

Reinhard Richter*)

Additionen von Arylisocyanaten an Benzaldehyd- und Benzophenon-anile

Aus dem Mellon Institut der Carnegie-Mellon University, Pittsburgh, Pa., USA

(Eingegangen am 27. August 1968)

Elektronenliefernde Substituenten wie $-OR$ oder $-NR_2$ in *p*-Stellung der *C*-Aryle von Benzaldehyd-anilen (**1–4**) und Benzophenon-anilen (**16, 17**) ermöglichen die Addition von Arylisocyanaten an die CN-Doppelbindung zu cyclischen 1 : 1-Addukten (1.3-Diazetidinen **8–13**) und 1 : 2-Addukten (Hexahydro-*s*-triazin-dione **19–21**).

Isocyanate addieren sich an die CN-Doppelbindung von *C*-Aryl-*N*-alkyl-azomethinen zu Cycloaddukten der Zusammensetzung 1 : 2 und 2 : 1 (Hexahydro-*s*-triazine)^{1–4}.

Versuche Langes¹⁾, Cycloaddukte aus Phenylisocyanat und *C,N*-Diaryl-azomethinen darzustellen, schlugen fehl; auch unter drastischen Bedingungen (mehrere Tage im Bombenrohr bei 180–200°) traten keine Reaktionen ein. Bartmann³⁾ konnte jedoch zeigen, daß *C,N*-Diaryl-azomethine bereits bei Raumtemp. mit den sehr reaktionsfähigen Sulfonylisocyanaten cyclische 1 : 2-Addukte bilden.

Man sollte erwarten, daß auch Additionen von Arylisocyanaten an die CN-Doppelbindung von *C,N*-Diaryl-azomethinen möglich sind, wenn die Doppelbindung durch elektronenliefernde Substituenten in *p*- oder *o*-Position am *C*-Aryl aktiviert wird. Ein ähnlicher aktivierender Effekt auf die CN-Doppelbindung ist von elektronenliefernden Gruppen in *p,p'*-Stellung der *C*-Aryle an Benzophenon-anilen zu vermuten.

Die Reaktionen von Arylisocyanaten mit *N*-substituierten Amidinen zeigten, daß ein Arylrest am Stickstoffatom der C=N-Bindung (z. B. im *N,N*-Dimethyl-*N'*-phenyl-formamidin) die Addition der Isocyanate an die CN-Doppelbindung im Vergleich mit *N*-Alkylgruppen etwas erschwert, jedoch nicht unmöglich macht⁵⁾. Reaktionen zwischen *N,N,N',N'*-Tetramethyl-*N''*-phenyl-guanidin und Isocyanaten erfolgen bereits bei Raumtemp.⁶⁾

Zur Untersuchung der Reaktionsfähigkeit der CN-Doppelbindungen von Benzaldehyd- und Benzophenon-anilen gegenüber Arylisocyanaten wurden daher Verbin-

*) Neue Anschrift: Donald S. Gilmore Research Laboratories, The Upjohn Company, North Haven, Connecticut 06473, USA.

1) N. A. Lange, J. Amer. chem. Soc. **48**, 2440 (1926).

2) R. Huisgen, K. Herbig und M. Morikawa, Chem. Ber. **100**, 1107 (1967).

3) W. Bartmann, Chem. Ber. **100**, 2938 (1967).

4) A. F. Al-Sayyab, A. Lawson und J. O. Stevens, J. chem. Soc. [London] C **1968**, 411.

5) R. Richter, Chem. Ber. **101**, 3002 (1968).

6) R. Richter, Tetrahedron Letters [London] **1968**, 5037.

dungen gewählt, die am *C*-Aryl *p*-Methoxy- und *p*-Dimethylamino-Gruppen tragen: Anisaldehyd-anil (**1**), *p*-Dimethylamino-benzaldehyd-anil (**2**), -[*p*-chlor-anil] (**3**), -*p*-tolylimid (**4**), 4,4'-Bis-dimethylamino-benzophenon-anil (**16**) und -[*p*-chlor-anil] (**17**). Die Verbindungen sind phenyloge Imidsäureester (**1**), Amidine (**2, 3** und **4**) und Guanidine (**16, 17**).

Benzaldehyd-anile + Arylisocyanate

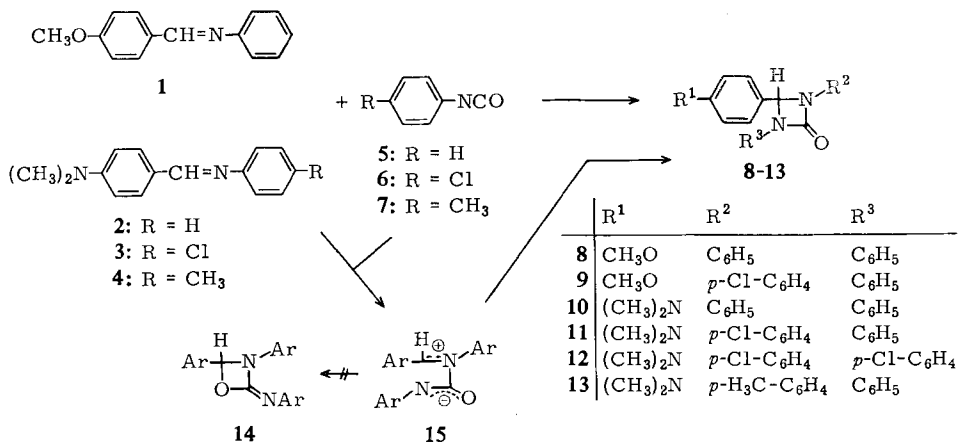
Erwärmt man Anisaldehyd-anil (**1**) mit überschüssigem Phenylisocyanat (**5**) 48 Stdn. auf 80°, so läßt sich in etwa 5proz. Ausbeute eine farblose Verbindung **8** isolieren, die die molare Zusammensetzung 1 : 1 hat. Analog entsteht aus **1** und *p*-Chlor-phenylisocyanat (**6**) das entsprechende 1 : 1-Addukt **9** (11%).

Die Umsetzungen der *p*-Dimethylamino-benzaldehyd-anile **2, 3** und **4** mit den Isocyanaten **5** und **6** und *p*-Tolylisocyanat (**7**) liefern unter den gleichen Bedingungen, jedoch verkürzter Reaktionsdauer, die 1.3-Diazetidione **10–13**; die Ausbeuten liegen in allgemeinen höher (s. Tab. S. 943).

In den neuen Verbindungen liegen 1.3-Diazetidione vor, denn alle dargestellten 1 : 1-Addukte zeigen in den IR-Spektren (KBr) je eine intensive C=O-Bande bei ~1760/cm; eine NH-Bande fehlt. Die Addukte sind thermisch instabil und zerfallen beim Schmelzen (Isocyanat-Geruch).

Die Bildung cyclischer 1 : 1-Addukte aus Azomethinen und Arylisocyanaten ist ungewöhnlich. Lediglich *Senier* und *Shepherd*⁷⁾ erhielten beim Behandeln von Methylenanilin mit Phenyl- und Naphthylisocyanat 1 : 1-Addukte, denen sie 1.3-Diazetidion-Struktur zuschrieben.

Für die Bildung der 1 : 1-Cycloaddukte wird folgender Reaktionsmechanismus (über **15**) vorgeschlagen⁸⁾:



⁷⁾ A. *Senier* und F. G. *Shepherd*, J. chem. Soc. [London] **95**, 494 (1909).

⁸⁾ Man vergleiche dazu auch H. *Ulrich*, „Cycloaddition Reactions of Heterocumulenes“, S. 154, Academic Press, New York-London 1967.

Es erfolgt also nicht, wie im allgemeinen beobachtet, Weiterreaktion des 1.4-Dipols **15** mit einer dipolarophilen Komponente (Isocyanat oder Azomethin), sondern Stabilisierung durch Ringschluß (**15** → **8**–**13**). Ein Ringschluß über das Sauerstoffatom zu **14** ließ sich von vornherein nicht ausschließen, da mit Hilfe der IR-Spektren keine eindeutige Unterscheidung möglich war; die C=O- und C=N-Banden von Isocyanat als Baustein enthaltenden Vierringen unterscheiden sich kaum^{9,10}.

Die Entscheidung zugunsten von **8**–**13** ließ sich auf chemischem Wege herbeiführen: *p*-Dimethylamino-benzaldehyd-tolylimid (**4**) und **5** sowie auch *p*-Dimethylamino-benzaldehyd-anil (**2**) und **7** liefern das gleiche Cycloaddukt **13**. Würde Ringschluß über das Sauerstoffatom erfolgen (**15** → **14**), so müßten zwei verschiedene Isomere von **13** entstehen, was nicht der Fall ist.

Eine weitere Bestätigung der Struktur der 1 : 1-Addukte lieferte das Massenspektrum von **13**. Wie von einem 1.3-Diazetid-Derivat zu erwarten, zerfällt **13** bei 230° in die vier möglichen Spaltstücke **2** (*m/e* 224), **4** (*m/e* 238), **5** (*m/e* 119) und **7** (*m/e* 133).

Es wurden jedoch keine Massenpeaks für die von beiden Isomeren des Typs **14** zu erwartenden Bruchstücke *p*-Dimethylamino-benzaldehyd (*m/e* 149) und dem asymmetrischen Carbodiimid C₆H₅N=C=NC₆H₄-CH₃-(*p*) (*m/e* 208) gefunden.

Benzophenon-anile + Arylisocyanate

Die phenylogene Guanidine 4.4'-Bis-dimethylamino-benzophenon-anil (**16**) und -[*p*-chlor-anil] (**17**) wurden aus Michlers Keton und überschüssigem **5** bzw. **6** bei 180–200° nach *Staudinger* und *Endle*¹¹) dargestellt¹²).

Eine Weiterreaktion der gebildeten Anile **16** und **17** mit den im Überschuß anwesenden Isocyanaten **5** und **6** unter Bildung cyclischer Addukte wurde unter diesen Bedingungen nicht beobachtet.

Erhitzt man jedoch das Anil **16** mit überschüssigem **5** 15 Stdn. auf nur 80°, so wird ein farbloses Addukt **19** der Zusammensetzung 1 : 2 gebildet. Analog entsteht aus **17** und **6** ein 1 : 2-Cycloaddukt **20**. In Analogie zu den aus *N*-substituierten Amidinen und Guanidinen mit Arylisocyanaten dargestellten 1 : 2-Cycloaddukten^{5,6}) zeigen **19** und **20** in den IR-Spektren (KBr) zwei charakteristische Banden bei ~1715 und ~1680/cm, so daß für die neuen Addukte ebenfalls Hexahydro-*s*-triazin-Struktur angenommen wird.

Für die Bildung der *s*-Triazine wird ein über mehrere Stufen verlaufender Additionsprozeß angenommen, wobei zuerst ein aus je einem Mol Anil und Isocyanat zusammengesetzter 1.4-Dipol entsteht, der mit weiterem Isocyanat als Dipolarophil Ringschluß zum Triazin eingeht.

Beim Versuch, aus dem Anil **16** und *p*-Chlor-phenylisocyanat (**6**) unter den gleichen Bedingungen das entsprechende *N,N'*-Bis-[*p*-chlor-phenyl]-triazin darzustellen, wurde

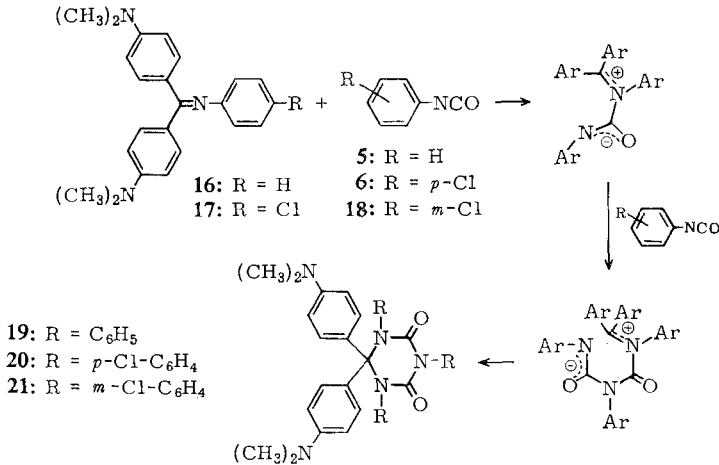
⁹) *W. Neumann* und *P. Fischer*, *Angew. Chem.* **74**, 801 (1962); *Angew. Chem. internat. Edit.* **1**, 621 (1962).

¹⁰) *L. A. Singer* und *P. D. Bartlett*, *Tetrahedron Letters* [London] **1964**, 1887.

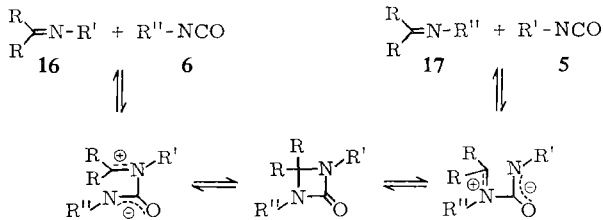
¹¹) *H. Staudinger* und *R. Endle*, *Ber. dtsh. chem. Ges.* **50**, 1042 (1917).

¹²) Man vergleiche dazu auch die Darstellung von *N,N,N',N'*-Tetramethyl-*N'*-phenylguanidin aus Tetramethylharnstoff durch Erhitzen mit Phenylisocyanat nach *P. A. Argabright* und *V. J. Sinky*, *Chem. and Ind.* **1966**, 857.

lediglich die Bildung von **20** beobachtet. Analog verläuft die Umsetzung von **16** mit *m*-Chlor-phenylisocyanat (**18**), welche ebenfalls nur das *N,N',N''*-Tris-*[m*-chlor-phenyl]-Derivat **21** liefert.



Die Annahme, daß die Entstehung des Cycloaddukts **20** bei obiger Reaktion über die Bildung von **17** als Zwischenstufe verläuft, konnte bestätigt werden: Erhitzt man **16** und **6** (im molaren Verhältnis von 1 : 2) nur 30 Min. auf 80° , so lassen sich 61 % **17** isolieren. Die Austauschreaktion läßt sich gut mit einem über eine cyclische Zwischenstufe verlaufenden Mechanismus erklären. Im folgenden Formelschema ist ein instabiler Vierring¹³ als Zwischenstufe angegeben, doch kann die Reaktion auch über einen Sechsering (1 : 2-Addukt) erfolgen.



Das neu gebildete Anil **17** reagiert mit überschüssigem *p*-Chlor-phenylisocyanat (**6**) zum Cycloaddukt **20**.

Alle Stufen des obigen Schemas sind Gleichgewichtsreaktionen, denn umgekehrt bildet sich aus **17** und Phenylisocyanat (**5**) das chlorfreie 1:2-Cycloaddukt **19**. Das Anil **16** konnte hier als Zwischenstufe nicht nachgewiesen werden.

Bei der Umsetzung von **16** mit *p*-Nitro-phenylisocyanat bleibt die Reaktion auf der Stufe des in der Austauschreaktion gebildeten 4,4'-Bis-dimethylamino-benzophenon-

¹³) Ähnliche Austauschreaktionen, die über einen instabilen Vierring als Zwischenstufe erfolgen, sind beschrieben, z. B. *H. Ulrich, B. Tucker und A. A. R. Sayigh, Angew. Chem.* **80**, 281 (1968); *Angew. Chem. internat. Edit.* **7**, 291 (1968).

[*p*-nitro-anils] stehen. Offenbar senkt die Nitrogruppe in *p*-Stellung am *N*-Aryl die Elektronendichte am Stickstoffatom der C=N-Bindung derart, daß die Weiterreaktion zum Cycloaddukt ausbleibt. Der aktivierende Effekt der NR₂-Gruppen wird in diesem Falle aufgehoben.

Diese Arbeit wurde finanziell unterstützt durch Public Health Service Research Grant CA 07272—05 des *National Cancer Institute*, Bethesda, Maryland, USA.

Herrn Prof. Dr. Ch. Grundmann, Mellon Institut, danke ich herzlich für anregende Diskussionen während der Durchführung dieser Arbeit und Herrn James R. Boal, Mellon Institut, für die Aufnahme der Massenspektren.

Beschreibung der Versuche

Die IR-Spektren wurden mit einem Perkin-Elmer-Spektrophotometer, Modell 21, die Massenspektren mit einem MS 9 aufgenommen. Die Schmelzpunkte sind nicht korrigiert.

1) *Ausgangsverbindungen*: 4,4'-Bis-dimethylamino-benzophenon-anil (**16**) wurde unter Abwandlung der Literaturangaben¹¹⁾ (Arbeiten im Druckrohr ist nicht erforderlich, kein Lösungsmittel) dargestellt. Analog entsteht aus 4,4'-Bis-dimethylamino-benzophenon und überschüssigem *p*-Chlor-phenylisocyanat (**6**) bei 195° in 2 Stdn. das gelbe *p*-Chlor-anil **17** (Ausbeute 70% nach Umkristallisieren aus Acetonitril), Schmp. 196—197°.



2) *Allgemeine Vorschrift für die Darstellung der 1:1-Addukte*: 1.2.3-Triaryl-1.3-diazetidione-(4) **8—13**

a) 1.0 g *Anisaldehyd-anil* (**1**) und 2.0 g *Phenyl-* (**5**) oder *p*-Chlor-phenylisocyanat (**6**) werden 48 Stdn. bei 80° gehalten, wobei sich die Mischungen äußerlich kaum verändern. Dann wird mit etwa 25 ccm Petroläther (30—60°) verdünnt, einige Stdn. im Kühlschrank bei 5° aufbewahrt, und anschließend werden die abgeschiedenen Kristalle abfiltriert. Einmaliges Umkristallisieren aus Aceton/Wasser liefert die Addukte **8** und **9** in farblosen Nadeln. Analytische Daten s. Tabelle.

Aus der Petroläther-Mutterlauge läßt sich durch weiteres Verdünnen mit Petroläther und Kühlen lediglich unverändertes Anil **1** zurückgewinnen.

b) 1.0 g der *p*-Dimethylamino-benzaldehyd-anile **2**, **3** oder **4**, vermischt mit 2.0 g der Isocyanate **5**, **6** oder **7** (in den Kombinationen **2** + **5**, **6** oder **7**, **3** + **6** und **4** + **5**), wird 15 Stdn. bei 80° gehalten, wobei sich die Addukte teilweise kristallin aus den oft stark farbigen Reaktionslösungen abscheiden. Man verdünnt mit Äther und filtriert nach mehrstündigem Stehenlassen. Die leicht gefärbten Roh-Addukte sind nach einmaligem Umkristallisieren aus DMF oder Aceton analysenrein (farblose Nadeln); s. Tabelle. Proben des aus **2** + **7** und **4** + **5** dargestellten **13** stimmen im IR-Spektrum und Misch-Schmp. überein. Die Massenspektren (70 eV, ~230°) von auf beiden Wegen dargestelltem **13** zeigen Hauptfragmente bei *m/e* 238 (**4**); 224 (**2**), 133 (**7**) und 119 (**5**).

3) *Allgemeine Vorschrift für die Darstellung der 1:2-Addukte*: 2.4-Dioxo-1.3.5-triaryl-6.6-bis-[*p*-dimethylamino-phenyl]-hexahydro-*s*-triazine **19—21**

1.0 g der 4,4'-Bis-dimethylamino-benzophenon-anile **16** oder **17** wird mit 2.0 g der Isocyanate **5**, **6** oder **18** in den Kombinationen **16** + **5**, **17** + **6** (Direktreaktionen) und **16** + **6**, **16** + **18** sowie **17** + **5** (Austauschreaktionen) 15 Stdn. bei 80° gehalten, wobei sich in den meisten Fällen schon die 1:2-Addukte aus den stark farbigen Reaktionslösungen in derben, leicht

Analytische Daten der dargestellten Cycloaddukte

Verbindung	Schmp. (Zers.)	Ausb. (%)	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analyse			C=O (cm ⁻¹) in KBr
				C	H	N	
8 1.3-Diphenyl-2-[<i>p</i> -methoxy-phenyl]-1.3-diazetidion-(4)	190—194°	5	C ₂₁ H ₁₈ N ₂ O ₂ (330.3)	Ber. 76.34 5.49 8.48 Gef. 76.34 5.49 8.33			1765
9 3-Phenyl-1-[<i>p</i> -chlor-phenyl]-2-[<i>p</i> -methoxy-phenyl]-1.3-diazetidion-(4)	169—170°	11	C ₂₁ H ₁₇ ClN ₂ O ₂ (364.8)	Ber. 69.13 4.70 7.68 9.72 Gef. 69.51 4.81 7.44 9.56			1760
10 1.3-Diphenyl-2-[<i>p</i> -dimethylamino-phenyl]-1.3-diazetidion-(4)	181°	47	C ₂₂ H ₂₁ N ₃ O (343.4)	Ber. 76.94 6.16 12.24 Gef. 77.00 6.20 12.05			1755
11 3-Phenyl-1-[<i>p</i> -chlor-phenyl]-2-[<i>p</i> -dimethylamino-phenyl]-1.3-diazetidion-(4)	171—173°	85	C ₂₂ H ₂₀ ClN ₃ O (377.8)	Ber. 69.93 5.33 11.12 9.39 Gef. 69.90 5.48 11.12 9.13			1760
12 1.3-Bis-[<i>p</i> -chlor-phenyl]-2-[<i>p</i> -dimethylamino-phenyl]-1.3-diazetidion-(4)	165—167°	50	C ₂₂ H ₁₉ Cl ₂ N ₃ O (412.3)	Ber. 69.93 5.33 11.12 9.39 Gef. 69.90 5.48 11.12 9.13			1760
13 3-Phenyl-1- <i>p</i> -tolyl-2-[<i>p</i> -dimethylamino-phenyl]-1.3-diazetidion-(4)	180°	20a)/8.5b)	C ₂₃ H ₂₃ N ₃ O (357.4)	Ber. 77.28 6.49 11.76 Gef. 77.06 6.67 11.64			1755
19 2.4-Dioxo-1.3.5-triphenyl-6.6-bis-[<i>p</i> -dimethylamino-phenyl]-hexahydro- <i>s</i> -triazin	205°	46c)/50d)	C ₃₇ H ₃₅ N ₅ O ₂ + C ₃ H ₇ NO ^e (654.8)	Ber. 73.37 6.47 12.84 Gef. 73.42 6.53 12.62			1715/1675
20 2.4-Dioxo-1.3.5-tris-[<i>p</i> -chlor-phenyl]-6.6-bis-[<i>p</i> -dimethylamino-phenyl]-hexahydro- <i>s</i> -triazin	203°	91f)/72g)	C ₃₇ H ₃₂ Cl ₃ N ₅ O ₂ (685.0)	Ber. 64.87 4.71 10.22 15.53 Gef. 65.32 4.94 9.92 15.25			1715/1680
21 2.4-Dioxo-1.3.5-tris-[<i>m</i> -chlor-phenyl]-6.6-bis-[<i>p</i> -dimethylamino-phenyl]-hexahydro- <i>s</i> -triazin	180—182°	86h)	C ₃₇ H ₃₂ Cl ₃ N ₅ O ₂ + 1/2 C ₇ H ₈ ⁱ (711.1)	Ber. 66.54 4.97 9.58 14.55 Gef. 66.38 4.98 10.01 14.24			1720/1680

a) Ausb. aus 4 und 5.

b) Aus 2 und 7.

c) Aus 16 und 5.

d) Aus 17 und 5.

e) Kristallisiert mit einem Mol DMF.

f) Aus 17 und 6.

g) Aus 16 und 6.

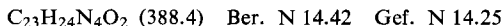
h) Aus 16 und 18.

i) Kristallisiert mit 0.5 Mol Toluol.

gefärbten Kristallen abscheiden. Es wird mit Äther verdünnt und nach mehrstdg. Stehenlassen filtriert. Die den Rohprodukten anhaftenden geringen Mengen farbiger Verunreinigungen lassen sich durch ein- bis zweimaliges Umkristallisieren aus DMF oder Toluol/Äther entfernen. Die Identität der auf verschiedenen Wegen dargestellten 1 : 2-Addukte wurde IR-spektroskopisch bewiesen.

4) *Austausch der N-Phenyl- gegen eine N-[p-Chlor-phenyl]-Gruppe im Anil 16 (16 → 17)*: Eine Mischung aus 0.86 g **16** und 0.77 g *p*-Chlor-phenylisocyanat (**6**) wird 30 Min. bei 80° gehalten, wobei in den ersten Min. alles Material in Lösung geht. Bereits nach etwa 10 Min. beginnt sich das Anil **17** in gelben Kristallen abzuscheiden. Nach ca. 30 Min. wird gekühlt, mit etwas Äther verdünnt und filtriert, Ausb. 0.58 g (61%), Schmp. 185–190°. Aus Acetonitril Schmp. 195–196°, im Misch-Schmp. und IR-Vergleich mit nach 1) dargestelltem **17** übereinstimmend.

5) *Austausch der N-Phenyl- gegen eine N-[p-Nitro-phenyl]-Gruppe im Anil 16*: 1.0 g **16** und 2.0 g *p*-Nitro-phenylisocyanat werden gut vermischt 15 Stdn. bei 80° gehalten. Anfangs schmilzt alles Material, doch bereits nach 20 Min. beginnen sich gelbe Kristalle abzuscheiden. Nach 15 Stdn. wird die entstandene gelbbraune Masse zerkleinert, mit Äther vermischt und nach Filtrieren mit Äther/Aceton gründlich gewaschen; Ausb. 1.08 g (98%) 4,4'-Bis-dimethyl-amino-benzophenon-[*p*-nitro-anil]. Aus DMF Schmp. 234–235° (Lit.¹⁴): 226° (aus Amylalkohol oder Essigester), gelbe Kristalle.



¹⁴) L. Semper, Liebigs Ann. Chem. **381**, 260 (1911).