

Klaus Bast<sup>1)</sup>, Manfred Christl<sup>2)</sup>, Rolf Huisgen und Wilhelm Mack<sup>3)</sup>

### 1.3-Dipolare Cycloadditionen, 68<sup>4)</sup>

## Additionen der Nitriloxide an CN-Mehrfachbindungen

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität, D-8 München 2, Karlstraße 23  
(Eingegangen am 10. April 1972)

■  
Aromatisch und aliphatisch substituierte *Azomethine* (Aldimine, Ketimine) treten mit Benzonitriloxid zu  $\Delta^2$ -1.2.4-Oxadiazolinen in guter Ausbeute zusammen (19 Beispiele). 2.4.6-Trimethyl-benzonitriloxid vereinigt sich mit *Phenylisocyanat* zum 1.2.4-Oxadiazolinon-(5) 25. Für die zu 1.2.4-Oxadiazolen führende Addition von Nitriloxiden an *Nitrile* (14 Beispiele) bewährt sich die *in situ*-Arbeitsweise; Nitrile sind schwächere Dipolarophile als Azomethine. Aromatische Nitrile sowie elektronenziehend substituierte aliphatische Nitrile sind genügend aktiv.

### 1.3-Dipolar Cycloadditions, 68<sup>4)</sup>

#### Additions of Nitrile Oxides to CN-Multiple Bonds

*Azomethines* with aromatic or aliphatic substituents (aldimines, ketimines) react with benzonitrile oxide to give  $\Delta^2$ -1.2.4-oxadiazolines in good yields (19 examples). 2.4.6-Trimethyl-benzonitrile oxide combines with *phenyl isocyanate* to give the 1.2.4-oxadiazolin-5-one 25. The cycloaddition of nitrile oxides to *nitriles* leads to 1.2.4-oxadiazoles (14 examples). Here the *in situ* technique in generation of the nitrile oxide is advantageous, because nitriles are dipolarophiles of lower activity than azomethines. Aromatic nitriles are sufficiently active as are aliphatic nitriles with electron-attracting substituents.

## A. Azomethine

Nach einem kurzen Hinweis im Jahre 1961, daß Azomethine Nitriloxide besonders leicht aufnehmen<sup>5)</sup>, veröffentlichten wir 1963 im Rahmen einer Übersicht mehrere Beispiele<sup>6)</sup>. Aus dem gleichen Jahr datiert eine Kurzmitteilung von *Fabbrini* und *de Sarlo*<sup>7)</sup> über die Anlagerung des Benzonitriloxids an einige *Schiffsche* Basen aromatischer Aldehyde. 1964 berichteten *Laura*, *Vecchiatti* und *Tosolini*<sup>8)</sup> über Anlagerungen des Benzo-, 4-Chlor-benzo- und 4-Nitro-benzonitriloxids an einige Azomethine, wobei sie sich unserer Methode, der langsamen Freisetzung des Nitriloxids aus dem Hydroximsäure-chlorid mit Triäthylamin, bedienten. Unsere schon damals abgeschlossene Studie<sup>9)</sup> wird aus äußeren Gründen erst jetzt veröffentlicht.

1) Versuche *K. Bast*, Univ. München 1962/63.

2) Versuche *M. Christl*, Univ. München 1969.

3) Versuche *W. Mack*, Univ. München 1959/60.

4) 67. Mitteil.: *R. Huisgen* und *W. Mack*, Chem. Ber. 105, 2815 (1972), vorstehend.

5) *R. Huisgen* und *W. Mack*, Tetrahedron Letters [London] 1961, 583.

6) *R. Huisgen*, Angew. Chem. 75, 604, und zwar 614 (1963); Angew. Chem. internat. Edit. 2, 565, 575 (1963).

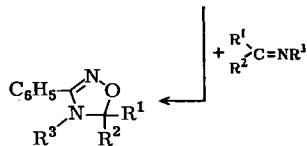
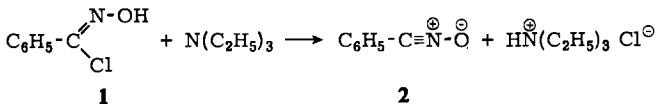
7) *L. Fabbrini* und *F. de Sarlo*, Chim. e Ind. [Milano] 45, 242 (1963).

8) *F. Laura*, *V. Vecchiatti* und *G. Tosolini*, Gazz. chim. ital. 94, 478 (1964).

9) *Farbwerke Hoechst AG* (Erf. *R. Huisgen*, *W. Mack* und *K. Bast*) Dtsch. Bundes-Pat. 1 170958 vom 10. 12. 1964, C. A. 61, 3817f (1964).

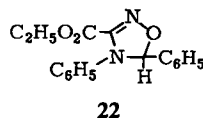
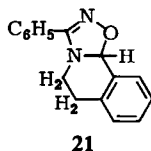
Die Anlagerung der Nitriloxide an C=N-Doppelbindungen macht  $\Delta^2$ -1.2.4-Oxadiazoline leicht zugänglich. Vertreter dieser wenig bekannten Verbindungsklasse erhielt man aus Benzamidoxim mit Aldehyden<sup>10)</sup>. Die Cycloaddition der Nitriloxide an Azomethine findet stets mit solcher Richtung statt, daß zwei neue CN- $\sigma$ -Bindungen entstehen; dies entspricht dem Prinzip des maximalen Gewinns an  $\sigma$ -Bindungsenergie.

Das Arbeiten mit geringer Stationärkonzentration am Nitriloxid ließ sich auf zweierlei Weise erzielen: Entweder legte man Azomethin + Triäthylamin vor und rührte langsam das Hydroximsäure-chlorid (z.B. **1**) ein (Methode A) oder man mischte die Schiff-Base mit dem Hydroximsäure-chlorid und ließ das Triäthylamin einfließen (Methode B). Die dipolarophile Aktivität der CN-Doppelbindung übersteigt die der Carbonylgruppe bei weitem. Die Verwendung eines Azomethin-Überschusses war daher kein Erfordernis. Man konnte auch das aus **1** mit Natriumcarbonat bereitete kristalline Benzonitriloxid (Methode C) oder die bei  $-15^\circ$  aus **1** und Triäthylamin bereitete Lösung von **2** mit dem Azomethin umsetzen (Methode D). Als Solventien wurden Äther, Aceton oder Benzol verwendet. Die Cycloaddukte reinigte man durch Hochvak.-Destillation oder Kristallisation. Viele Versuche wurden nur einmal ausgeführt; die Ausbeuten sind daher wohl verbesserungsfähig.



**3-20** R-Schlüssel in Tab. 1

Wie die Tab. 1 lehrt, sind die Azomethine mit Alkyl, Aryl oder Heteroaryl-Resten am Kohlenstoff oder Stickstoff als Dipolarophile geeignet. Die Auswahl der Reste stand mit der pharmakologischen Prüfung in Zusammenhang. 3,4-Dihydro-iso-chinolin diente als Beispiel eines cyclischen Azomethins und gab mit **2** (Methode A) 73% Addukt **21**. Nicht nur Aldimine, sondern auch Ketimine nahmen Benzonitriloxid unter Cycloaddition zu **18**–**20** auf. Auf die Variation der Nitriloxid-Komponente wurde geringerer Wert gelegt. Oxalsäure-monoäthylester-nitriloxid wurde in situ mit Benzyliden-anilin zu 57% **22** umgesetzt.



<sup>10)</sup> F. Tiemann, Ber. dtsh. chem. Ges. **22**, 2412 (1888); H. Zimmer, ebenda **22**, 3140 (1888).

Tab. 1. 3-Phenyl- $\Delta^2$ -1.2.4-oxadiazoline aus Benzonitriloxid und Azomethinen

R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Methode	% Ausb.	Schmp.	Formel
CH <sub>3</sub>	H	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	D	94	Öl	<b>3</b>
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	A	79	105°	<b>4</b>
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	A	69	Öl	<b>5</b>
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	A	71	74–75°	<b>6</b>
2-Pyridyl	H	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	A	80	Öl	<b>7</b>
2-Pyridyl	H	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	D	76	Öl	<b>7</b>
2-Pyridyl	H	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> –CH <sub>3</sub> -(4)	A	72	173–175°*)	<b>8</b>
2-Pyridyl	H	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> –CH <sub>3</sub> -(4)	D	68	173–175°*)	<b>8</b>
2-Chinolyl	H	CH <sub>3</sub>	C	60	97–99°	<b>9</b>
2-Chinolyl	H	2-Naphthyl	C	52	132–134°	<b>10</b>
4-Chinolyl	H	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	D	69	187–188°*)	<b>11</b>
4-Chinolyl	H	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> –CH <sub>3</sub> -(4)	D	79	190–191°*)	<b>12</b>
2-Furyl	H	CH <sub>3</sub>	B	84	62–64°	<b>13</b>
2-Furyl	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	A	70	73–75°	<b>14</b>
2-Furyl	H	4-Pyrazolyl	A	45	205–206°	<b>15</b>
2-Furyl	H	1.2.4-Triazolyl-(3)	A	72	179–181°	<b>16</b>
2-Furyl	H	Thiazolyl-(2)	A	24	141–143°	<b>17</b>
CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	D	75	32–34°	<b>18</b>
CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	A	59	88–89°	<b>19</b>
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	A	63	90–92°	<b>20</b>

\*) Zers.-P. Pikrat.

Die  $\Delta^2$ -1.2.4-Oxadiazoline zeigen die C=N-Valenzschwingung bei 1550–1565/cm. Als cyclische *O,N*-Acetale wurden sie leicht mit saurem 2,4-Dinitro-phenylhydrazin gespalten, wobei die den Azomethinen zugrundeliegenden Aldehyde mit dem Reagens zusammentraten.

Auch die beiden anderen Vertreter der Klasse der Nitriliumbetaine lagern sich an die CN-Doppelbindung an. Diphenylnitrilimin lieferte  $\Delta^2$ -1.2.4-Triazolone mit zahlreichen Azomethinen<sup>11)</sup>. Der Addition des Benzonitril-[4-nitro-benzylids] an Benzyliden-methylamin folgte Aromatisierung zu einem Imidazol-Abkömmling<sup>12)</sup>.

### B. 2.4.6-Trimethyl-benzonitriloxid und Phenylisocyanat

In der Kumulation befindliche CN-Doppelbindungen sind weniger wirksame Dipolarophile. Benzonitriloxid soll mit Diaryl-carbodiimiden „mit Schwierigkeit“ reagieren<sup>7)</sup>; die Ausbeuten an 1:1-Addukten wurden nicht angegeben. Bei –30° in Äther beobachtete man die Bildung von 22% des Monoaddukts **23** aus Diphenyl-carbodiimid und **2** erst dann, als man 0.3 Äquivalente Phenylimino-triphenylphosphoran zusetzte<sup>13)</sup>; ein Mechanismus für diese Katalyse wurde vorgeschlagen. Grundmann und Richter<sup>14)</sup> verwendeten Bortrifluorid-Katalyse für die Umsetzung des 2.4.6-Trimethyl-benzonitriloxids bzw. 3-Nitro-benzonitriloxids mit Diphenyl-carbodiimid und erhielten 75% bzw. 50% der 2:1-Addukte **24**.

<sup>11)</sup> R. Huisgen, R. Grashey, H. Knupfer, R. Kunz und M. Seidel, Chem. Ber. **97**, 1085 (1964).

<sup>12)</sup> K. Bunge, R. Huisgen, R. Raab und H. J. Sturm, Chem. Ber. **105**, 1307 (1972).

<sup>13)</sup> R. Huisgen und J. Wulff, Tetrahedron Letters [London] **1967**, 921; Chem. Ber. **102**, 1848 (1969).

<sup>14)</sup> C. Grundmann und R. Richter, Tetrahedron Letters [London] **1968**, 963.



Tab. 2. 1.2.4-Oxadiazole aus Nitriloxiden und Nitrilen

R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Methode	% Ausb.	Schmp.	Formel
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	A	69	107–108°	26
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	B	62	106–107°	26
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C	56	107–108°	26
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	1-Naphthyl	B	39	95–96°	27
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	3-Pyridyl	A	56	117–118°	28
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>2</sub> –OCH <sub>3</sub>	A	31	flüssig	29
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>2</sub> –OC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	A	63	74–76°	30
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>2</sub> Cl	D	88	38–39°	31
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CN	B	73	75–76°	32
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	B	71	53–54°	33
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CO–C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	E	61	61–62°	34
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CO–CH <sub>3</sub>	C	68	106°	35
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H <sub>3</sub> C– $\overset{ }{\text{C}}(\text{CN})\text{OCO}–\text{CH}_3$	D	69	59–60°	36
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	N=N–C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> –Cl(4)	D	64	158–159°	37
4-Cl–C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	B	82	111–113°	38
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O <sub>2</sub> C	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	B	wenig	50°	39

Bei gewöhnlichen Nitrilen der aliphatischen Reihe versagte die Reaktion. Es bedarf elektronenanziehender Reste wie Methoxy, Phenoxy oder Chlor am Methylkohlenstoff des Acetonitrils (Addukte **29–31**) oder der Oxalsäure-Abkömmlinge Dicyan bzw. Cyanameisensäure-äthylester (**32, 33**). Benzoyl- und Acetyl-cyanid dienten als Beispiele von  $\alpha$ -Ketonitrilen, die **2** an der Cyan-, nicht an der Carbonylgruppe, addieren.

Bei unseren ersten Additionsversuchen mit Acetylcyanid setzten wir mit **2** um, das bei  $-20^\circ$  in Äther aus **1** mit 1.0 Äquivalent Triäthylamin zuvor erzeugt wurde. Offensichtlich genügte eine Spur der tertiären Base, um Acetylcyanid in bekannter Weise<sup>19)</sup> zum  $\alpha$ -Acetoxy- $\alpha$ -methyl-malodinitril zu dimerisieren. Diese Dimerisation war rascher als die Cycloaddition von **2**; es wurde zu 69% das Cycloaddukt **36** des Dimeren neben wenig **35** isoliert. Erst eine alkalifreie **2**-Lösung erbrachte zu 68% das 5-Acetyl-3-phenyl-1.2.4-oxadiazol (**35**). Grünanger und Vita-Finzi<sup>20)</sup> erhielten bei der gleichen Reaktion neben **35** noch etwas C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>, das als Bisaddukt von **2** an Nitril- und Carbonylgruppe des Acetylcyanids angesprochen wurde.

Die hohe Reaktivität der Cyan-Gruppe in 4-Chlorbenzol-*anti*-diazocyanid verrät sich nicht nur in der leichten Hydrolyse, sondern auch in der Aufnahme von Benzotrinitriloxid zum roten Benzolazo-oxadiazol **37**.

Während Oxalsäure-monoäthylester-nitriloxid glatt mit der CN-Doppelbindung des Benzyliden-anilins reagierte, trat gegenüber diesem Nitriloxid, auch bei Verwendung der *in situ*-Technik, die geringere dipolarophile Aktivität der Nitrile zutage. Mit Benzotrinitril erhielt man wenig **39**; ein Dicyan-Addukt zu isolieren, gelang nicht mehr.

<sup>19)</sup> H. Hübner, Liebigs Ann. Chem. **120**, 330 (1861), führte die Reaktion mit Ätzkali durch.

<sup>20)</sup> P. Grünanger und P. Vita-Finzi, Atti Acad. naz. Lincei, Rend., Cl. Sci. fisiche, mat. nat. **31**, 277 (1961); C. A. **57**, 2214b (1962).

Weitere Beispiele von Nitriloxid-Additionen an elektronenarme Nitrile wurden in den letzten Jahren bekannt: Arylcyanate<sup>21)</sup>, Cyanguanidine<sup>22)</sup> und Cyan-tetrazole<sup>23)</sup> sind als Dipolarophile geeignet. Im Anwendungsbereich entspricht die 1.2.4-Oxadiazol-Synthese aus Nitriloxiden und Nitrilen etwa der 1.2.4-Triazol-Synthese aus Nitriliminen und Nitrilen<sup>24)</sup>; allerdings war dort mit Acetonitril noch eine geringe Ausbeute am Cycloaddukt erhältlich.

Einige der 1.2.4-Oxadiazole der Tab. 2 waren literaturbekannt. Ein Großteil der übrigen Oxadiazole wurde aus Benzamidoxim und Säurechlorid unabhängig bereitet<sup>25)</sup>. 1.2.4-Oxadiazole sind eine wohluntersuchte Verbindungsklasse<sup>26)</sup>. Der Cycloaddition der Nitriloxide an Nitrile kommt daher u.E. eine geringere präparative Bedeutung zu als den Nitriloxid-Anlagerungen an die Carbonyl-, Thiocarbonyl- oder Azomethin-Gruppe.

Es ist daher erstaunlich, wieviele Varianten dieser Oxadiazol-Synthese im letzten Jahrzehnt beschrieben wurden und wie man sich um die Erweiterung des Anwendungsbereichs bemühte. Auch das Erhitzen von Hydroximsäure-chloriden mit Nitrilen<sup>27, 28)</sup> führt zu geringer Stationärkonzentration am Nitriloxid, wobei der Chlorwasserstoff entweicht. Die dipolarophile Aktivität des Nitrils wird durch Komplexbildung mit Borfluorid gesteigert; auch Aceto-, Propio- und Butyronitril lieferten so 35–40% der Benzonitriloxid-Addukte<sup>29)</sup>. Schließlich kann man die größere Additionsbereitschaft der CN-Doppelbindung in Imidsäureestern<sup>30–32)</sup>, Amidinen<sup>31)</sup> oder Guanidinen<sup>30)</sup> gegenüber aromatischen Nitriloxiden nutzen; unter Abspaltung von Alkohol oder Ammoniak entstehen dabei 1.2.4-Oxadiazole<sup>33)</sup>. Die Bildung von 26 aus Benzhydroximsäure-chlorid und Benzamidin beschrieb *Musante*<sup>34)</sup> schon 1938, interpretierte die Reaktion damals aber anders.

Schließlich sei noch auf die Reversibilität der Nitriloxid-Addition an Nitrile hingewiesen. *Ainsworth*<sup>35)</sup> beobachtete den Zerfall von 3.5-Diaryl-1.2.4-oxadiazolen bei 250° in aromatisches Nitril + Arylisocyanat, das letztere wohl durch Umlagerung aus dem Nitriloxid hervorgehend<sup>36)</sup>. Daß selbst aromatische Ringe in 1.3-dipolarer Cycloreversion zerfallen, ist nicht neu; der Übergang des Phenylpentazols bei 0° in Phenylazid + Stickstoff<sup>37)</sup> bietet ein besonders eklatantes Beispiel.

21) *D. Martin und A. Weise*, Chem. Ber. **99**, 317 (1966).

22) *G. Rembarz, H. Brandner und E.-M. Bebenroth*, J. prakt. Chem. [4] **31**, 221 (1966).

23) *M. S. Chang und J. U. Lowe*, J. org. Chemistry **32**, 1577 (1967).

24) *R. Huisgen, R. Grashey, M. Seidel, G. Wallbillich, H. Knupfer und R. Schmidt*, Liebigs Ann. Chem. **653**, 105 (1962); *R. Huisgen, K. Adelsberger, E. Aufderhaar, H. Knupfer und G. Wallbillich*, Mh. Chem. **98**, 1618 (1967).

25) Methode: *F. Tiemann und P. Krüger*, Ber. dtsh. chem. Ges. **17**, 1685 (1884).

26) Übersicht: *F. Eloy*, Fortschr. chem. Forsch. **4**, 807 (1965).

27) *R. Lenaers und F. Eloy*, Helv. chim. Acta **46**, 1067 (1963).

28) *T. Sasaki und T. Yoshioka*, Bull. chem. Soc. Japan **41**, 2206 (1968).

29) *S. Morrocchi, A. Ricca und L. Velo*, Tetrahedron Letters [London] **1967**, 331.

30) *F. Eloy und R. Lenaers*, Bull. Soc. chim. belges **72**, 719 (1963); Helv. chim. Acta **49**, 1430 (1966).

31) *T. Sasaki, T. Yoshioka und Y. Suzuki*, Bull. chem. Soc. Japan **42**, 3335 (1969).

32) *P. Rajagopalan*, Tetrahedron Letters [London] **1969**, 311.

33) Bei cyclischen Imidsäureestern und Amidinen lassen sich die Primäraddukte fassen: *K. H. Magosch und R. Feinauer*, Angew. Chem. **83**, 882 (1971); Angew. Chem. internat. Edit. **10**, 810 (1971).

34) *C. Musante*, Gazz. chim. ital. **68**, 331 (1938).

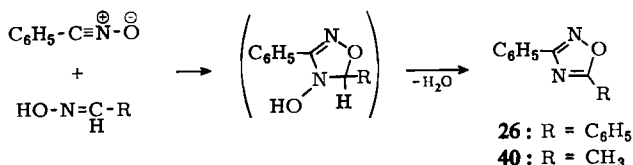
35) *C. Ainsworth*, J. heterocycl. Chem. **3**, 470 (1966).

36) Lit. bei *C. Grundmann und P. Grünanger*, The Nitrile Oxides, S. 62, Springer-Verlag, Berlin 1971.

37) *R. Huisgen*, Angew. Chem. **72**, 359 (1960).

## D. Oxime

Einen weiteren „Umweg“ zur Darstellung von 1.2.4-Oxadiazolen bietet die Nitriloxid-Addition an Oxime. Die analoge Diphenylnitrilimin-Anlagerung an Oxime ergab 1.2.4-Triazole in guter Ausbeute<sup>38)</sup>. Unsere ersten, 1959 durchgeführten Versuche zur in situ-Addition von **2** an Benzaldoxim und Acetaldoxim erbrachten nur 15% **26** bzw. 11% **40**. Durch BF<sub>3</sub>-Katalyse konnten *Morrocchi* und *Ricca*<sup>39)</sup> die Ausbeuten auf 40% bzw. 54% steigern.



## Beschreibung der Versuche

### Cycloadditionen an Azomethine

*5-Methyl-4-n-butyl-3-phenyl-Δ<sup>2</sup>-1.2.4-oxadiazolin (3)*<sup>40)</sup>: Der bei -15° gerührten Lösung von 5.00 g (32.1 mMol) *Benzhydroximsäure-chlorid (1)* in 75 ccm absol. Äther tropfte man 5.0 ccm (36 mMol) *Triäthylamin* zu. Unbeschadet des abgeschiedenen Triäthylammoniumchlorids versetzte man nach 10 Min. mit 4.55 g (45 mMol) frisch destillierten *N-Äthyliden-n-butylamins*<sup>41)</sup> in 10 ccm Äther (auf -15° vorgekühlt) und rührte 30 Min. im Bad von -15°. Nach Auftauen wurde mit Wasser ausgeschüttelt, über Natriumsulfat getrocknet, vom Äther befreit und destilliert; bei 110–120°(Bad)/0.005 Torr gingen 6.60 g (94%) blaßgelbes Öl über, das sich beim Aufbewahren unter Stickstoff in wenigen Tagen dunkelbraun färbte.

IR (Film): C=N 1565, C—O 1096, N—O (?) 859, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-Wagging (immer fallender Intensität) 690, 765/cm.

C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O (218.3) Ber. C 71.52 H 8.31 N 12.83 Gef. C 71.71 H 8.39 N 12.77

*4-Methyl-3.5-diphenyl-Δ<sup>2</sup>-1.2.4-oxadiazolin (4)*: 5.0 g (32 mMol) **1** in 20 ccm Äther wurden bei Raumtemp. in die Lösung von 20 g (170 mMol) *N-Benzyliden-methylamin* und 5.0 ccm (36 mMol) *Triäthylamin* in 20 ccm Äther in 20 Min. eingerührt. Aus der mit Wasser durchgeschüttelten äther. Lösung schieden sich 2.6 g **4** ab. Aus dem Filtrat gewann man nach Destillation des Äthers und des überschüss. Azomethins durch Hochvak.-Destillation weitere 3.5 g **4** mit Schmp. 102°, zusammen 79%; aus Äthanol Schmp. 105°.

IR (KBr): C=N 1550, C—O 1006, 1015; N—O 844, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-Wagging 763, 694/cm.

C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O (238.3) Ber. C 75.60 H 5.92 N 11.76 Gef. C 75.50 H 5.98 N 11.90

*Saure Hydrolyse von 4*: 95.5 mg (0.42 mMol) ergaben beim Erwärmen mit 1.0 mMol *2.4-Dinitro-phenylhydrazin (2.4-DNPH)* in äthanol.-wäßr. Schwefelsäure 115.0 mg (96%) *Benzaldehyd-[2.4-dinitro-phenylhydrazon]* mit Schmp. 237° (Lit. 237°, Mischprobe).

*4-Benzyl-3.5-diphenyl-Δ<sup>2</sup>-1.2.4-oxadiazolin (5)*: Reaktion mit *N-Benzyliden-benzylamin*, wie vorstehend beschrieben. Aus dem 200°-Bad/0.2 Torr gingen 7.0 g (69%) farbloses zähes Öl über, das bei Raumtemp. glasig erstarrte. Bei der Behandlung mit schwefelsaurem 2.4-DNPH schied sich *Benzaldehyd-[2.4-dinitro-phenylhydrazon]*, Schmp. 236°, ab.

<sup>38)</sup> R. Huisgen, R. Grashey, E. Aufderhaar und R. Kunz, Chem. Ber. 98, 642 (1965).

<sup>39)</sup> S. Morrocchi und A. Ricca, Chim. e Ind. [Milano] 49, 629 (1967).

<sup>40)</sup> Versuche von K. Herbig, Univ. München 1962.

<sup>41)</sup> K. N. Campbell, A. H. Sommers und B. K. Campbell, J. Amer. chem. Soc. 66, 82 (1944).

3.4.5-Triphenyl- $\Delta^2$ -1.2.4-oxadiazolin (6): 20 g (110 mMol) *Benzyliden-anilin* wurden mit 36 mMol *Triäthylamin* und 32 mMol **1**, wie für 4 beschrieben, umgesetzt. Das aus dem 170°-Bad/0.001 Torr destillierte Addukt kristallisierte aus Äthanol: 6.8 g (71%) mit Schmp. 74–75° (Lit.<sup>7)</sup>: 64%, Schmp. 75–76°), farblos.

IR (KBr): C=N 1560, starke C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-Banden 1497, 1598; N–O 847, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-Wagging 759, 693/cm.

C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O (300.3) Ber. C 79.98 H 5.37 N 9.33 Gef. C 79.57 H 5.07 N 9.09

*Saure Hydrolyse von 6*: Die Behandlung von 128.3 mg (0.426 mMol) mit 1.5 mMol 2.4-DNPH wie oben erbrachte 120.1 mg (98%) *Benzaldehyd*-[2.4-dinitro-phenylhydrazon], Schmp. 237°.

4-*n*-Butyl-3-phenyl-5-[pyridyl-(2)]- $\Delta^2$ -1.2.4-oxadiazolin (7)

a) 23.0 g (214 mMol) *Pyridin-carbaldehyd*-(2) und 15.7 g (214 mMol) *n*-Butylamin wurden einige Stdn. in 120 ccm Benzol aufbewahrt und gaben bei der Destillation 29 g (83%) *N*-[*Pyridyl*-(2)-*methylen*]-butylamin als blaßgelbes Öl, Sdp.<sub>22</sub> 122–124°.

C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub> (162.2) Ber. N 17.27 Gef. N 17.50

b) 1.56 g (10.0 mMol) **1** in 5 ccm Äther rührte man in 10 Min. in die Lösung von 2.43 g (15 mMol) vorstehenden *Azomethins* und 1.6 ccm (11.5 mMol) *Triäthylamin* in 40 ccm Äther bei Raumtemp. ein. Nach weiteren 15 Min. schüttelte man mit Wasser aus und destillierte das Addukt **7** bei 180°(Bad)/0.001 Torr: 2.25 g (80%) blaßgelbes Öl, das nach erneuter Destillation analysiert wurde.

C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O (281.4) Ber. C 72.57 H 6.81 Gef. C 72.32 H 6.71

c) Aus 3.11 g (20.0 mMol) **1** in 100 ccm Äther bei –15° und 3.1 ccm (22 mMol) *Triäthylamin* bereitete man eine 2-Lösung, der man nach 10 Min. 4.86 g (30 mMol) obigen *Azomethins* in 25 ccm Äther, auf –15° vorgekühlt, zufügte. Nach 20 Min. Rühren bei –15° gab die vorstehende Aufarbeitung 4.27 g (76%) destilliertes **7**.

*Saure Hydrolyse von 7*: 293 mg (1.04 mMol) wurden mit 2 mMol 2.4-DNPH 10 Stdn. in äthanol. Schwefelsäure gekocht. Beim Erkalten kristallisierten 346 mg (99%) *Pyridin-carbaldehyd*-(2)-[2.4-dinitro-phenylhydrazon]-sulfat, Zers.-P. 262–265°, identisch mit einem aus *Pyridin-carbaldehyd*-(2) erhaltenen Präparat (Mischprobe, IR-Vergleich).

3-Phenyl-4-*p*-tolyl-5-[pyridyl-(2)]- $\Delta^2$ -1.2.4-oxadiazolin (8)

a) Je 38 mMol *Pyridin-carbaldehyd*-(2) und *p*-Toluidin bewahrte man 2 Stdn. in 200 ccm Benzol auf und erhielt nach Abdestillieren des Solvens aus Ligroin 38 g (51%) *N*-[*Pyridyl*-(2)-*methylen*]-*p*-toluidin<sup>42)</sup> in derben blaßgelben Spießen.

b) Der Lösung von 4.71 g (24 mMol) *Schiff-Base* und 22 mMol *Triäthylamin* in 100 ccm Äther tropfte man in 10 Min. 3.11 g (20.0 mMol) **1** in 15 ccm Äther zu. Nach Ausschütteln mit Wasser gingen bei 190°(Bad)/0.001 Torr 4.57 g (72%) weinrotes zähes Öl über. Das *Pikrat* von **8** kam aus Äthanol in feinen gelben Nadeln mit Zers.-P. 173–175°. Die aus dem *Pikrat* freigesetzte Base fiel als zähes hellgelbes Öl ohne Kristallisationsneigung an.

C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O (315.4) Ber. N 13.33 Gef. N 13.52

c) Die aus 20.0 mMol **1** mit 22 mMol *Triäthylamin* in 100 ccm Äther bei –15° bereitete 2-Lösung reagierte 20 Min. mit 24 mMol *Azomethin* in 50 ccm Äther bei –15°. Die übliche Aufarbeitung gab 4.26 g (68%) öliges **8**.

<sup>42)</sup> G. Bähr und H. Thämlitz, Z. anorg. allg. Chem. **282**, 3 (1955).



**4-Methyl-3-phenyl-5-[chinolyl-(2)]- $\Delta^2$ -1.2.4-oxadiazolin (9)**

a) 1.57 g (10.0 mMol) *Chinolin-carbaldehyd-(2)* in 20 ccm Benzol schüttelte man mit 2 ccm 30proz. wäßr. *Methylamin* und bewahrte 20 Stdn. auf. Bei 80–85°(Bad)/0.0005 Torr gingen 1.60 g (94%) *N-[Chinolyl-(2)-methylen]-methylamin* als farbloses Öl über.

b) Aus 10.0 mMol **1** setzte man mit Natriumcarbonat das kristalline **2**<sup>43)</sup> frei, das man absaugte, sofort in 50 ccm eiskaltem Äther aufnahm und mit 12 mMol *Azomethin* in 20 ccm Äther versetzte. Aus der eingeeengten Lösung kristallisierten nach Zusatz von 5 ccm Cyclohexan 1.74 g (60%) farbloses **9**, Schmp. 97–99°.

IR (KBr): C=N 1568, C–O 1030, 1055; arom. CH-Wagging 766, 830, 692/cm.

C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O (289.3) Ber. C 74.72 H 5.23 N 14.53 Gef. C 75.00 H 5.25 N 14.40

**3-Phenyl-4-[naphthyl-(2)]-5-[chinolyl-(2)]- $\Delta^2$ -1.2.4-oxadiazolin (10)**

a) Beim Vereinigen von 2.65 g (17 mMol) *Chinolin-carbaldehyd-(2)* und 2.65 g (18.5 mMol) *Naphthyl-(2)-amin* in 50 ccm Benzol zeigte die nach wenigen Sek. auftretende Wasserabscheidung die Azomethin-Bildung an. Nach 20 Stdn. wurde vom Solvens befreit und aus Methylenchlorid/Benzol zu 3.75 g (79%) *N-[Chinolyl-(2)-methylen]-naphthyl-(2)-amin* in hellgelben, bei 123–125° schmelzenden Nadeln umgelöst. IR (KBr): C=N 1614/cm.

C<sub>20</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub> (282.3) Ber. C 85.08 H 5.00 N 9.92 Gef. C 85.13 H 4.97 N 9.78

b) 3.38 g (12 mMol) davon in 50 ccm Methylenchlorid bei 0° versetzte man mit der Lösung von 10 mMol kristallinem **2** in 50 ccm eiskaltem Äther. Beim Entfernen des Solvens hinterblieb ein hellgelber Kristallkuchen, der mehrfach aus Methylenchlorid/Methanol umgelöst wurde: 2.08 g (52%) farblose Nadeln, Schmp. 132–134°.

IR (KBr): C=N 1556, C–O 1050, arom. CH-Wagging 835, 760, 750, 766, 772, 695/cm.

C<sub>27</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O (401.5) Ber. C 80.77 H 4.77 N 10.47 Gef. C 80.80 H 4.58 N 10.57

**4-Butyl-3-phenyl-5-[chinolyl-(4)]- $\Delta^2$ -1.2.4-oxadiazolin (11)**

a) Aus 8.0 g (51 mMol) *Chinolin-carbaldehyd-(4)* und 4.1 g (55 mMol) *n-Butylamin* in 120 ccm Benzol in 24 Stdn.; bei 110–120°(Bad)/0.0005 Torr destillierten 8.11 g (75%) hellgelbes *N-[Chinolyl-(4)-methylen]-butylamin*.

b) 2.55 g (12 mMol) davon setzte man nach Methode D mit 10.0 mMol **2** in 70 ccm Äther bei –15° in 20 Min. um. Nach Aufnehmen des Triäthylammoniumchlorids in Wasser und Entfernen des Solvens fällte man mit Pikrinsäure in Äthanol 3.85 g (69%) **11-Pikrat**, gelbe Nadeln mit Zers.-P. 187–188°. Die freie Base kristallisierte nicht.

C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>N<sub>3</sub>O]<sub>6</sub>H<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub> (560.5) Ber. C 57.85 H 4.32 Gef. C 58.14 H 4.39

**3-Phenyl-4-p-tolyl-5-[chinolyl-(4)]- $\Delta^2$ -1.2.4-oxadiazolin (12)**

a) Aus *Chinolin-carbaldehyd-(4)* und *p-Toluidin* in Benzol; das *N-[Chinolyl-(4)-methylen]-p-toluidin* kam aus Äther als farbloser Nadelfilz, Schmp. 73–75°.

C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub> (246.3) Ber. N 11.37 Gef. N 11.38

b) Wie für **11** beschrieben, erhielt man nach Methode D ein glasig erstarrendes Öl, das in Äthanol 4.70 g (79%) **12-Pikrat** lieferte; feine gelbe Nadeln mit Zers.-P. 190–191°.

C<sub>24</sub>H<sub>20</sub>N<sub>3</sub>O]<sub>6</sub>H<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub> (594.5) Ber. C 60.60 H 3.73 Gef. C 60.48 H 3.76

**4-Methyl-3-phenyl-5-[furyl-(2)]- $\Delta^2$ -1.2.4-oxadiazolin (13)**: Der Lösung von 3.11 g (20.0 mMol) **1** und 3.27 g (30 mMol) *N-Furfuryliden-methylamin*<sup>44)</sup> in 100 ccm Äther tropfte

<sup>43)</sup> H. Wieland, Ber. dtsh. chem. Ges. **40**, 1667 (1907).

<sup>44)</sup> G. Schwabbauer, Ber. dtsh. chem. Ges. **35**, 410 (1902).

man in 20 Min. 3.1 ccm (22 mMol) *Triäthylamin* zu. Nach Durchschütteln mit Wasser gingen bei 140°(Bad)/0.001 Torr 3.82 g (84%) blaßgelbes Öl über, das zu Kristallen vom Schmp. 57—61° erstarrte. Aus Cyclohexan farblose, bei 62—64° schmelzende Nadeln, die sich an der Luft rot färben.

$C_{13}H_{12}N_2O_2$  (228.2) Ber. C 68.41 H 5.30 N 12.27 Gef. C 68.85 H 5.66 N 11.89

**3.4-Diphenyl-5-[furyl-(2)]- $\Delta^2$ -1.2.4-oxadiazolin (14)**: Aus 10.0 mMol **1**, 12 mMol *Triäthylamin* und 15 mMol *N-Furfuryliden-anilin*<sup>45)</sup> nach Arbeitsweise A. Bei 155—156°/0.0005 Torr destillierten 2.02 g (70%) gelbes Öl; aus Petroläther farblose Rhomben mit Schmp. 73—75°.

$C_{18}H_{14}N_2O_2$  (290.3) Ber. C 74.47 H 4.86 Gef. C 74.52 H 4.41

**3-Phenyl-5-[furyl-(2)]-4-[pyrazolyl-(4)]- $\Delta^2$ -1.2.4-oxadiazolin (15)**

a) 415 mg (5.0 mMol) *4-Amino-pyrazol*<sup>46)</sup> in 2 ccm Methanol reagierten mit 480 mg (5.0 mMol) *Furfurol* unter Selbsterwärmung. Nach 10 Min. saugte man 658 mg (82%) *4-[Furfuryliden-amino]-pyrazol* ab, Schmp. 195—197° (Methanol).

$C_8H_7N_3O$  (161.2) Ber. C 59.62 H 4.38 N 26.07 Gef. C 59.97 H 4.52 N 25.55

b) 1.61 g (10.0 mMol) davon suspendierte man in 35 ccm Aceton und 35 ccm Wasser, gab 3.2 ccm *Triäthylamin* zu und rührte 1.56 g (10.0 mMol) **1** in 10 ccm Aceton in 15 Min. ein. Man zog mit Methylenchlorid aus und gewann aus dessen Rückstand mit Methanol 1.25 g (45%) **15** in farblosen, verfilzten Nadeln, Schmp. 205—206°.

IR (KBr): NH 3180, 2960; C=N und Heteroring-Schwingung 1568; C—O 1012; arom. CH-Wagging und N—O 767, 753, 696, 847/cm.

$C_{15}H_{12}N_4O_2$  (280.3) Ber. C 64.27 H 4.32 N 19.99 Gef. C 64.73 H 4.37 N 20.23

*Saure Spaltung von 15*: 2.0 mMol wurden mit *2.4-DNPH* in äthanol.-wäbr. Schwefelsäure 2 Stdn. rückflußgekocht. Nach Erkalten saugte man 514 mg (90%) des roten *Furfurol-[2.4-dinitro-phenylhydrazons]* ab, Zers.-P. 206—208° (Mischprobe).

**3-Phenyl-5-[furyl-(2)]-4-[1.2.4-triazolyl-(3)]- $\Delta^2$ -1.2.4-oxadiazolin (16)**

a) 20 mMol *Furfurol* und *3-Amino-1.2.4-triazol*<sup>47)</sup> in 20 ccm Methanol ergaben in 24 Stdn. 2.24 g (69%) *3-[Furfuryliden-amino]-1.2.4-triazol* in farblosen Kristallen, Zers.-P. 189.5—191° (Lit.<sup>48)</sup>: 186—188°).

$C_7H_6N_4O$  (162.2) Ber. C 51.85 H 3.73 Gef. C 51.98 H 3.71

b) Der Lösung von 1.46 g (9.0 mMol) *Azomethin* und 3.1 ccm *Triäthylamin* in 50 ccm Aceton/Wasser (1:1) tropfte man in 20 Min. 1.41 g (9.0 mMol) **1** in 20 ccm Aceton zu. Nach 30 Min. Rühren schüttelte man mit Methylenchlorid aus und isolierte ein hellbraunes Harz, das aus Methylenchlorid/Methanol kristallisierte: 1.82 g (72%) farbloses **16**, Schmp. 179—181.5°.

IR (KBr): NH 3120, 3040, 2840; C=N und Ringschwingungen 1630 (Schulter), 1610, 1578, 1560, 1514; arom. CH-Wagging 760, 683, 736, 875, 871; N—O 842/cm.

$C_{14}H_{11}N_5O_2$  (281.3) Ber. C 59.78 H 3.94 N 24.90 Gef. C 60.43 H 3.95 N 24.80

**3-Phenyl-5-[furyl-(2)]-4-[thiazolyl-(2)]- $\Delta^2$ -1.2.4-oxadiazolin (17)**: In die Lösung von 3.56 g (20 mMol) *2-[Furfuryliden-amino]-thiazol*<sup>49)</sup> und 22 mMol *Triäthylamin* in 80 ccm Äther

<sup>45)</sup> G. de Chalmot, Liebigs Ann. Chem. **271**, 11 (1892).

<sup>46)</sup> L. Knorr, Ber. dtsh. chem. Ges. **37**, 3520 (1904).

<sup>47)</sup> G. Sjostedt und L. Gringas, Org. Syntheses, Coll. Vol. III, 95 (1955).

<sup>48)</sup> I. P. Tsukervanik und S. A. Israilova, Doklad. Akad. Nauk USSR **20** (4), 25 (1963), C. A. **59**, 11392 (1963).

<sup>49)</sup> K. Hayes, G. Gever und J. Orcutt, J. Amer. chem. Soc. **72**, 1205 (1950).

rührte man in 30 Min. 3.11 g (20.0 mMol) **1** in 30 ccm Äther ein. Die mit Wasser durchgeschüttelte Lösung kristallisierte beim Einengen: 1.40 g (24%) farblose Nadeln mit Schmp. 141–143° (Methylenchlorid/Methanol).

IR (KBr): C=N 1561, C–O 1010, arom. CH-Wagging 767, 754, 725, 697/cm.

C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S (297.3) Ber. C 60.59 H 3.73 N 14.13 Gef. C 60.88 H 4.13 N 13.64

**5.5-Dimethyl-4-isopropyl-3-phenyl-Δ<sup>2</sup>-1.2.4-oxadiazolin (18)**<sup>40</sup>: Der Lösung von **2**, aus 10.0 g (64 mMol) **1** und 71 mMol Triäthylamin in 150 ccm Äther bei –15° bereitet, setzte man 9.00 g (91 mMol) Isopropyliden-isopropylamin<sup>50</sup> in 20 ccm Äther zu und rührte 30 Min. bei –15°. Die für **3** beschriebene Aufarbeitung erbrachte 10.5 g (75%) vom Sdp.<sub>0.001</sub> 110–115°, Schmp. 32–34° (Petroläther).

IR (Film): C=N 1565, N–O 845, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-Wagging 764, 699/cm.

C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O (218.3) Ber. C 71.52 H 8.31 N 12.83 Gef. C 71.42 H 8.26 N 12.91

**5.5-Dimethyl-3.4-diphenyl-Δ<sup>2</sup>-1.2.4-oxadiazolin (19)**: Der Lösung von 2.66 g (20 mMol) Aceton-anil (aus Anilin und Aceton-diäthylacetal in 16 Stdn. bei 200°, 46%, Sdp.<sub>18</sub> 91–97°) und 22 mMol Triäthylamin in 70 ccm Äther tropfte man 3.11 g (20 mMol) **1** in 30 ccm Äther in 30 Min. zu und arbeitete wie üblich auf. Nach Hochvak.-Destillation kamen 2.95 g (59%) aus Methanol in farblosen Stäbchen, Schmp. 88–89.5°.

IR (KBr): C=N 1553, N–O 838, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-Wagging 692, 770, 763/cm.

C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O (252.3) Ber. C 76.16 H 6.39 N 11.10 Gef. C 76.37 H 6.60 N 11.02

**4.5-Dimethyl-3.5-diphenyl-Δ<sup>2</sup>-1.2.4-oxadiazolin (20)**: Wie vorstehend aus 20 mMol *N*-( $\alpha$ -Methyl-benzyliden)-methylamin<sup>51</sup>. Nach Abziehen des Äthers kristallisierte der Rückstand spontan; aus Methylenchlorid/Cyclohexan 2.80 g (63%) farblose Prismen, Schmp. 90–92°.

IR (KBr): C=N 1565, N–O 846, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-Wagging 763, 694, 769/cm.

C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O (252.3) Ber. C 76.16 H 6.39 N 11.10 Gef. C 76.03 H 6.16 N 10.95

**3-Phenyl-6.10b-dihydro-5H-1.2.4-oxadiazolo[5.4-a]isochinolin (21)**: Der Lösung von 3.11 g (20 mMol) **1** und 3.93 g (30 mMol) 3.4-Dihydro-isochinolin<sup>52</sup> in 80 ccm Benzol wurden unter Rühren 22 mMol Triäthylamin in 20 ccm Benzol in 20 Min. zugetropft. Nach weiteren 20 Min. schüttelte man mit Wasser aus und kristallisierte den Rückstand der organ. Phase aus Äther: 3.65 g (73%) farblose Rhomben mit Schmp. 76–78°.

C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O (250.3) Ber. C 76.78 H 5.64 N 11.19 Gef. C 76.82 H 5.43 N 10.96

**4.5-Diphenyl-Δ<sup>2</sup>-1.2.4-oxadiazolin-carbonsäure-(3)-äthylester (22)**<sup>53</sup>: In die Lösung von 9.06 g (50 mMol) *N*-Benzyliden-anilin und 3.0 ccm (31 mMol) Triäthylamin in 25 ccm Äther rührte man 1.51 g (10.0 mMol) Chlor-oximino-essigsäure-äthylester<sup>54</sup> in 30 ccm Äther in 1 Stde. ein, rührte weitere 30 Min., setzte 25 ccm Methylenchlorid zu und schüttelte mit 3 mal 15 ccm Wasser aus. Bei 150–160°(Bad)/0.02 Torr gingen 1.67 g (57%) Öl über, die aus Methanol 1.34 g farblose Tafeln vom Schmp. 53–54° lieferten.

C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (296.3) Ber. C 68.90 H 5.44 N 9.45 Gef. C 68.78 H 5.53 N 9.28

<sup>50</sup> D. G. Norton, V. E. Haury, F. C. Davis, L. J. Mitchell und S. A. Ballard, J. org. Chemistry **19**, 1054 (1954).

<sup>51</sup> K. Kindler, Liebigs Ann. Chem. **431**, 187, 226 (1923).

<sup>52</sup> E. Schmitz, Chem. Ber. **91**, 1133 (1958).

<sup>53</sup> Versuch von R. Sustmann, Univ. München 1964.

<sup>54</sup> G. S. Skinner, J. Amer. chem. Soc. **46**, 731 (1924).

### 2.4.6-Trimethyl-benzonitriloxid und Phenylisocyanat

#### 4-Phenyl-3-[2.4.6-trimethyl-phenyl]-1.2.4-oxadiazolinon-(5) (25)

a) Man vereinigte 1.00 g (6.2 mMol) 2.4.6-Trimethyl-benzonitriloxid<sup>15)</sup> und 2.0 g (17 mMol) Phenylisocyanat bei Raumtemp., wobei ein Teil der Nadeln des Nitriloxids ungelöst blieb. Nach 15 Monaten bei Raumtemp. hatten sich farblose Prismen abgeschieden, die abgesaugt und mit CCl<sub>4</sub> gewaschen wurden: 1.33 g (77%), Schmp. 155–156° (Methylenchlorid/Methanol).

IR (KBr): C=O 1770, C=N 1582; C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-Wagging 760, 753, 691; C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>-Wagging 854, 875/cm.

C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (280.3) Ber. C 72.84 H 5.75 N 9.99

Gef. C 72.77 H 5.76 N 10.24 Mol.-Gew. 283 (osmometr. in Benzol)

b) 2.75 g (10.6 mMol) 2.4.6-Trimethyl-benzanilid-oxim<sup>15)</sup> und 1.41 g (13.0 mMol) Chlorameisensäure-äthylester in 20 ccm Chloroform wurden 30 Min. rückflußgekocht<sup>55)</sup>; der braune Eindampfrückstand kristallisierte aus Äthanol und gab beim Umlösen aus diesem Solvens 530 mg (18%) farblose Prismen, Schmp. 154–156°, IR-identisch mit obigem Präparat 25.

### Anlagerung des Benzonitriloxids an Nitrile

#### 3.5-Diphenyl-1.2.4-oxadiazol (26)

a) Methode B: In die Lösung von 2.50 g (16.0 mMol) 1 in 10 ccm Benzonitril rührte man 2.5 ccm (18 mMol) Triäthylamin in 5 ccm Benzonitril langsam ein, worauf sich Triäthylammoniumchlorid abschied. Nach kurzem Erwärmen auf dem Dampfbad schüttelte man mit Wasser durch, entfernte das Benzonitril unter 10 Torr und kristallisierte den Rückstand 2mal aus Äthanol um: 2.20 g (62%) farblose Nadeln mit Schmp. 106–107° (Lit.<sup>25)</sup>: 108°, Mischprobe).

IR (KBr): Heteroring-Schwingung bzw. C=N 1573, 1618; C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-Wagging 730, 689/cm.

b) Methode A: 5.0 g (32.1 mMol) 1 in 95 ccm Benzonitril tropfte man in 2 Stdn. in 100 ccm Benzonitril und 5.0 ccm (36 mMol) Triäthylamin. Obige Aufarbeitung erbrachte 4.90 g (69%) 26 mit Schmp. 107–108°.

c) Methode C: Kristallines Benzonitriloxid<sup>43)</sup> aus 2.00 g (12.8 mMol) 1 wurde sofort nach dem Absaugen in 50 ccm eiskaltem Benzonitril gelöst und nach 1stdg. Aufbewahren im Eisbad vom Solvens befreit; aus Äthanol 1.60 g (56%) 26, Schmp. 107–108° (Lit.<sup>16)</sup>: 12 bis 13%, Schmp. 108°).

#### 3-Phenyl-5-[naphthyl-(1)]-1.2.4-oxadiazol (27)

a) 36 mMol Triäthylamin in 20 ccm Äther rührte man in 30 Min. in 15.0 g 1-Cyan-naphthalin (98 mMol) und 5.00 g (32.1 mMol) 1 in 30 ccm Äther ein und arbeitete wie üblich auf. Nach Abdestillieren des Dipolarophil-Überschusses i. Hochvak. erhielt man aus Methanol (ohne Aufarbeitung der Mutterlauge) 3.40 g (39%), Schmp. 95–96° (Benzol/Cyclohexan).

IR (KBr): Heteroring 1552, 1580; arom. CH-Wagging 775, 812, 749, 690/cm.

UV (Cyclohexan): λ<sub>max</sub> 310 nm (log ε 4.11), 236 (4.69), 223 (4.66).

C<sub>18</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O (272.3) Ber. C 79.39 H 4.44 N 10.29 Gef. C 79.13 H 4.37 N 10.38

<sup>55)</sup> H. Müller, Ber. dtsch. chem. Ges. 19, 1669 (1886), bereitete so das 3.4-Diphenyl-1.2.4-oxadiazolon-(5).

b) 3.00 g (22 mMol) *Benzamidoxim* und 1.90 g (10.0 mMol) *Naphthoyl-(1)-chlorid* wurden 6 Stdn. gekocht, nach Erkalten vom Bodensatz abgegossen, mit 2*n* HCl und Wasser ausgeschüttelt und vom Solvens i. Vak. befreit. Aus Äthanol kamen 1.50 g (55 %) mit Schmp. 97–98°, in Misch-Schmp. und IR identisch mit obigem Präparat.

*3-Phenyl-5-[pyridyl-(3)]-1.2.4-oxadiazol (28)*: Der Lösung von 22 g (210 mMol) *3-Cyanpyridin* und 36 mMol *Triäthylamin* in 40 ccm Äther tropfte man 32.1 mMol **1** in 20 ccm Äther in 30 Min. zu. Aus dem 175°-Bad/0.01 Torr gingen 4.0 g (56 %) Addukt mit Schmp. 110–118° über; aus Äthanol Schmp. 117–118° (Lit.<sup>16</sup>): 9–10%, Schmp. 121–122°. Aus Äthanol gelbes *Pikrat*, Zers.-P. 190°.

IR (KBr): Heteroringe 1619, 1568, 1593; arom. CH-Wagging 742, 693, 912, 823/cm.

C<sub>13</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>O (223.2) Ber. C 69.94 H 4.06 N 18.83 Gef. C 70.25 H 4.05 N 18.71

*5-Methoxymethyl-3-phenyl-1.2.4-oxadiazol (29)*: 5.0 g (32 mMol) **1** in 30 ccm *Methoxyacetonitril*<sup>56</sup> rührte man in 30 Min. in 36 mMol *Triäthylamin* und 40 ccm *Methoxyacetonitril* ein. Nach Absaugen des *Triäthylammoniumchlorids* gingen bei 110°(Bad)/0.01 Torr 1.90 g (31 %) **29** als farblose Flüssigkeit über. Im Rückstand verblieb *Diphenylfuroxan*.

IR (Film): Ringschwingungen 1600, 1574, 1585; C–O 1112, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-Wagging 720, 692/cm. Auch viele der im folgenden beschriebenen Phenylloxadiazol-Abkömmlinge zeigen die gewöhnlich bei 730–770/cm auftretende Phenyl-Waggingbande bei niedrigerer Wellenzahl.

C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (190.2) Ber. C 64.15 H 5.30 N 14.73 Gef. C 64.03 H 5.51 N 14.38

#### *5-Phenoxyethyl-3-phenyl-1.2.4-oxadiazol (30)*

a) Ebenso setzte man 10.0 g (75 mMol) *Phenoxyacetonitril*<sup>57</sup> und 36 mMol *Triäthylamin* in 30 ccm Äther mit 32.1 mMol **1** in 20 ccm Äther um. Das bei 159°/0.01 Torr erhaltene Destillat (5.1 g, 63 %) erstarrte kristallin, Schmp. 74–76° (*Benzol*/*Petroläther*).

IR (KBr): Ringschwingungen 1607, 1593, 1578; C–O 1239, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-Wagging 717, 756, 688, 765/cm.

C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (252.3) Ber. C 71.41 H 4.80 N 11.11 Gef. C 71.09 H 4.43 N 11.00

b) 3.40 g (20 mMol) *Phenoxyessigsäure* überführte man mit *Thionylchlorid* in das Säurechlorid, destillierte und erhitzte mit 37 mMol *Benzamidoxim* 8 Stdn. im 100°-Bad. Nach Aufarbeitung mit *Benzol*/2*n* HCl gewann man aus der organ. Phase 2.80 g (56 %) **30**, Schmp. 74–76° (*Äthanol*); IR-Vergleich und Mischprobe.

#### *5-Chlormethyl-3-phenyl-1.2.4-oxadiazol (31)*

a) Aus 32.1 mMol **1** in 50 ccm Äther bei –15° setzte man **2** mit 32 mMol *Triäthylamin* frei, gab 15 ccm *Chloracetonitril* zu und beließ 1 Stde. bei 0°. Man saugte vom *Triäthylammoniumchlorid* ab und erhielt bei 93–95°/0.005 Torr 5.5 g (88 %) kristallin erstarrendes **31**; aus *Petroläther* Schmp. 38–39°, farblos.

C<sub>9</sub>H<sub>7</sub>ClN<sub>2</sub>O (194.6) Ber. C 55.54 H 3.63 Cl 18.22 N 14.40  
Gef. C 55.60 H 3.78 Cl 18.44 N 14.28

b) 13.6 g (100 mMol) *Benzamidoxim* und 5.6 g (50 mMol) *Chloracetylchlorid* (50 mMol) kochte man 6 Stdn. in 70 ccm *Toluol*, goß ab, schüttelte mit 2*n* HCl überschüss. *Benzamidoxim* aus und erhielt durch Destillation bei 145–149°/12 Torr 5.7 g (59 %) mit Schmp. 35°; aus *Petroläther* Schmp. 38–40° (IR-Vergleich).

<sup>56</sup> J. A. Scarrow und C. F. H. Allen, *Org. Syntheses*, Coll. Vol. II, 387 (1943).

<sup>57</sup> S. G. Powell und R. Adams, *J. Amer. chem. Soc.* **42**, 646 (1920); C. Djerassi und C. R. Scholz, ebenda **69**, 1688 (1947).

**3-Phenyl-5-cyan-1.2.4-oxadiazol (32):** In die Lösung von 32.1 mMol **1** in 100 ccm absol. Äther leitete man bei  $-15^{\circ}$  einen kräftigen Strom von Dicyan<sup>58)</sup> ein, das mit Silbernitratlösung gewaschen und über  $P_4O_{10}$  getrocknet wurde. Der bei  $-15^{\circ}$  gerührten Lösung tropfte man in 25 Min. 36 mMol Triäthylamin in 50 ccm Äther zu, wobei ständig Dicyan eingeleitet wurde. Nach Waschen mit Wasser hinterließ die Ätherphase 5.5 g kristallinen Rückstand; aus Äthanol 4.0 g (73%) mit Schmp.  $75-76^{\circ}$ .

IR (KBr):  $C \equiv N$  nicht erkennbar; Heteroring 1556, 1590;  $C_6H_5$ -Wagging 722, 688, 786/cm. In der gesätt. Cyclohexanlösung tritt  $C \equiv N$  bei 2252/cm auf.

$C_9H_5N_3O$  (171.2) Ber. C 63.16 H 2.94 Gef. C 63.32 H 2.97

Dem Konstitutionsbeweis diene die Überführung in das Carbonamid durch 22stdg. Einwirkung von konz. Schwefelsäure; aus Äthanol Schmp.  $175^{\circ}$  (Lit.<sup>59)</sup>:  $173^{\circ}$ ).

**3-Phenyl-1.2.4-oxadiazol-carbonsäure-(5)-äthylester (33)**

a) 3.0 ccm (21 mMol) Triäthylamin in 5 ccm Äther rührte man in die Lösung von 16.0 mMol **1** in 8.0 ccm (79 mMol) Cyanameisensäure-äthylester ein. Nach Ausschütteln mit Wasser destillierte bei  $185-187^{\circ}$  (Bad)/10 Torr ein kristallin erstarrendes Öl, das aus Äthanol 2.50 g (71%) mit Schmp.  $53-54^{\circ}$  lieferte (Lit.<sup>59)</sup>:  $51^{\circ}$ .

IR (KBr):  $C=O$  1750, Heteroring 1570,  $C-O$  1196,  $C_6H_5$ -Wagging 717, 693/cm.

UV (Äthanol):  $\lambda_{max}$  278 nm (Schulter,  $\log \epsilon$  3.04), 231 (4.30).

$C_{11}H_{10}N_2O_3$  (218.2) Ber. N 12.84 Gef. N 12.56

b) **33** wurde unabhängig durch 1stdg. Kochen von Oxalsäure-äthylester-chlorid mit Benzamidoxim in Benzol erhalten, Schmp.  $53-54^{\circ}$  (Misch-Schmp., IR-Vergleich).

**3-Phenyl-5-benzoyl-1.2.4-oxadiazol (34)**

a) Der gerührten Lösung von 10.0 g (76 mMol) Benzoylcyanid<sup>60)</sup> in 30 ccm Äther ließ man aus 2 Tropftrichtern 5.00 g (32.1 mMol) **1** in 20 ccm Äther und 32 mMol Triäthylamin in 20 ccm Äther in 15 Min. zuzießen. Bei der üblichen Aufarbeitung gingen bei  $165^{\circ}/0.1$  Torr 4.90 g (61%) über, Schmp.  $61-62^{\circ}$  (Methanol). **34** gibt ein 2.4-Dinitro-phenylhydrazon.

IR (KBr) von **34**:  $C=O$  1680, Heteroring 1610, 1566/cm.

$C_{15}H_{10}N_2O_2$  (250.3) Ber. C 71.99 H 4.03 N 11.20 Gef. C 71.53 H 4.13 N 10.99

b) 5.0 g (37 mMol) Benzamidoxim und 2.5 g (15 mMol) Phenylglyoxylsäure-chlorid<sup>61)</sup> kochte man 3 Stdn. in 60 ccm Toluol und arbeitete wie üblich auf. Aus Äthanol 1.8 g (49%) mit Schmp.  $62^{\circ}$ , in Mischprobe und IR identisch mit vorstehendem Präparat.

**3-Phenyl-5-acetyl-1.2.4-oxadiazol (35):** Nach Lit.<sup>43)</sup> aus 5.00 g (32.1 mMol) **1** bereitetes **2** löste man in 60 ccm Äther bei  $-20^{\circ}$  und gab sogleich 10.0 ccm (141 mMol) Acetylcyanid zu. Nach 90 Min. arbeitete man mit Wasser auf und erhielt nach Entfernung des überschüss. Dipolarophils 5.0 g Rohaddukt mit Schmp.  $88-93^{\circ}$  und aus Petroläther 4.1 g (68%) mit Schmp.  $106^{\circ}$  (Lit.<sup>20)</sup>:  $110.5-111.5^{\circ}$ ). Reaktion mit 2.4-DNPH.

IR (KBr):  $C=O$  1717, Heteroring 1563, 1527, 1610;  $C_6H_5$ -Wagging 733, 695/cm.

$C_{10}H_8N_2O_2$  (188.2) Ber. C 63.82 H 4.29 N 14.89 Gef. C 63.36 H 4.32 N 14.69

**5-[1-Acetoxy-1-cyan-äthyl]-3-phenyl-1.2.4-oxadiazol (36)**

a) Aus 10.0 g (64.3 mMol) **1** in 60 ccm Äther setzte man bei  $-20^{\circ}$  mit 9.0 ccm (64.5 mMol) Triäthylamin in 20 ccm Äther das Nitriloxid **2** frei. Nach 15 Min. fügte man 20 ccm (280 mMol) auf  $-20^{\circ}$  vorgekühltes Acetylcyanid zu, rührte 1 Stde. bei  $-20^{\circ}$  und filtrierte die dunkle

<sup>58)</sup> G. Hahn und W. Leopold, Ber. dtsh. chem. Ges. **68**, 1974 (1935).

<sup>59)</sup> A. Wurm, Ber. dtsh. chem. Ges. **22**, 3130 (1889).

<sup>60)</sup> T. S. Oakwood und C. A. Weisgerber, Org. Syntheses, Coll. Vol. III, 112 (1955).

<sup>61)</sup> S. F. Acree, Amer. chem. J. **50**, 389 (1913).

Lösung. Bei 55—59°/0.001 Torr ging *dimeres Acetylcyanid* über, das nach Umlösen aus Petroläther bei 67—68° schmolz (1.5 g); Lit.<sup>19)</sup>: 69°. Ein bei 110—125°/0.001 Torr destillierendes, zähes gelbes Öl wurde 2mal aus Methanol/Wasser umkristallisiert: 1.70 g (10%) 36 mit Schmp. 58—59.5°. Keine Reaktion mit 2.4-DNPH.

IR (KBr): C=O 1775, keine C≡N (fehlt häufig bei Nachbarschaft von O-Funktionen<sup>62)</sup>, C—O 1226, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-Wagging 702, 754/cm.

C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (257.2) Ber. C 60.69 H 4.31 N 16.34 Gef. C 60.83 H 4.62 N 16.17

b) Die Dimerisation des Acetylcyanids ließ sich mit einem Tropfen Triäthylamin in Äther bei Raumtemp. katalysieren, Schmp. 66—68° (Lit.<sup>19)</sup>: 69°). — 6.0 g (43 mMol) *α-Acetoxy-α-methyl-malodinitril* (dimeres Acetylcyanid) in 40 ccm Äther ließ man in die Lösung von **2**, aus 14.1 mMol **1** mit 13.6 mMol *Triäthylamin* in 30 ccm Äther bei —20° freigesetzt, einfließen und rührte 30 Min. bei —20°. Nach Ausschütteln mit Wasser wurde **36** i. Hochvak. destilliert: 2.52 g (69%), Schmp. 59—60°.

*5-[4-Chlor-benzolazo]-3-phenyl-1.2.4-oxadiazol (37)*<sup>63)</sup>: Nach Methode D bereitete man eine Lösung von 21.0 mMol **2** in 100 ccm absol. Äther, in die man 3.48 g (21.0 mMol) *4-Chlor-benzol-anti-diazocyanid* in 100 ccm Äther einrührte. Nach 30 Min. ließ man auf Raumtemp. kommen und filtrierte 2.24 g (78%) Triäthylammoniumchlorid ab. Aus der eingeeengten Ätherlösung schieden sich 3.83 g (64%) **37** in roten Nadelchen ab, Zers.-P. 158—159° (Äthanol/Chloroform). Kaliumjodid in Essigsäure wurde oxydiert.

IR (KBr): Heteroring und N=N 1551, 1587, 1574; C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-Wagging und C—Cl 690, 707, 746; C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-Wagging 843/cm.

UV (Dioxan): λ<sub>max</sub> 446 nm (log ε 2.79), 340 (4.34), 238 (4.31).

C<sub>14</sub>H<sub>9</sub>ClN<sub>4</sub>O (284.7) Ber. C 59.06 H 3.19 N 19.68

Gef. C 58.94 H 3.07 N 19.30 Mol.-Gew. 290 (osmometr. in Benzol)

### Umsetzungen anderer Nitriloxide mit Nitrilen

*5-Phenyl-3-[4-chlor-phenyl]-1.2.4-oxadiazol (38)*: Der Lösung von 5.00 g (26.2 mMol) *4-Chlor-benzhydroximsäure-chlorid*<sup>64)</sup> in 50 ccm *Benzonitril* und 30 ccm Äther tropfte man in 1 Stde. 36 mMol *Triäthylamin* zu. Nach Waschen mit Wasser wurde überschüss. *Benzonitril* i. Vak. abdestilliert. Den kristallinen Rückstand (5.5 g, 82% roh) löste man mehrfach aus Äthanol um, Schmp. 111—113°.

IR (KBr): Heteroring 1560, 1608; C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-Wagging und C—Cl 742, 686, 711; C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-Wagging 837/cm.

C<sub>14</sub>H<sub>9</sub>ClN<sub>2</sub>O (256.7) Ber. C 65.50 H 3.53 Gef. C 65.25 H 3.41

*5-Phenyl-1.2.4-oxadiazol-carbonsäure-(3)-äthylester (39)*: Die Neigung des *Äthoxycarbonylformonitriloxids* zur Dimerisierung ist größer als die von **2**. Die Lösung von 5.0 g (33 mMol) *Chlor-oximinoessigsäure-äthylester*<sup>54)</sup> in 100 ccm *Benzonitril* trug man in 5 Stdn. in die im 85°-Bad gerührte Lösung von 5.0 g (49 mMol) *Triäthylamin* in 300 ccm *Benzonitril* ein. Nach Waschen mit Wasser und Abziehen des *Benzonitrils* unter 10 Torr gingen *Furoxandicarbonsäure-diäthylester* und bei 110—115°/0.005 Torr **39** als gelbes Öl über; aus Cyclohexan/Petroläther farblose, bei 50° schmelzende Kristalle. Ausb. ca. 2%.

IR (KBr): C=O 1740, Heteroring 1564, 1613; C—O 1222; C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-Wagging 716, 682/cm.

UV (Äthanol): λ<sub>max</sub> 257 nm (log ε 4.28), λ<sub>min</sub> 220 (3.70).

C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (218.2) Ber. C 60.54 H 4.62 N 12.84 Gef. C 60.97 H 4.84 N 12.86

<sup>62)</sup> R. E. Kitson und N. E. Griffith, *Analytic. Chem.* **24**, 334 (1952); R. Huisgen und E. Laschutvka, *Chem. Ber.* **93**, 65 (1960).

<sup>63)</sup> Aus der Dissertation E. Brunn, Univ. München 1968.

<sup>64)</sup> R. Huisgen und W. Mack, *Chem. Ber.* **105**, 2805 (1972).

**Oxime und Benzonitriloxid**

*3,5-Diphenyl-1,2,4-oxadiazol (26)*: Der Lösung von **2**, aus 16 mMol **1** in 30 ccm Äther bei  $-20^{\circ}$  mit 18 mMol *Triäthylamin* hergestellt, fügte man bei  $-20^{\circ}$  10.0 g (82 mMol) *Benzaldoxim* in 18 ccm Äther zu. Die übliche Aufarbeitung mit Hochvak.-Destillation und Umkristallisieren aus Methanol ergab 530 mg (15%) **26**, Schmp.  $108^{\circ}$  (Mischprobe, IR-Vergleich).

*5-Methyl-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol (40)*: Wie vorstehend wurde *Acetaldoxim* umgesetzt. Nach Entfernen des überschüss. Oxims unter 11 Torr blieb ein fester Rückstand, der sich im heißen Wasserbad unter heftiger Reaktion (Wasserabspaltung?) verflüssigte. Bei  $140^{\circ}$ (Bad)/10 Torr gingen 1.5 g über; daraus mit Methanol/Wasser 290 mg (11%) **40** mit Schmp. 38 bis  $39^{\circ}$ . Aus 10.0 g *Benzamidoxim* und 10 ccm *Acetanhydrid* gewann man beim halbstdg. Rückflußkochen ein bei  $38-40^{\circ}$  schmelzendes Vergleichspräparat (Lit.<sup>25</sup>):  $41^{\circ}$ ), das in Mischprobe und IR-Spektrum identisch war.

[128/72]