

CYCLOADDITIONEN MESOIONISCHER OXAZOL-5-ONE AN EINIGE HETEROMEHRFACHBINDUNGEN

Rolf Huisgen, Eberhard Funke, Fred C. Schaefer, Hans Gotthardt und Erwin Brunn

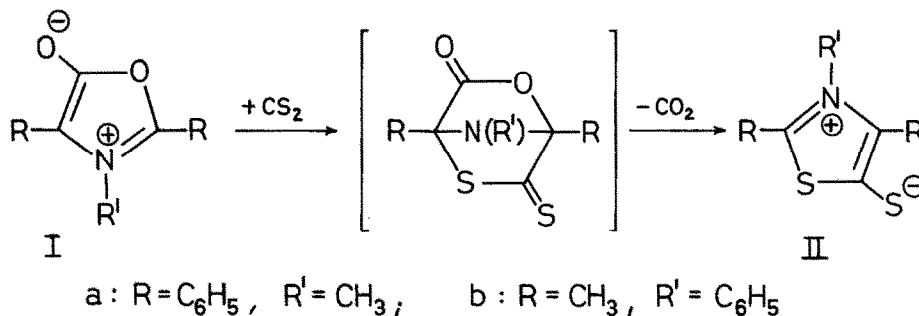
Institut für Organische Chemie der Universität München

(Received 6 March 1967)

Die mesoionischen Oxazolone des Typs I - aus den N-Acyl-sek.aminosäuren mit Acetanhydrid zugänglich - reagieren als 1,3-Dipole (Azomethin-ylide) mit Acetylenen (1), Olefinen (2) und Carbonylverbindungen (3); aus der CO₂-Abgabe der Primäraddukte gehen Pyrrole, Δ²-Pyrroline bzw. N-Acyl-enamine hervor. Gegenüber Azomethinen entfaltet Ia die 1,2-Reaktivität eines Ketens (4).

A. Schwefelkohlenstoff und Kohlenoxysulfid

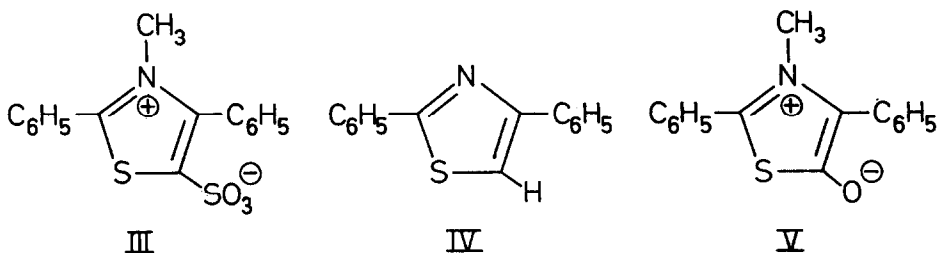
Aus der Lösung des kristallinen Anhydro-5-hydroxy-3-methyl-2,4-diphenyl-oxazolium-hydroxids (Ia) in Schwefelkohlenstoff tritt in einigen Stdn. bei 20° 1 Moläquiv. CO₂ aus; die orangefarbenen Nadeln des mesoionischen Thiazol-5-thions IIa (Schmp. 184-185°) werden quantitativ gebildet (5). Statt des isolierten Ia kann man auch N-Methyl-N-benzoyl-phenylglycin in Anwesenheit von



Acetanhydrid mit CS₂ umsetzen (96% IIa). Diese in situ-Addition gestattet es, Ib in 47% IIb (Zers.-P. 223-226°) überzuführen. IIa und IIb addieren exotherm Methyljodid.

Zum Konstitutionsbeweis oxidiert man IIa mit Perameisensäure zu 84% des farblosen Betains III (Zers.-P. 303-304°), das mit konz. Salzsäure bei

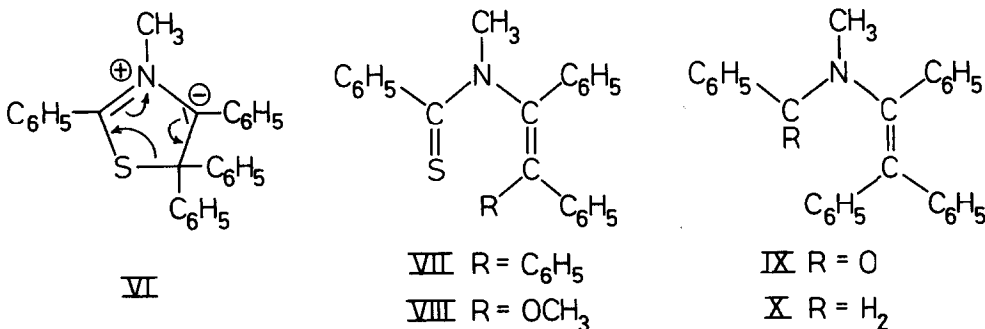
210° zu 2,4-Diphenyl-thiazol (IV), identisch mit einem authent. Präparat, hydrolysiert wird.



Mit Kohlenoxysulfid in Toluol vereinigt sich Ia bei 80° zu 39% des mesoionischen Thiazol-5-ons V (orange-gelb, Schmp. 203-204°). Die unabhängige Synthese aus N-Methyl-N-thiobenzoyl-phenylglycin und Acetanhydrid lehrt, daß der Schwefel in den Ring eingetreten ist. Im Gegensatz zu II zeigt V noch 1,3-dipolare Aktivität; mit Azodicarbonsäureester gelangt man zu 57% des Triazols XIV (siehe unten).

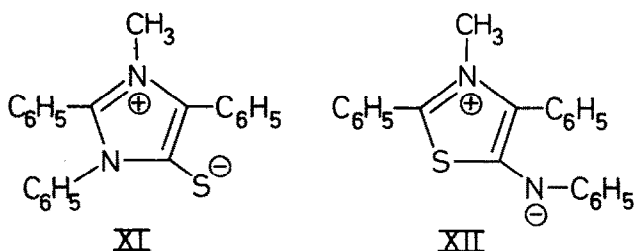
B. Weitere Thiocarbonylverbindungen

Das mesoionische Oxazolone Ia tritt mit Thiobenzophenon bei 20° quantitativ zum gelben 1.2.2-Triphenyl-1-(N-thiobenzoyl-methylamino)-äthylen (VII, Schmp. 201-203°) zusammen. VII läßt sich mit Perameisensäure oxidativ zu IX (Schmp. 211-212°, farblos, C=O 1631/cm) desulfurieren; mit Raney-Nickel in siedendem Äthanol gelangt man von VII zu X (Schmp. 83-84°, gelb, C=C 1557/cm) und daraus durch Hydrolyse zu ω,ω -Diphenyl-acetophenon (Schmp. 136-136.5°).



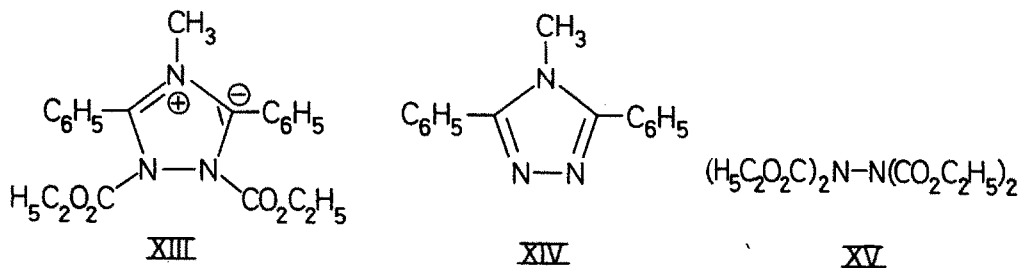
Die CO_2 -Abspaltung aus dem primären 1.3-Cycloaddukt aus Ia und dem Thioketon sollte das Azomethin-ylid VI ergeben; diese Zwischenstufe erleidet Ringöffnung zu VII. Analog verläuft die Anlagerung von Ia an Thionbenzoesäuremethylester bei 80° zu 51% VIII (Schmp. $139.5-140.5^\circ$, gelb).

Setzt man Ia mit Phenylisothiocyanat bei 70° in Xylol um, erhält man 69% der gelben mesoionischen Verbindung XI (Schmp. $227-228^\circ$), die von Chlorwasserstoff in Chloroform bei 20° in das farblose Isomere XII (Schmp. $197-199^\circ$) übergeführt wird; das letztere zeigt eine $\text{C}=\text{N}$ -Schwingung bei $1690/\text{cm}$. Die Strukturzuordnung bedarf der Sicherung.



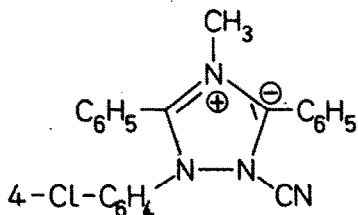
C. Azoverbindungen

Schon bei $0-20^\circ$ cycloaddiert sich Ia an Azodicarbonsäure-diäthylester. Das aus dem 1.3-Addukt durch CO_2 -Eliminierung hervorgehende Azomethin-ylid XIII stabilisiert sich nicht durch Ringöffnung. Vielmehr wird durch Übertragung zweier Alkoxy-carbonyl-Gruppen auf eine zweite Molekel Azodicarbonester eine Aromatisierung erzielt: Man isoliert 87% 4-Methyl-3,5-diphenyl-1,2,4-triazol (XIV, Schmp. $249-250^\circ$, identisch mit authent. (6) Präparat) neben 89%

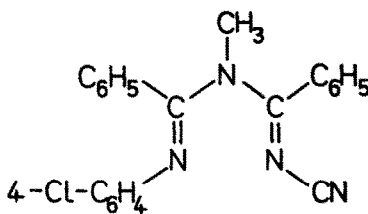


Hydrazin-tetracarbonsäureester (XV). Die analoge Umsetzung von Ia mit Azodi-

benzoyl ergibt 73% XIV neben einem Gemisch von Tri- und Tetrabenzoyl-hydrazin. Auch das cyclische Azodicarbonsäure-N-phenylimid reagiert unter Selbsterwärmung mit Ia; neben XIV isoliert man hier 60% des Bis-N-phenylimids der Hydrazintetracarbonsäure.



XVI

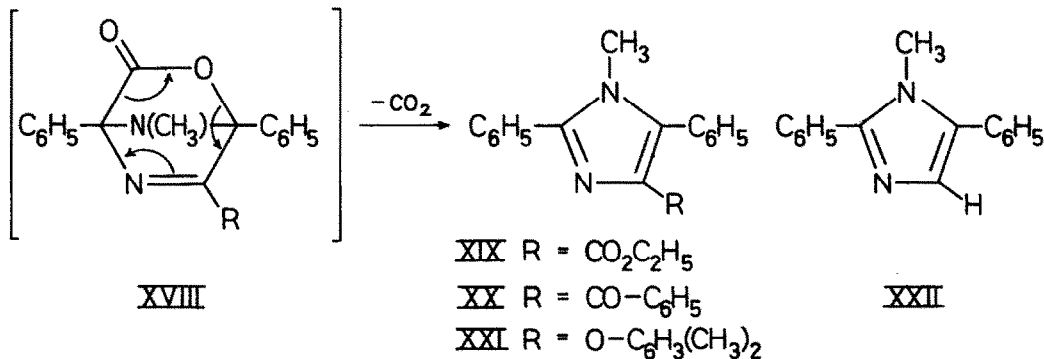


XVII

Ia reagiert mit 4-Chlorbenzol-diazocyanid in Toluol exotherm unter CO_2 -Entbindung. Hier tritt eine Stabilisierung des intermediären XVI durch Ringöffnung zu 89% des Bis-imidoyl-methylamins XVII auf; Zers.-P. $214-215^\circ$, $\text{C}=\text{N}$ 1630 und $\text{C}\equiv\text{N}$ 2190/cm. Die alkalische Hydrolyse ergibt N-Methyl-N'-(4-chlorphenyl)-benzamidin (Schmp. $129-131^\circ$), das unabhängig synthetisiert wird.

D. Nitrile

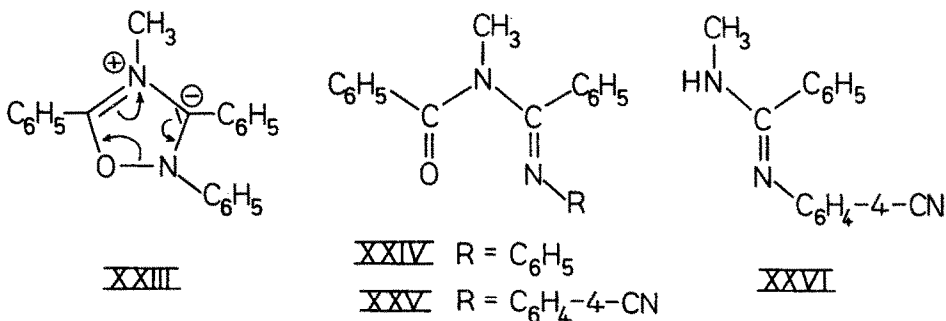
Die Lösung von Ia in Cyanameisensäure-äthylester entwickelt in 40 Min. bei 80° 1 Moläquiv. CO_2 . Der zu 71% isolierte 1-Methyl-2,5-diphenyl-imidazol-carbonsäure-(4)-äthylester (XIX, Schmp. $124-125^\circ$) geht in Essigsäure/konz. Salzsäure bei 210° in 84% XXII (Schmp. $197.5-198.5^\circ$) über, das aus Benzaldehyd und N-Methyl-phenylglycin-nitril unabhängig bereitet wird.



Analog stellt man aus Ia und Benzoyl-cyanid bei 20° 51% des Imidazols XX (Schmp. 175-176°) dar, während mit 2,4-Dimethyl-phenylcyanat (7) bei 60° 41% XXI (Schmp. 122.5-123.5°) erhalten werden.

E. Nitrosobenzol, 4-Nitro-benzonitril

Aus der exothermen Umsetzung von Ia mit Nitrosobenzol in Xylol gehen unter CO₂-Entwicklung 95% N-Methyl-N'-phenyl-N-benzoyl-benzamidin (XXIV, Schmp. 114-115°) hervor, dessen alkalische Hydrolyse das bekannte N-Methyl-N'-phenyl-benzamidin liefert. Die Stabilisierung des Primäraddukts XXIII entspricht also der im System Ia + Benzaldehyd (3) beobachteten.



Unerwarteterweise liefert Ia mit 4-Nitro-benzonitril in Xylol bei 120° 63% des N-Acyl-amidins XXV (Schmp. 163-164°, C≡N 2218, C=O 1655, C=N 1618/cm). Die alkalische Entbenzoylierung ergibt nämlich 79% des Amidins XXVI (Schmp. 150-151.5°), identisch mit einem aus N-Methyl-benzimidchlorid und 4-Amino-benzonitril bereiteten Präparat. Offensichtlich bietet eine 1,3-Cycloaddition von Ia an die Nitrogruppe des Dipolarophils den einleitenden Schritt. Wie und auf welcher Stufe der Verlust eines O-Atoms stattfindet, ist ungeklärt. In Nitrosobenzol bei 120° tritt lediglich das Produkt des Eigenzerfalls von Ia (3) auf.

Für alle hier angeführten neuen Verbindungen liegen Elementaranalysen und Spektren vor; viele Verbindungen wurden durch Molekulargewichts-Bestimmung und weitere Abbaureaktionen charakterisiert.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie danken wir für Sachbeihilfen.

LITERATUR

1. R. Huisgen, H. Gotthardt, H.O. Bayer und F.C. Schaefer, Angew. Chem. 76, 185 (1964); Angew. Chem., Internat. Edit. 3, 135 (1964).
2. H. Gotthardt, R. Huisgen und F.C. Schaefer, Tetrahedron Letters 1964, 487.
3. R. Huisgen und E. Funke, Angew. Chem. 79 (1967), im Druck.
4. R. Huisgen, E. Funke, F.C. Schaefer und R. Knorr, Angew. Chem. 79 (1967), im Druck.
5. Zuerst dargestellt von Dr. H.O. Bayer 1962 in unserem Laboratorium.
6. R. Huisgen, J. Sauer und M. Seidel, Chem. Ber. 93, 2885 (1960).
7. E. Grigat und R. Pütter, Chem. Ber. 97, 3012 (1964).