Archiv der Pharmazie

314. Band April 1981 Heft 4

Arch. Pharm. (Weinheim) *314*, 289–293 (1981)

Oxidoreduktionen in der *N*-Arylhydroxylamin-Reihe: Ringschluß bei der Umsetzung von N^1-Hydroxyformamidinen und Hydroxamsäuren mit *N*-Phenylcarbimiddichlorid

Heinz-Günther Schecker und Gerwalt Zinner*

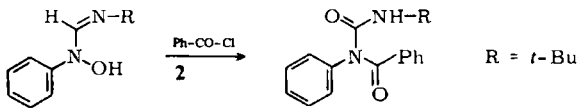
Institut für Pharmazeutische Chemie der Technischen Universität Braunschweig, Beethovenstraße 55, 3300 Braunschweig
Eingegangen am 27. Mai 1980

Umsetzungen von *N*-Acyl-*N*-arylhydroxylaminen mit *N*-Phenylcarbimiddichlorid führen in einer intramolekularen Oxidoreduktion unter o-Substitution am Hydroxylamin-Aromaten zu 1-Acyl-2-benzimidazolinon-Derivaten, deren Bildung über Nitrenium-Ionen als Intermediate interpretiert wird.

Oxidoreduction Reactions in the *N*-Arylhydroxylamine Series: Ring Closure in the Reaction of N^1-Hydroxyformamidines and Hydroxamic Acids with *N*-Phenylcarbimide Dichloride

N-Acyl-*N*-arylhydroxylamines react with *N*-phenylcarbimide dichloride to form a product which undergoes intramolecular oxidoreduction with *o*-substitution on the aryl group of the hydroxylamine part of the molecule. Derivatives of 1-acyl-2-benzimidazolinone are thus produced. Nitrenium ions are assumed to be intermediates.

Bamberger und *Destraz* fanden im Jahre 1902, daß N^1-Hydroxyformamidine mit Säurechloriden eine (intramolekulare oxidoreduktive) „Umlagerung" zu Harnstoff-Derivaten erleiden[1)2)]; z. B. erhält man aus **1** mit Benzoylchlorid **(2)** den Benzoylharnstoff **3**[2)].



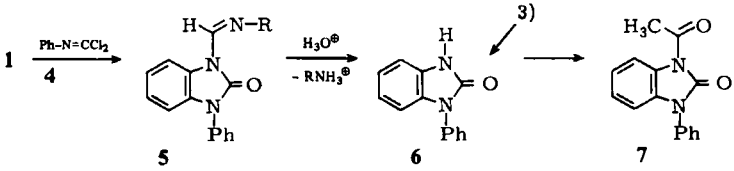
1 **3**

Mit *N*-Phenylcarbimiddichlorid ["Phenylisocyaniddichlorid"] **(4)** haben wir in geringer Ausbeute (6%) das *1-formimidoylierte 2-Benzimidazolinon* **5** isoliert, das sich unter ringschließender o-Substitution der *N*-Phenylhydroxylamin-Komponente gebildet hat.

0365-6233/81/0404-0289 $ 02.50/0

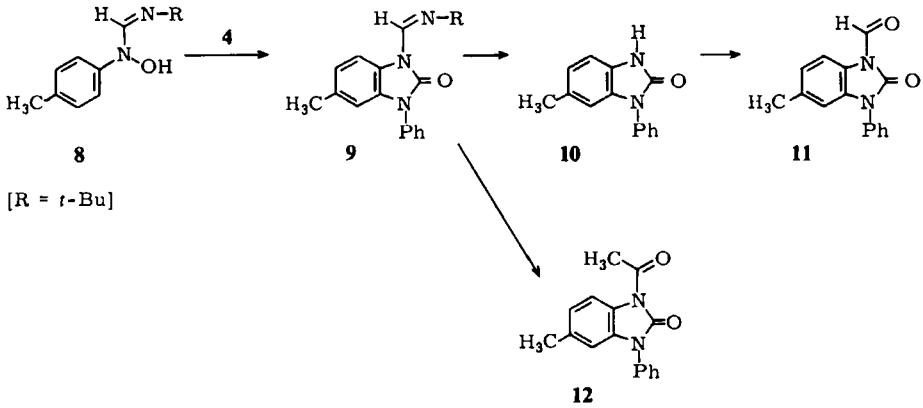
© Verlag Chemie, GmbH, Weinheim 1981

Saure Hydrolyse führte unter Abspaltung der Formimidoylgruppe zu **6**, das mit auf authentischem Wege [3] gewonnener Substanz übereinstimmte und mit Acetanhydrid zu **7** acetyliert wurde. Die spektralen Eigenschaften (s. exp. Teil) stimmen mit den formulierten Strukturen überein.

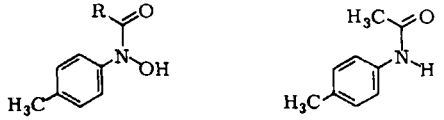


Dieser oxidoreduktive Ringschluß wird bemerkenswerterweise erheblich erleichtert, wenn man (z.B. von dem die *N*-p-Tolylhydroxylamin-Komponente tragenden N^1-Hydroxyformamidin-Derivat **8** ausgeht: wir gewannen **9** in 8fach höherer Ausbeute (47 %).

Die schonende Hydrolyse ergab hierbei nicht nur das entformimidoylierte Derivat **10** (60 %; es wurde ebenfalls mit Acetanhydrid zu **11** acetyliert), sondern (25 %) auch das (als erststufiges Hydrolyseintermediat anzusehende) Formylderivat **12**.



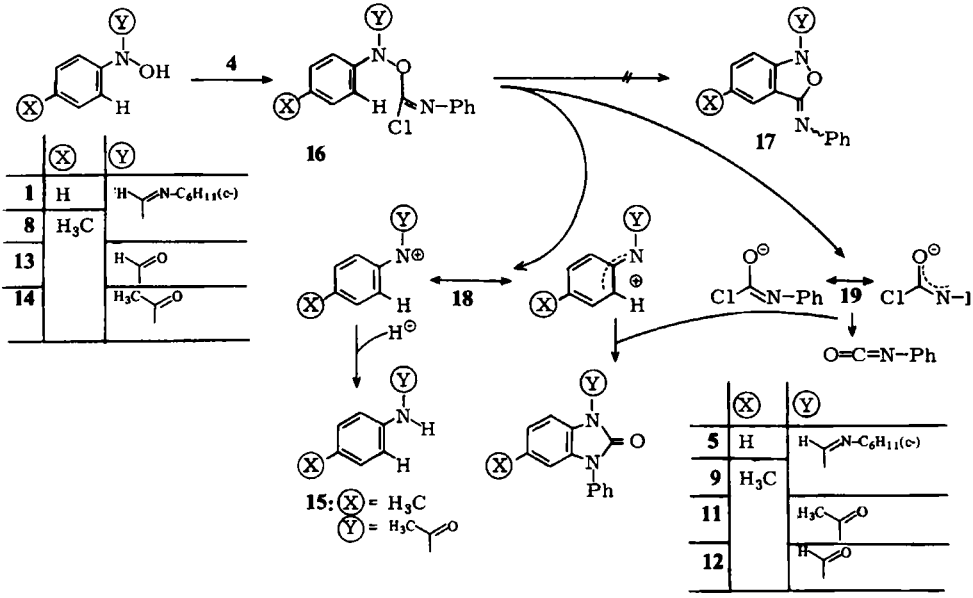
Daß diese intramolekularen Oxidoreduktionen nicht auf N^1-Hydroxyamidine beschränkt sind, zeigen entsprechende Umsetzungen von *N*-p-Tolylformohydroxamsäure **(13)** und *N*-p-Tolylacetohydroxamsäure **(14)** mit **4**: sie führten in beiden Fällen mit 30 % Ausbeute zu **12** bzw. zu **11**, in letzterem Falle neben gleichen Mengen (32 %) des als Deoxygenierungsprodukt erscheinenden *N*-p-Tolylacetamid **15**, dessen Bildung Hydridionen-Einfang (aus dem Lösungsmittel Tetrahydrofuran) durch ein Nitrenium-Intermediat nahelegt (s. anschließende Diskussion).



13 [R = H] ⟶ **12**
14 [R = CH_3] ⟶ **11** + **15**

Zum Mechanismus

Als erster Reaktionsschritt wird die *O*-Acylierung zu **16** angenommen, das (statt zum Benzisoxazolin-Derivat **17** zu cyclisieren) unter [N-O]-Bindungsbruch das Anion **19** und das Nitrenium-Ion **18** bildet[4]. Dieses kann durch Delokalisierung der Ladung in den aromatischen Ring als 1,3-Kation unter Deprotonierung mit **19** (bzw. dem durch Chlorid-Abspaltung daraus gebildeten, im Reaktionsmilieu durch IR-Absorption bei 2250 cm^{-1} wahrscheinlich gemachten Phenylisocyanat) den Ringschluß geben. Die Bildung von **15** läßt sich als Einfang eines Hydrid-Ions durch das reaktive Nitrenium-Ion **18** interpretieren.



Experimenteller Teil

N^1-Hydroxyformamidine

Die Darstellung erfolgte über die durch α-Addition von Hydroxylaminen an Isocyanide zugänglichen[5] N^1-Hydroxyformamidin-hydrochloride; zur Gewinnung der Basen wurden sie zu einer eiskalten, gesättigten wäßrigen Lösung von Kaliumcarbonat gegeben, die man unter Zusatz weiteren Kaliumcarbonats mit Dichlormethan erschöpfend extrahierte. Die Ausbeuten sind praktisch quantitativ.

1 *N^2-tert-Butyl-N^1-hydroxy-N^1-phenylformamidin*
Schmp. 120° (Benzol) [Lit. 133–135°[6], 130–131°[7]]; IR (KBr) 1670 cm^{-1}; ^{1}H-NMR (60 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 1,40 (s; $C(CH_3)_3$, 6,5 (breit, OH, verschwindet nach D_2O-Zugabe), 7,1–7,7 (m, C_6H_5), 7,94 (s, CH). $C_{11}H_{16}N_2O$ (192,3) Ber. C 68,7 H 8,39 N 14,6 Gef. C 68,8 H 8,68 N 14,7.

8: *N^2-Cyclohexyl-N^1-hydroxy-N^1-p-tolylformamidin*
Schmp. 155° (Benzol); IR (KBr) 1665 cm^{-1}. $C_{14}H_{20}N_2O$ (232,3) Ber. C 72,4 H 8,68 N 12,1 Gef. C 72,0 H 8,58 N 12,0.

Hydroxamsäuren

N-p-Tolylformohydroxamsäure **(13)**

61,2 ml Acetanhydrid und 25,2 ml Ameisensäure (98 %) wurden unter Ausschluß von Feuchtigkeit 2 h auf 60° erwärmt, dann bei 25° portionsweise (Rühren, Wasserkühlung) mit 36,9 g *N*-p-Tolylhydroxylamin versetzt. Anderntags wurde die klare Lösung schonend alkalisiert, mit Chloroform extrahiert, das nach Evaporation anfallende dunkle Öl mehrfach mit heißer, gesättigter ethanolischer Lösung von Kupfer(II)-acetat behandelt und vom (in der Kälte auskristallisierenden) Niederschlag abgesaugt, den man in Eiswasser löste und nach Ansäuern (Salzsäure) auf pH 2 mit Ether extrahierte; Ausb. 15,9 g (35 %). Schmp. 106–108° (Ether/Petrolether); IR (KBr) 1655 cm^{-1}; ^{1}H-NMR (60 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 2,38 (s, CH_3), 7,23 (s, C_6H_4), 8,5 (breit, CH), 9,4 (breit, OH, verschwindet nach D_2O-Zugabe). $C_8H_9NO_2$ (165,2) Ber. C 65,4 H 6,71 N 8,5 Gef. C 65,6 H 6,66 N 8,4.

N-p-Tolylacetohydroxamsäure **(14)**

Herstellung nach[8]. Schmp. 72–74° (Benzol/Petrolether) [Lit.[8] 73–75°]. $C_9H_{11}NO_2$ (165,2) Ber. C 65,4 H 6,71 N 8,5 Gef. C 65,6 H 6,66 N 8,4.

Umsetzungen mit N-Phenylcarbimiddichlorid **(4)**

Zu 0,1 mol Hydroxylaminderivat **1, 8, 13** bzw. **14** und 0,2 mol Triethylamin (= TEA) in 180 ml wasserfr. Lösungsmittel tropfte man unter Eiskühlung langsam 0,1 mol **4**, rührte noch 3 h unter Eiskühlung und ließ 12 h bei Raumtemp. stehen. Nach Abtrennen von TEA-HCl und Entfernung petroletherlöslicher Nebenprodukte kristallisierte man mehrmals aus Ethanol um:

1. 1-(N-tert-Butylformimidoyl-3-phenyl-2-benzimidazolinon **(5)**

Aus **1** und **4** in Dichlormethan; Ausb. 6 %. Schmp. 141–142° (Ethanol/Wasser); IR (KBr) 1720, 1665 cm^{-1}; ^{1}H-NMR (60 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 1,37 (s, C_4H_9), 7,14 (mc, 4-H, 5-H, 6-H), 7,54 (s, C_6H_5), 8,47 (mc, 7-H), 8,60 (s, Formamidin-CH). $C_{18}N_{19}N_3O$ (293,4) Ber. C 73,7 H 6,53 N 14,3 Gef. C 73,7 H 6,56 N 14,4.

1.1 Hydrolyse von **5** *zu 1-Phenyl-2-benzimidazolinon* **(6)**

Durch 10 min Erwärmen auf dem Wasserbad von 0,5 mmol **5** in 5 ml Ethanol und 2 Tropfen 3N-HCl; nach dem Erkalten erfolgt auf Zusatz von Wasser Kristallisation; Ausb. 90 %. Schmp. und IR übereinstimmend mit nach [3] gewonnener authentischer Substanz: Schmp. 204–206° (Toluol) [Lit.[3] 206–207°]; IR (KBr) 1695 cm^{-1}. $C_{13}H_{10}N_2O$ (210,2) Ber. C 74,3 H 4,79 N 13,3 Gef. C 74,1 H 4,77 N 13,2.

1.1.1. Acetylierung von **6** *zu 1-Acetyl-3-phenyl-2-benzimidazolinon* **(7)**

Mit Acetanhydrid/Natriumacetat unter Rückfluß und anschließender Hydrolyse; Ausb. 95 %. Schmp. 135–136° (Ethanol) [Lit.[9] 134–135°]; IR (KBr) 1730, 1710 cm^{-1}; ^{1}H-NMR (60 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 2,80 (s, CH_3), 7,1 (mc 4-H, 5-H, 6-H), 7,58 (s, C_6H_5), 8,30 (mc, 7-H). $C_{15}H_{12}N_2O_2$ (252,3) Ber. C 71,4 H 4,79 N 11,1 Gef. C 71,4 H 4,79 N 11,0.

2. 1-(N-Cyclohexylformimidoyl)-5-methyl-3-phenyl-2-benzimidazolinon **(9)**

Aus **8** und **4** in Dichlormethan; Ausb. 47 %. Schmp. 180–181° (Ethanol); IR (KBr) 1725, 1660 cm^{-1}; ^{1}H-NMR (60 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 1,1–2,0 (m, C_6H_{10}), 2,34 (s, CH_3), 3,28 (mc $(CH_2)_5$-CH), 6,80

(s, 4-H), 6,95 (d ((J = 9Hz), 6-H), 7,50 (s, C_6H_5), 8,22 (d(J = 9 Hz), 7-H), 8,62 ppm (s, CH). $C_{21}H_{23}N_3O$ (333,4) Ber. C 75,7 H 6,95 N 12,6 Gef. C 75,4 H 7,19 N 12,6.

2.1. Hydrolyse von **9** *zu 1-Formyl-5-methyl-3-phenyl-2-benzimidazolinon* **(12)** *und 6-Methyl-1-phenyl-2-benzimidazolinon* **(10)**

Durch Zugabe von 10 Tropfen konz. HCl zu 3 mmol **9** in 50 ml Ethanol. Den sich alsbald bildenden Niederschlag von **12** saugt man ab (Mutterlauge 1), kristallisiert aus Dichlormethan/Petrolether, dann aus Ethanol; Ausb. 25 %. Schmp. 161–162°; IR (KBr) 1745, 1705 cm^{-1}; ^{1}H-NMR (60 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 2,33 (s, CH_3), 6,83 (s, 4-H), 7,00 (d (J = 9 Hz) 6-H), 7,53 (s, C_6H_5), 8,00 (d (J = 9 Hz) 7-H), 9,43 (s, CH). $C_{15}H_{12}N_2O_2$ (252,3) Ber. C 71,4 H 4,79 N 11,1 Gef. C 71,3 H 4,74 N 11,2.
Aus Mutterlauge 1 gewann man mit Salzsäure und Ether eine Fällung, die aus wäßriger Lösung mit Ether extrahiert 60 % **10** ergab. Schmp. 212–214° (Toluol); IR (KBr) 1700 cm^{-1}; ^{1}H-NMR (60 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 2,26 (s, CH_3), 6,8 (mc, 4-H, 6-H, 7-H), 7,50 (s, C_6H_5), 10,8 (s, NH, verschwindet nach D_2O-Zugabe).

2.1.1. Acetylierung von **10** *zu 1-Acetyl-5-methyl-3-phenyl-2-benzimidazolinon* **(11)**

Entsprechend 1.1.1. in 85 % Ausb. Schmp. 129–130° (Ethanol); IR (KBr) 1730, 1705 cm^{-1}; ^{1}H-NMR (60 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 2,35 (s, Ar-CH_3), 2,78 (s, CH_3), 6,80 (s, 4-H), 7,00 (d = 9 Hz) 6-H), 7,55 (s, C_6H_5), 8,16 (d (J = 9 Hz) 7-H).

3. 1-Formyl-5-methyl-3-phenyl-2-benzimidazolinon **(12)**

Aus **13** und **4** in Tetrahydrofuran; Ausb. 28 %. Schmp. 161–162° (Ethanol); IR und ^{1}H-NMR übereinstimmend mit Substanz aus Umsetzung 2.1.

4. 1-Acetyl-5-methyl-3-phenyl-2-benzimidazolinon **(11)** *und N-p-Tolylacetamid* **(15)**

Aus **14** und **4** in Tetrahydrofuran; Ausb. 27 %. Schmp. und IR übereinstimmend mit Substanz **11** aus Umsetzung 2.1.1. Aus der Mutterlauge kristallisierten 32 % **15**, Schmp. 149–153° (Ethanol) [Lit.[10] 147°]; IR (KBr) 1665 cm^{-1}, übereinstimmend mit authentisch gewonnener Substanz[10].

Literatur

1 E. Bamberger und H. Destraz, Ber. Dtsch. Chem. Ges. *35*, 1874 (1902).
2 Untersuchungen zum Reaktionsmechanismus: G. Zinner, H.-G. Schecker und W. Heuer, Chem. Ztg. *103*, 175 (1979).
3 R. L. Clark und A. A. Pessolano, J. Chem. Soc. *80*, 1657 (1958): aus 2-Aminodiphenylamin und Phosgen.
4 Über Nitrenium-Ionen siehe z. B.: P. G. Gassman, Acc. Chem. Res. *3*, 26 (1970); P. G. Gassman und G. D. Hartman, J. Chem. Soc. Chem. Commun. *1972*, 853; J. Am. Chem. Soc. *95*, 449 (1973).
5 G. Zinner, W. Heuer und D. Moderhack, Chem.-Ztg. *98*, 159 (1974).
6 H. G. Aurich, Chem. Ber. *101*, 1761 (1968).
7 H. G. Aurich und G. Waßmuth, Justus Liebigs Ann. Chem. *1975*, 1307.
8 V. K. Faddeva, P. I. Svirskaya und Y. A. Baskakov, Zh. Org. Khim. *6*, 285 (1970); (engl.) *6*, 276 (1970),
9 L. Rosnati, Gazz. Chim. Ital. *86*, 275 (1956).
10 W. Kelbe, Ber. Dtsch. Chem. Ges. *16*, 1200 (1883).