

Arch. Pharm. (Weinheim) 314, 193–196 (1981)

Carbimid- und Carbonyl-Cyclisierungen von Semicarbaziden

Gerwalt Zinner* und Michael Heitmann

Institut für Pharmazeutische Chemie der Technischen Universität Braunschweig,
Beethovenstraße 55, 3300 Braunschweig
Eingegangen am 23. April 1980

Substituierte Semicarbazide werden mit Carbimiddichloriden und Phosgen zu fünfgliedrigen Heterocyclen acyliert; es entstehen Derivate des 1,3,4-Oxadiazol- bzw. des 1,2,4-Triazol-Systems.

Carbimide and Carbonyl Cyclisations of Semicarbazides

Acylations of substituted semicarbazides by carbimide dichlorides or by phosgene yield five-membered heterocycles (derivatives of 1,3,4-oxadiazole or 1,2,4-triazole).

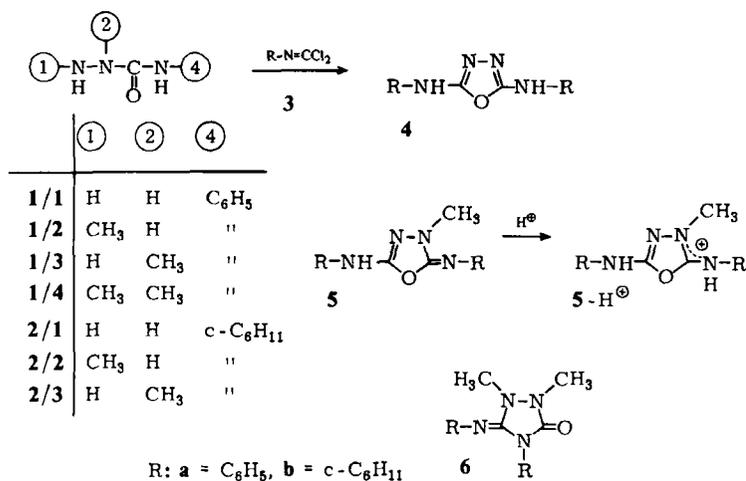
Semicarbazide mit 2-*H* und/oder 4-*H* sind durch deren Tautomeriemöglichkeiten mit der 3-(C=O)-Gruppe *ambifunktionelle Nucleophile*. Für eine Cyclisierung unter Carbamid- und Carbonyl-Einschub bestehen also bei der Bildung fünfgliedriger Ringe die Möglichkeiten eines elektrophilen Angriffs des Cyclisierungsreaktanten auf *N*-1/*N*-4 (zum 1,2,4-Triazol-System), aber auch auf *N*-1/*C*-3-*O* (zum 1,3,4-Oxadiazol-System).

So erhielten Möckel und Gehlen¹⁾ aus 4-Phenylsemicarbazid (**1/1**) und *N*-Phenylcarbimiddichlorid (**3a**) durch Zusammenschmelzen bei 120° 2,5-Diphenylamino-1,3,4-oxadiazol (**4a**). Eine solche Umsetzung bedarf jedoch derartig drastischer Reaktionsbedingungen nicht: wir erzielten 80–90proz. Ausbeuten, auch in der Cyclohexyl-Reihe [4-Cyclohexylsemicarbazid (**2/1**) und *N*-Cyclohexylcarbimiddichlorid (**3b**) zu **4b**], durch mehrstündiges Stehenlassen bei Raumtemperatur in Tetrahydrofuran und 2 mol Triethylamin.

Substituiert man zusätzlich 1-*H* bzw. 2-*H* des Semicarbazids durch Methyl, so erhält man ebenfalls einen Oxadiazol-Ringschluß zu **5a**, **5b**, bei Raumtemperatur jedoch nur aus den Edukten **1/2**, **2/2** (mit freiem *H*-2); für die Bildung der gleichen Produkte aus **1/3**, **2/3** (mit 2-Methyl) mußten weitaus längere Reaktionszeiten und die Siedetemperatur des Lösungsmittels angewandt werden, um etwa 40 % Ausbeute zu erzielen. Damit ist gezeigt, daß die Möglichkeit zur Tautomerisierung mit 2-*H*[gegenüber 4-*H*] die Reaktionsbereitschaft steigert. Weiterhin ist auch hier die Rolle des Triethylamins anzusetzen, denn trotz seiner Gegenwart isoliert man die Ring-Hydrochloride, und verzichtet man auf seinen Zusatz, so sinkt unter sonst gleichen Bedingungen und Reaktionszeiten die Ausbeute (bei

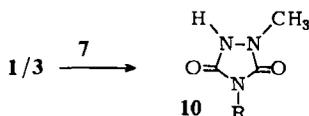
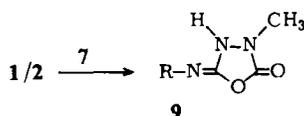
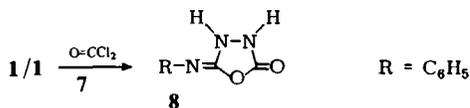
den 2-unsubstituierten) auf etwa die Hälfte. Für die Annahme der Möglichkeit einer der Cycloacylierung vorgeschalteten Isomerisierung ($1/3 \rightarrow 1/2$ bzw. $2/3 \rightarrow 2/2$) besteht kein Anlaß: nach 40 Stunden Rückflußberhitzen in Tetrahydrofuran wurde $1/3$ unverändert zurückgewonnen.

1,2-Dimethyl-4-phenylsemicarbazid ($1/4$) konnte nur in der Schmelze umgesetzt werden und ließ (zu 40 %) das Produkt des Ringschlusses *N*-1/*N*-4, also 5-Imino-1,2,4-triazolidin-3-on (**6a**) isolieren.



Ebenfalls in Tetrahydrofuran und in Gegenwart von 2 mol Triethylamin wurden die Phenylsemicarbazide $1/1$, $1/2$, $1/3$ unter Eiskühlung mit benzolischer Phosgen-Lösung umgesetzt. Die Produkte wurden in Ausbeuten unter 50 % isoliert, und zwar aus den 2-*H*-Edukten $1/1$ und $1/2$ die 4- und 5-analogen Oxadiazol-Derivate **8** und **9**, während $1/3$ (mit 2-Methyl) in die Triazol-Reihe führte und das Urazol **10** ergab.

Die Formulierung **5** folgt aus dem vom Typ **4** abweichenden IR-Spektrum (endo- und exocyclische C=N-Banden) und dem Befund, daß trotz Gegenwart ausreichender Mengen an Triethylamin diese Cyclen als Hydrochloride isoliert werden, deren Struktur wir über die Protonierung der Imino-Gruppe und Delokalisierung der Ladung als 1,3-Kation formulieren. Eine ausführliche Diskussion (unter Einschluß von ¹H-NMR-Vermessungen dafür geeigneter Derivate) beabsichtigen wir mit der Bekanntgabe umfangreicherer, auch auf anderen Synthesewegen erhaltenen Materials²⁾.



1.2. Der wie unter 1.1. bereitete Ansatz wird 40 h unter Rückfluß gehalten.

1.2.1. **1/3** und **3a** geben 34 % **5a**-HCl (siehe 1.1.3.).

1.2.2. **2/3** und **3b** geben 38 % **5b**-HCl (siehe 1.1.4.).

1.3. 10 mmol **1/4** und 5 g **3a** erhitzt man 20 min auf 130°, digeriert den Schmelzkuchen mit Ether und kristallisiert die sich abscheidende Substanz aus Methanol/Wasser um; man erhält 40 % *1,2-Dimethyl-4-phenyl-5-phenylimino-1,2,4-triazolidin-3-on* (**6**); Schmp. 117–118°; IR (KBr) 1750, 1665 cm⁻¹; ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 2,81 (s, CH₃), 3,12 (s, CH₃), 6,6–7,6 (m, 2 C₆H₅). C₁₆H₁₆N₄O (280,3) Ber. C 68,6 H 5,75 N 20,0 Gef. C 68,6 H 5,56 N 20,0.

2. Umsetzungen mit Phosgen

Zu 10 mmol Semicarbazid und 20 mmol TEA in 40 ml THF tropft man (Rühren, Eiskühlung) 10 mmol Phosgen in 20proz. Benzol-Lösung, rührt 10 min nach, entfernt das gebildete TEA-HCl und gewinnt das Produkt aus der Lösung.

2.1. aus **1/1**: 46 % *5-Phenylimino-1,3,4-oxadiazolidin-2-on* (**8**); Zers.-Schmp. ab 163°; IR (KBr) 1760, 1655 cm⁻¹. C₈H₇N₃O₂ (177,2) Ber. C 54,2 H 3,98 N 23,7 Gef. C 54,0 H 3,69 N 23,9.

2.2. aus **1/2**: 27 % *3-Methyl-5-phenylimino-1,3,4-oxadiazolidin-2-on* (**9**); Schmp. 188–191° (THF/Ether); IR (KBr) 1770, 1650 cm⁻¹. C₉H₉N₃O₂ (191,2) Ber. C 56,2 H 5,24 N 21,9 Gef. C 56,1 H 4,72 N 21,7.

2.3. aus **1/3**: 33 % *1-Methyl-4-phenyl-1,2,4-triazolidin-3,5-dion* (**10**); Schmp. 186–187° [Lit.⁴⁾ 188–189°]; IR kongruent mit authentischer Substanz⁴⁾.

3. Umsetzungen mit Benzoylchlorid

Zu je 10 mmol Semicarbazid und TEA in 50 ml THF tropft man (Rühren, Raumtemp.) 20 mmol Benzoylchlorid in 20 ml THF, entfernt nach 1 h das ausgeschiedenen TEA-HCl und gewinnt das Produkt aus der Lösung.

3.1. aus **1/2**: 96 % *1-Benzoyl-1-methyl-4-phenylsemicarbazid* (**12**); Schmp. 171–172°; IR (KBr) 1700, 1660, 1630 cm⁻¹; authentisch zugänglich aus *1-Benzoyl-1-methylhydrazin* (**13**) und Phenylisocyanat durch Rückflußerhitzen in THF (quant. Ausb.).

3.2. aus **1/3**: 93 % *1-Benzoyl-2-methyl-4-phenylsemicarbazid* (**14**); Schmp. 159–161°; IR (KBr) 1675 cm⁻¹; authentisch zugänglich aus *1-Benzoyl-2-methylhydrazin* (**15**) und Phenylisocyanat durch Rückflußerhitzen in THF (quant. Ausb.).

C₁₅H₁₅N₃O₂ (269,3) Ber. C 66,9 H 5,61 N 15,6

für **13**: Gef. C 67,0 H 5,93 N 15,8

für **15**: Gef. C 66,9 H 5,85 N 15,8.

Literatur

- 1 K. Möckel und H. Gehlen, Z. Chem. 4, 388 (1964).
- 2 Dissertation M. Heitmann, Braunschweig 1978.
- 3 H. Gehlen und K. Möckel, Justus Liebigs Ann. Chem. 685, 176 (1965).
- 4 G. Zinner und U. Gebhardt, Arch. Pharm. (Weinheim) 304, 706 (1971).