) (**5**): 2,96 g (15,0 mMol) *C,N*-Diphenyl-nitron wurden mit 3,68 g (31 mMol) Phenylisocyanat in 20 ccm Methylenchlorid 12 Stdn. geschüttelt. Nach Absaugen vom kristallinen Addukt gelangte man unter Aufarbeitung der Mutterlauge zu 3,82 g (80%) **5**; aus Aceton farblose, verfilzte Nadeln mit Zers.-P. 167°.

C₂₀H₁₆N₂O₂ (316,3) Ber. C 75,93 H 5,10 N 8,86 Gef. C 75,68 H 5,31 N 8,81

*2-Oxo-1-phenyl-1,5,6,10b-tetrahydro-2H-[1,2,4]oxadiazolo[3,2-*a*]isochinolin* (**6**): Bei der Zugabe von 6,5 g (55 mMol) Phenylisocyanat zur Lösung von 2,04 g (13,8 mMol) 3,4-Dihydro-isochinolin-*N*-oxid in 10 ccm absol. Benzol trat exotherme Reaktion ein. Nach 2 Tagen bei Raumtemp. befreite man vom Solvens; der gelbrote Rückstand kristallisierte langsam und wurde aus Methylenchlorid/Äther, dann aus Äther/Petroläther umgelöst: 2,80 g und 0,74 g (zus. 96%) vom Schmp. 106–107°.

C₁₆H₁₄N₂O₂ (266,3) Ber. C 72,16 H 5,30 N 10,52 Gef. C 72,43 H 5,25 N 10,47

¹⁴⁾ E. Hayashi, J. pharmac. Soc. Japan [Yakugaku Zasshi] **81**, 1030 (1961); C. A. **55**, 27311 (1961).

¹⁵⁾ E. Hayashi und C. Iijima, J. pharmac. Soc. Japan [Yakugaku Zasshi] **82**, 1093 (1962); C. A. **58**, 4551 (1963).

¹⁶⁾ S. Takahashi und H. Kano, Chem. pharmac. Bull. [Tokyo] **12**, 1290 (1964).

2-Methyl-3,4-diphenyl-1,2,4-oxadiazolidin-thion-(5) (**7**): 2.03 g (15.0 mMol) *N-Methyl-C-phenyl-nitron* reagierten mit 8.1 g (60 mMol) *Phenylsenföl* 20 Stdn. bei Raumtemp., dann noch 26 Stdn. bei 60°. Nach Anreiben mit Äther/Petroläther kristallisierten langsam 2.12 g (52%) mit Schmp. 103–107°; aus Methanol Schmp. 108–109°.

$C_{15}H_{14}N_2OS$ (270.3) Ber. C 66.64 H 5.22 N 10.36 Gef. C 66.81 H 5.30 N 10.08

2-Anilino-pyridin (**9**): 1.24 g (13 mMol) *Pyridin-N-oxid*¹⁷⁾ in 10 ccm Dimethylformamid versetzte man bei 20° mit 3.10 g (26 mMol) *Phenylisocyanat* in 3 Anteilen, erwärmte 7 Stdn. auf 110°, engte i. Vak. ein und destillierte 2 mal bei 130–140° (Bad)/0.003 Torr: 1.70 g (77%) farblose Kristalle mit Schmp. 104–105°; aus Benzol bei 106–107° schmelzende Blättchen (Lit.¹⁸⁾: 108°). *Pikrat*: Schmp. 227° (Äthanol).

Ein Vergleichspräparat wurde aus *2-Brom-pyridin* und *Anilin* mit *Zinkchlorid* bei 170° bereitet. Nach Aufarbeitung mit Wasser erhielt man ein bei 105° schmelzendes Destillat. Das *Pikrat*, Schmp. 227–228°, wurde durch Misch-Schmp. und IR-Vergleich mit obigem Präparat identifiziert.

1-Anilino-isochinolin (**10**)

a) 1.90 g (13.1 mMol) durch Hochvak.-Destillation gereinigtes *Isochinolin-N-oxid*¹⁹⁾ reagierten in 20 ccm Dimethylformamid mit 2.40 g (20.1 mMol) *Phenylisocyanat*, portionsweise zugesetzt, exotherm unter Kohlendioxid-Entbindung. Man erwärmte noch 2 Stdn. auf 40° und destillierte bei 180–190° (Bad)/0.003 Torr: 2.15 g (75%), aus Methanol seiden glänzende, farblose Blättchen mit Schmp. 104–106° (Lit.²⁰⁾: 104–105°). *Pikrat*: Aus Äthanol Schmp. 201–203°.

b) 1.45 g (10.0 mMol) *Isochinolin-N-oxid* setzte man in 7 ccm Dimethylformamid mit 2.00 g (14.8 mMol) *Phenylsenföl* 2 Stdn. im 70°-Bad um; Gasentwicklung und Rotfärbung. Nach Abziehen des Solvens und des überschüss. Dipolarophils i. Vak. nahm man in Methanol auf und erhielt 1.30 g (59%) **10** mit Schmp. 110°; Misch-Schmp. und IR-Vergleich.

c) 2.00 g (13.8 mMol) *Isochinolin-N-oxid* trug man portionsweise in 7.5 ccm gekühltes *Phosphoroxchlorid* ein, kochte 30 Min. unter Rückfluß, goß in Wasser, machte natriumcarbonat-alkalisch und destillierte mit Wasserdampf. Der Ätherextrakt des Destillats hinterließ 1.70 g (75%) *1-Chlor-isochinolin* mit Schmp. 24–27°; bei 148–150°/12 Torr ging das Reinprodukt über. 1.50 g davon erhitzte man mit 0.90 g *Anilin* 30 Min. auf 130°; aus heißem Wasser 1.05 g (52%) **10**, nach Umlösen aus Methanol in Schmp. und IR identisch.

6-Anilino-phenanthridin (**11**)

a) 700 mg (3.58 mMol) *Phenanthridin-N-oxid*²¹⁾, in 10 ccm Dimethylformamid suspendiert, gingen auf Zusatz von 600 mg (5.04 mMol) *Phenylisocyanat* hin unter spontaner Erwärmung in Lösung. Nach 24 Stdn. engte man i. Vak. ein und versetzte mit Äther: 840 mg (87%) **11**; aus Äthanol farblose, bei 157–158° (Lit.¹⁴⁾: 152–154°) schmelzende Nadeln.

$C_{19}H_{14}N_2$ (270.3) Ber. C 84.42 H 5.22 N 10.36 Gef. C 84.28 H 5.26 N 10.44

¹⁷⁾ E. Ochiai, J. org. Chemistry **18**, 534 (1953).

¹⁸⁾ O. Fischer, Ber. dtsch. chem. Ges. **32**, 1302 (1899).

¹⁹⁾ M. M. Robison und B. L. Robison, J. org. Chemistry **21**, 1337 (1956).

²⁰⁾ R. Huisgen, M. Morikawa, K. Herbig und E. Brunn, Chem. Ber. **100**, 1094 (1967).

²¹⁾ P. Mamalis und V. Petrow, J. chem. Soc. [London] **1950**, 703.

b) 1.0 g 6-Chlor-phenanthridin²²⁾ erhitzte man mit 5 ccm Anilin 30 Min. auf 160°, goß in Wasser und kochte die gelbe Kristallmasse mit Essigester aus. Der Auszug wurde eingedampft und lieferte aus Äthanol 250 mg **11** mit Schmp. 155°, in Misch-Schmp. und IR identisch mit obigem Präparat.

Isochinolin-oxid und Schwefelkohlenstoff: 1.00 g (6.9 mMol) *Isochinolin-N-oxid* und 912 mg (12 mMol) CS₂ reagierten 2 Stdn. in 10 ccm Dimethylformamid bei 110–120°. Nach Erkalten filtrierte man 194 mg (88%) Schwefel ab. Bei der Destillation gingen 844 mg (95%) *Isochinolin* über; Identifizierung durch IR-Vergleich und *Pikrat*-Schmp. 228–230°.

²²⁾ C. Graebe und C. A. Wander, Liebigs Ann. Chem. **276**, 245 (1893).

[395/68]