

Über Reaktionen cyclischer Oxalylverbindungen, 7. Mitt.

(Synthesen von Heterocyclen, 163. Mitt.)

Von

E. Ziegler*, G. Kollenz und H. Igel

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Graz

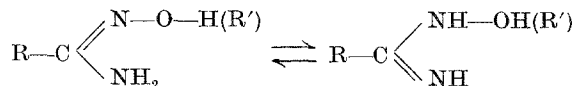
(Eingegangen am 21. Mai 1971)

Reactions of cyclic Oxalyl Compounds, VII: Syntheses of Heterocycles, CLXIII

Benzamide oxime reacts with oxalyl chloride (molar rate 2 : 1) to give the oxadiazino-oxadiazine derivative **3**. Benzamide oxime O-ethers and oxalyl chloride cyclize in boiling xylene yielding 3-phenyl-4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazol-5-one (**7**) or **5**, depending on the reaction time. The imidazolium salt **4** is postulated as the common intermediate.

Benzamidoxim reagiert mit Oxalylchlorid zum Oxadiazino-oxadiazin-Derivat **3**. Benzamidoxim-äther und Oxalylchlorid cyclisieren sich je nach Reaktionsdauer in siedendem Xylol über das entsprechende Imidazolium-Salz **4** entweder zum 3-Phenyl-4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazol-5-on (**7**) oder, wie im Falle des Äthyl-äthers, zur Verbindung **5** (C₁₁H₁₂N₂O₂).

Amidoxime bzw. Amidoxim-äther scheinen dazu prädestiniert, auf Grund ihrer Struktur als 1,3- bzw. 1,4-H-aktive Komponenten mit Oxalylchlorid Cyclisierungsreaktionen einzugehen. Deshalb sind aus der Reihe dieser Verbindungen einige Vertreter, nämlich Benzamidoxim sowie dessen Äthyl- bzw. Benzyl-äther als Reaktionspartner für Oxalylchlorid herangezogen worden.



Den durch Arylreste stabilisierten Vertretern dieser Substanzklasse ist der Vorzug zu geben, da sich aliphatische Derivate in ihrem Schmelzbereich zu zersetzen beginnen. Benzamidoxim, welches schon bei 80° schmilzt, bleibt aber bis 170° unzersetzt, so daß auch Umsetzungen in höhersiedenden Lösungsmitteln ermöglicht werden¹.

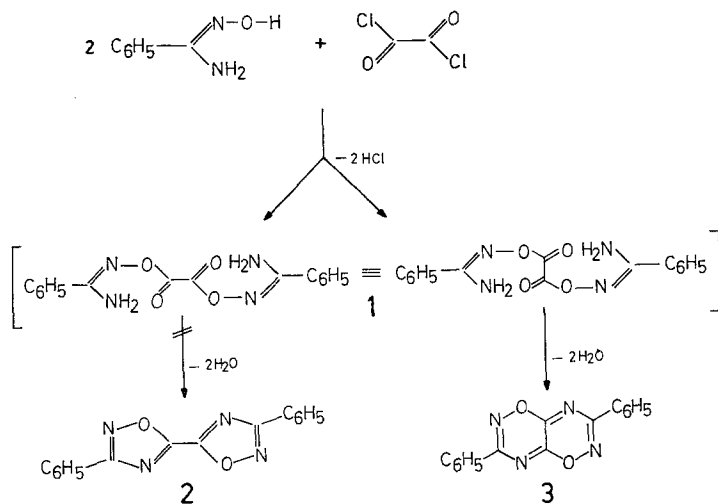
* Herrn Prof. Dr. H. Kämmerer, Universität Mainz, mit freundschaftlichen Grüßen zum 60. Geburtstag gewidmet.

A. Fügt man unter kräftigem Rühren zu einer Lösung von Benzamidoxim in Xylol die äquivalente Menge Oxalylehlorid zu und erhitzt hierauf das durch das ausfallende Benzamidoxim · HCl getrübbte Gemisch unter Rückfluß, so läßt sich neben dem erwähnten Hydrochlorid eine farblose Substanz $C_{16}H_{10}N_4O_2$, Schmp. 245° isolieren (Ausb. 50% d. Th.). Auf Grund spektroskopischer Untersuchungen ist das Vorhandensein von NH-, OH- und C=O-Gruppen auszuschließen.

An Hand dieser Befunde kann der neuen Verbindung entweder die Bis-oxadiazolyl-Struktur **2** oder die Struktur eines Oxadiazino-oxadiazins **3** zugeordnet werden.

Um eine Entscheidung zwischen diesen beiden Möglichkeiten zu treffen, müssen folgende Tatsachen berücksichtigt werden:

Schema I



Aus Arbeiten von Schulz² bzw. Tiemann³ geht hervor, daß bei der Umsetzung von Amidoximen mit Carbonsäurechloriden bzw. -anhydriden primär das Proton an der Oxim-Gruppe durch den Säurerest ersetzt wird. Die auf diese Weise entstandenen, teils beständigen, teils sehr unbeständigen O-Acyl-amidoxime spalten unter geeigneten Bedingungen intramolekular H_2O ab und gehen in die entsprechenden Azoxime über².

Tiemann⁴ hat jedoch festgestellt, daß die bei der Reaktion von Benzamidoxim mit Phosgen zuerst entstehende O-Acylchlorid-Stufe *nicht* (intramolekular) einen Ring schließt, sondern mit einem weiteren Molekül Amidoxim den Dibenzamidoximcarbonsäureester bildet.

In ähnlicher Weise dürfte auch die Umsetzung von Benzamidoxim mit dem gleichfalls bifunktionellen Oxalylehlorid zunächst zur offenkettigen Zwischenverbindung **1** führen, die sich nun, dem Verhalten von

O-Acyl-amidoximen gemäß², unter Abspaltung von 2 Molekeln H_2O zum Bisoxadiazolyl-Derivat **2** stabilisieren könnte. **2** wurde jedoch bereits von *Wurm*⁵ (auf anderem Weg, nämlich aus Phenylloxadiazolcarbonsäurechlorid durch neuerliche Verknüpfung mit einem Benzamidoxim-Molekül) dargestellt. **2** unterscheidet sich aber in allen chemischen und physikalischen Eigenschaften grundlegend von unserem aus Benzamidoxim und Oxalylchlorid in direkter Reaktion erhaltenen Produkt und ist somit mit letzterem *nicht* identisch. Daher liegt der Schluß nahe, daß die Zwischenstufe **1** sich andersartig stabilisiert. Sie könnte durch Drehung um eine CO-Bindung (s. Formelbild) in eine Konformation übergehen, die eine Cyclokondensation unter Verlust von 2 Molen H_2O zu dem stabilen, kondensierten Ringsystem **3** begünstigt. Diese Möglichkeit ist im Gegensatz zu allen übrigen Carbonsäurechloriden nur im Fall des Oxalylchlorides gegeben. Daraus folgt, daß dem bei der Umsetzung von Benzamidoxim und Oxalylchlorid isolierten Produkt die Struktur des 3,7-Diphenyl-[1,2,4]-oxadiazino[6,5-*e*]1,2,4-oxadiazins (**3**) zuzuschreiben ist.

B. Die Umsetzung von Benzamidoxim-äthern mit Oxalylchlorid läßt hingegen einen anderen Reaktionsablauf erwarten, da hier eine Acylierung am O-Atom naturgemäß auszuschließen ist.

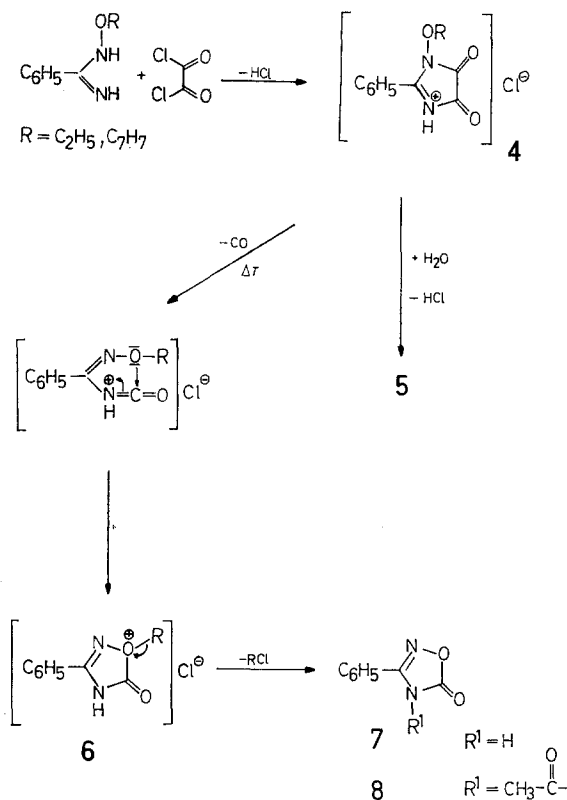
Bringt man z. B. Benzamidoxim-O-äthyläther in Xylol mit Oxalylchlorid zur Reaktion, so erhält man aus dem Reaktionsgemisch vorerst hellgelbe Kristalle, die an der Luft ihre Farbe verlieren und aus CCl_4 farblose Nadeln (**5**) geben. Die Ergebnisse der Elementaranalyse zeigen, daß ein Molekül Benzamidoximäther mit einem Molekül Oxalylchlorid unter Abspaltung von 2 HCl und Anlagerung von H_2O reagiert hat. Die spektroskopischen Daten (s. Exper. Teil) lassen für **5** eine cyclische Struktur vermuten, was aber noch nicht sichergestellt ist.

Der primär isolierten, hellgelben Substanz ist wohl die Struktur des instabilen Adduktes **4** zuzuordnen, das rasch zum stabilen Derivat **5** weiterreagiert. Es sei auch daran erinnert, daß bei der Reaktion von Benzamidoxim-äthern mit Malonylchloriden ebenfalls eine analoge ionische Zwischenstufe postuliert wird⁶.

Führt man die Reaktion zwischen Benzamidoxim-äthyl- bzw. -benzyl-äther und Oxalylchlorid unter geänderten Bedingungen durch (45min. Erhitzen in Xylol unter Rückfluß), so läßt sich eine farblose Substanz isolieren (Ausb. 62% d. Th.), der man auf Grund der Elementaranalyse sowie der spektroskop. Daten die Struktur eines 3-Phenyl-4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazol-5-ons (**7**) zuordnen muß. Durch Erhitzen in Ac_2O läßt sich **7** in das Acetyl-Derivat **8** überführen.

Ein Vergleich von **7** mit der nach *Tiemann*⁴ durch Einwirkung heißer KOH auf Benzamidoximcarbonsäure-äthylester synthetisierten Verbindung hat ihre Identität endgültig bestätigt.

Schema II



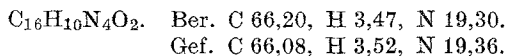
Als erster Schritt dieser Umsetzung kann ebenfalls die Bildung des ionischen Adduktes **4** angenommen werden. Unterbricht man die Reaktion nach wenigen Minuten, so ist letztlich das Derivat **5** (78% d. Th.) als Endprodukt isolierbar (s. oben). Erhitzt man jedoch das Reaktionsgemisch durch längere Zeit (45 Min.), so ist folgender Reaktionsmechanismus in Betracht zu ziehen: Analog zu den von *Goerdeler* und *Sappelt*⁷ an N-Aryl-imidazolin-4,5-dionen durchgeführten Versuchen könnte das primär gebildete Imidazolium-Salz **4** unter CO-Abspaltung zur sehr reaktiven, nicht isolierbaren Imidoylisocyanat-Zwischenstufe weiterreagieren. Letztere bildet durch intramolekularen elektrophilen Angriff der Isocyanat-Gruppierung am O-Atom der Äthergruppe das Oxonium-Salz **6**, das im letzten Reaktionsschritt Alkylhalogenid abspaltet und sich zum Endprodukt **7** stabilisiert. Im Falle des Benzamidoxim-benzyläthers ist Benzylchlorid gaschromatographisch in quantitativer Menge erfaßt worden.

Der Firma Ciba-Geigy AG, Basel, danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil

1. 3,7-Diphenyl-[1,2,4]-oxadiazino[6,5-e]-1,2,4-oxadiazin (3)

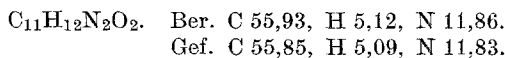
Zu einer auf 40° erwärmten Lösung von 2,4 g Benzamidoxim in 40 ml Xylol werden 1,26 g Oxalylchlorid zugefügt. Aus dem 30 Min. am Rückfluß erhitzten Reaktionsgemisch lassen sich nach dem Erkalten farblose Kristalle isolieren, die, aus Acetonitril umkristallisiert, bei 247° schmelzen; Ausb. 1,5 g (52% d. Th.).



IR (in KBr): keine OH-, NH-, C=O-Schwingungsbanden.

2. Verbindung 5

Man läßt zu einer Lösung von 1,5 g Benzamidoxim-äthyläther in 30 ml Xylol bei 50° unter kräftigem Rühren 1,26 g Oxalylehlorid zutropfen und erhitzt solange zum Rückfluß, bis eine klare gelbe Lösung entsteht. Beim Abkühlen fallen gelbe Nadeln an, die an der Luft rasch verblassen und, aus CCl₄ umkristallisiert, ein farbloses Produkt vom Schmp. 150° ergeben; Ausb. 1,6 g (78% d. Th.).



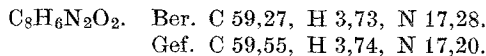
IR (in KBr): 3380, 3200 (OH, NH); 1760 (—N—C) 1690 (—N—C).



NMR (δ in ppm): 1,4 (Triplet, CH₃) 4,4 (Quadruplett CH₂), 7,8—8,1 (Aromat) 11 (NH).

3. 3-Phenyl-4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazol-5-on (7)⁴

a) 2,26 g Benzamidoxim-benzyläther und 1,26 g Oxalylchlorid werden in 30 ml Xylol 45 Min. unter Rückfluß erhitzt. Nach Abdestillieren des Xylols kristallisiert der Rückstand aus Wasser. Farbl. Nadeln, Schmp. 192°; Ausb. 1 g (62% d. Th.).

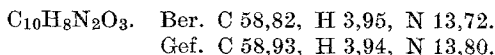


b) In gleicher Weise erhält man aus 1,5 g Benzamidoximäthyläther und 1,26 g Oxalylehlorid 0,5 g **7** (48% d. Th.).

Ein Vergleich mit der von *Tiemann*⁴ synthetisierten Substanz **7** zeigt ihre Identität.

4. 4-Acetyl-3-phenyl-4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazol-5-on (8)

Nach Erhitzen von 1,6 g **7** in 10 ml Ac₂O (48 Stdn.) unter Rückfluß und Entfernung des überschüss. Ac₂O im Vak. läßt sich der Rückstand durch Anreiben mit Petroläther zur Kristallisation bringen. Aus Cyclohexan farbl. Nadeln, Schmp. 102°; Ausb. 0,5 g (24% d. Th.).



IR (in KBr): 1790 (—O—C); 1750 ($\text{CH}_3\text{—C}$).

$$\begin{array}{ccc} & \parallel & \parallel \\ & \text{O} & \text{O} \end{array}$$

Literatur

- ¹ *F. Eloy* und *R. Lenaers*, Chem. Rev. **62**, 166 (1962).
- ² *O. Schulz*, Ber. dtsh. chem. Ges. **18**, 2458 (1885).
- ³ *F. Tiemann*, Ber. dtsh. chem. Ges. **18**, 1060 (1885).
- ⁴ *F. Tiemann*, Ber. dtsh. chem. Ges. **19**, 1457 (1886).
- ⁵ *A. Wurm*, Ber. dtsh. chem. Ges. **22**, 3130 (1889).
- ⁶ *E. Ziegler*, *A. Argyrides* und *W. Steiger*, Mh. Chem. **102**, 301 (1971).
- ⁷ *J. Goerdeler* und *R. Sappelt*, Chem. Ber. **100**, 2064 (1967).