

Geminale Azo- und Heteroelement-Funktionen, I: Einwirkung von *Grignard*-Reagentien auf 1-(4-Chlorphenylazo)-1-methylethylisocyanat*

Joachim G. Schantl* und Hubert Gstach

Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie, Universität Innsbruck,
A-6020 Innsbruck, Österreich

(Eingegangen 21. Dezember 1984. Angenommen 7. Januar 1985)

*Geminal Azo- and Heteroelement Functions, I: Reaction of Grignard Reagents with
1-(4-Chlorophenylazo)-1-methylethylisocyanate*

The *Grignard* reagents **3** attack the azo group of the α -arylazoalkylisocyanate **2** in the manner of a nucleophilic addition; by involving the geminally situated isocyanate function the heterocyclic anions **6** are formed and afford the 1-N-substituted triazolidinones **7** upon hydrolytic work-up. Besides, some portion of the anions **6** acting as a N-nucleophile adds to another isocyanate **2** and gives rise to the adducts **8**. Furthermore, the use of ethylmagnesiumbromide also causes the reduction of the azo group of **2** as was evidenced by the additional isolation of the 1-N-unsubstituted triazolidinones **1** and **15**; the latter appears to be the ring tautomer of the primarily formed semicarbazone **14**. Only with phenylmagnesiumbromide **3d** the direct adduct to the isocyanate function of **2**—the benzamide derivative **4d**—was obtained as a minor product.

(*Keywords: Nucleophilic addition of Grignard compounds to diazenes and isocyanates; Substituted 1,2,4-triazolidin-3-ones*)

Einleitung

Das aus 2-(4-Chlorphenyl)-5,5-dimethyl-triazolidin-3-on (**1**) durch Oxidation leicht zugängliche^{1,2} 1-(4-Chlorphenylazo)-1-methylethylisocyanat (**2**) läßt sich mit O- und N-Nukleophilen erwartungsgemäß an der Isocyanatfunktion zu den entsprechenden Carbamoylderivaten umsetzen^{1,3}. Isocyanate sind auch gegenüber C-Nukleophilen wie *Grignard*-reagenzien sehr reaktiv und werden dabei in Carbonsäureamide^{4,5b}

* Herrn emer. Prof. Dr. H. Bretschneider zum 80. Geburtstag gewidmet.

übergeführt. Das Azoalkylisocyanat **2** besitzt neben der Isocyanatfunktion mit der Azogruppe eine zusätzliche, gegenüber *Grignard*reagentien reaktive Funktion. Die Reaktivität von Diazenen (Azoverbindungen) gegenüber *Grignard*verbindungen ist vielfach dokumentiert^{5c,6-11}, verläuft aber in Abhängigkeit von den eingesetzten Reaktanden unterschiedlich. Im vorliegenden Fall der bifunktionellen Verbindung **2** war daher *a priori* nicht abzusehen, in welcher Weise die Umsetzung mit *Grignard*verbindungen erfolgen würde.

Ergebnisse und Diskussion

Synthesen

Bei der Reaktion des Azoalkylisocyanates **2** mit *Grignard*verbindungen **3** wurde kein einheitliches Ergebnis erhalten, die Art und die Anteile der verschiedenen Reaktionsprodukte variieren sowohl mit dem eingesetzten Reagens **3** als auch mit den gewählten Reaktionsbedingungen.

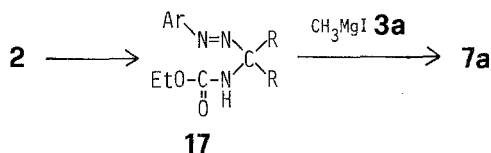
Aus den meist nur chromatographisch trennbaren Produktgemischen der Reaktionen von **2** mit den Organomagnesiumhalogeniden **3 a—d** konnte lediglich bei der Umsetzung mit Phenylmagnesiumbromid **3 d** das Produkt der ausschließlichen Einwirkung auf die Isocyanatfunktion von **2**, das gelbe Benzamidderivat **4 d** isoliert werden (Schema 1). Abgesehen von diesem nur in geringen Mengen angefallenen Diazen **4 d** wurden aus den Reaktionen des Arylazoalkylisocyanates **2** mit den *Gignard*verbindungen **3** fast durchwegs Triazolidinonderivate erhalten:

Mit relativ größter Ausbeute wurden jeweils die farblosen Triazolidinone **7** gebildet; das Fehlen eines Azochromophors sowie die ¹H-NMR-Daten (s. u.) sind in Übereinstimmung mit der Struktur **7**, die gegenüber der Verbindung **1** einen zusätzlichen 1-N-Substituenten aus dem eingesetzten *Grignard*reagens **3** besitzt. Die Bildung der Produkte **7** dürfte durch eine Addition der *Grignard*verbindungen **3** an die Azofunktion der Verbindung **2** eingeleitet werden, und zwar an das zum Arylrest β -ständige N-Atom; dessen erhöhte Elektrophilie ist sowohl induktiv (durch die geminale Isocyanatfunktion) als auch mesomer (durch den Aromaten) erklärbar. Die derart polarisierte Azofunktion verhält sich analog einer Carbonylgruppe und addiert die C-nukleophile *Grignard*verbindung **3**. Als Zwischenstufe kann die Bildung der Hydrazinyl-Anionen **5** angenommen werden, die intramolekular mit der Isocyanatfunktion unter Ringschluß* zu den heterocyclischen Anionen **6** reagieren**; die wäßrige

* Diese Reaktion hat eine Parallele in der Umsetzung von Methylmagnesiumiodid mit 2-Keto-isothiocyantaten zu Oxazolidin-2-thionen¹².

** Wenngleich das IR-Spektrum von **2** eindeutig das Vorliegen einer

Aufarbeitung führt zu den isolierten Triazolidinonen **7**. Auch das aus dem Isocyanat **2** erhältliche Ethylurethan **17**¹ ließ sich mit Methylmagnesiumiodid zum Triazolidinon **7a** umsetzen.

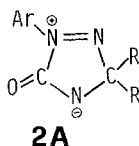


Zusätzlich wurden als Nebenprodukte die in 4-N-Stellung mit dem Arylazoalkylcarbamoylrest substituierten Triazolidinonderivate **8** erhalten. Deren Genese ist auf eine Folgereaktion der Primärprodukt-Anionen **6** zurückzuführen, die als N-Nukleophile an die Isocyanatfunktion eines weiteren Moleküls **2** addieren (Schema 1). Dies konnte in einem gesonderten Experiment bestätigt werden, indem nach Umsetzung von **7b** mit **3b** unter Bildung des Anions **6b** die Zugabe von **2** das Addukt **8b** ergab.

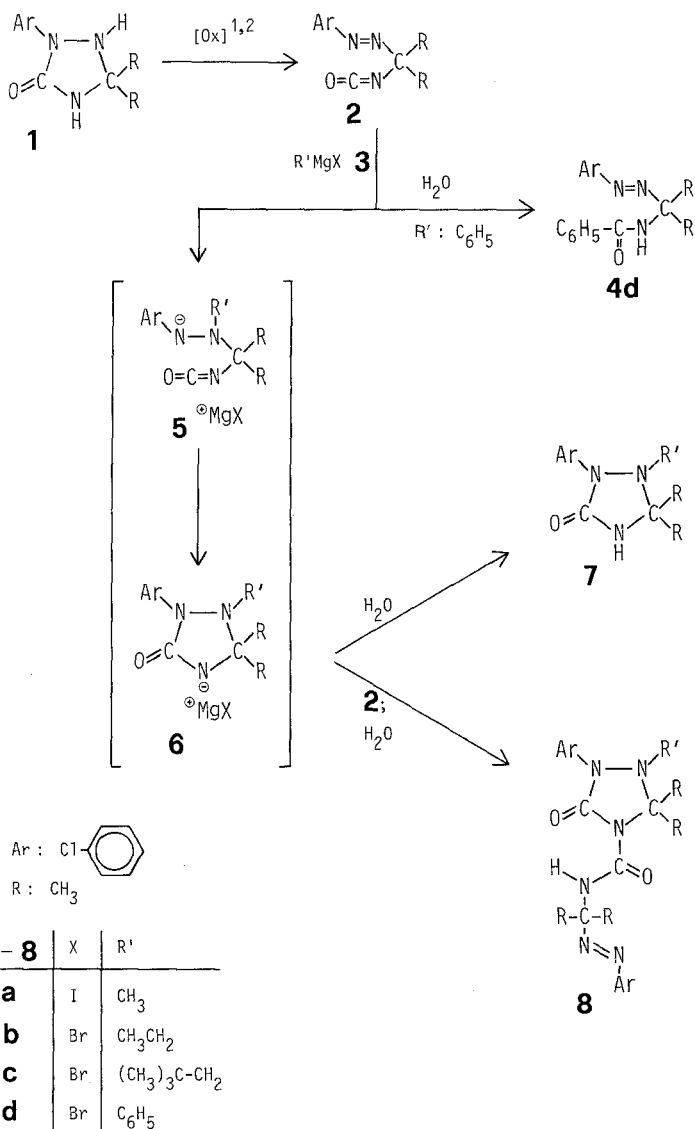
Die Reaktion von **2** mit Ethylmagnesiumbromid (**3b**) brachte eine zusätzliche Reihe von Produkten: Neben den Triazolidinonderivaten **7b** und **8b** (Schema 1) wurde in sehr geringer Menge das 4-Carbamoyl-1-ethyl-triazolidinon-Derivat **10** erhalten (Schema 2); weiters wurden (entsprechend **7b** und **8b**) die in 1-N-Position unsubstituierten Triazolidinonderivate **1** und **15** isoliert sowie — in Abhängigkeit von den Aufarbeitungsbedingungen — das offenkettige Isomere von **15**, das Semicarbazonderivat **14** (Schema 3). Diese vier letztgenannten Produkte sind darauf zurückzuführen, daß **3b** nicht nur als C-Nukleophil wirkt, sondern als *Grignard*-Verbindung mit β -H-Atomen Azofunktionen — ebenso wie Carbonylgruppen — auch zu reduzieren vermag^{5a,14}.

Das aus dem Reaktionsansatz von **2** mit **3b** in Spuren isolierte Carbamoylderivat **10** ist ein Folgeprodukt von **8b** (Schema 2): Die Reduktion der Azofunktion dieser Verbindung **8b** durch das Reagens **3b**

Isocyanatfunktion belegt¹, könnte als reaktive Form das cyclische Valenztautomere **2A** formuliert werden: Der Angriff der *Grignard*-Verbindungen **3** an der Diazoniumfunktion von **2A** führt ebenfalls zu den Anionen **6** (Verbindungen vom Typ **2A** sind aus Arylazoalkylisocyanaten wie **2** durch Einwirkung von Lewis-Säuren darstellbar¹³).

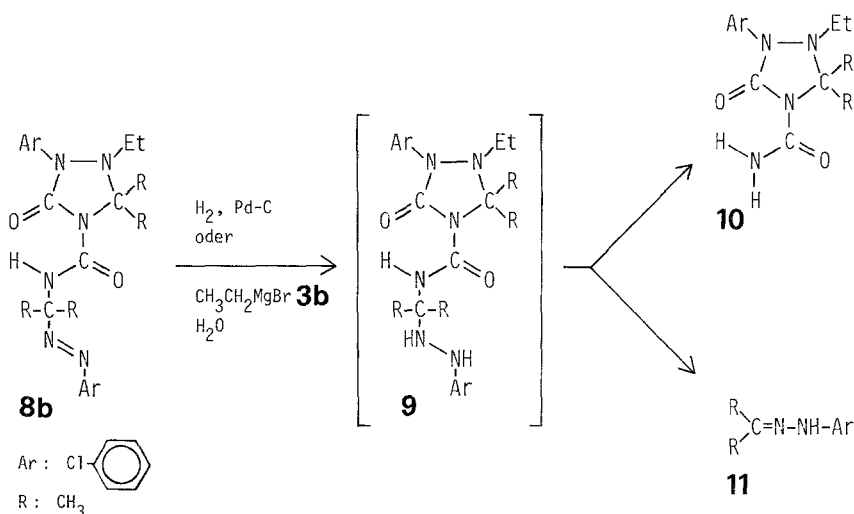


Schema 1



und die anschließende hydrolytische Aufarbeitung verläuft vermutlich über ein nicht faßbares Hydrazinoaminal **9**; wie in analogen Fällen³ erfolgt Fragmentierung, und zwar zum 4-Carbamoyltriazolidinon **10** und zum Hydrazon **11**. In getrennten Versuchen konnte sowohl mit **3b** als

Schema 2

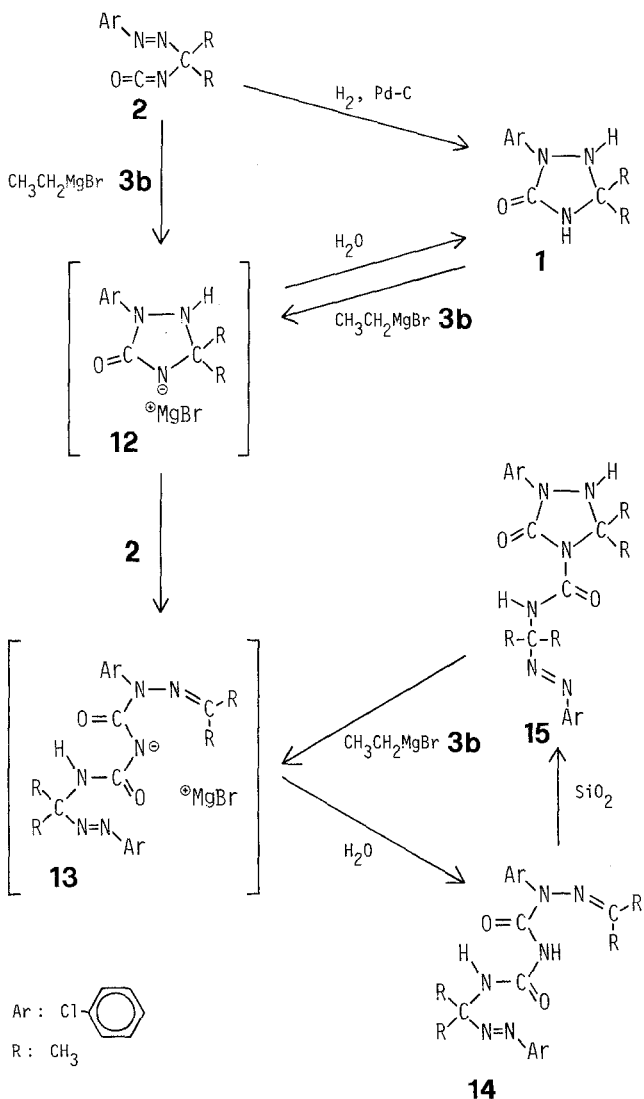


auch mit katalytisch angeregtem Wasserstoff die Reduktion von **8b** zu den Fragmenten **10** und **11** durchgeführt werden.

Bei der Umsetzung des Diazens **2** mit **3b** konkurriert offenbar die Alkylierung (s. o., Schema 1) mit der Reduktion der Azofunktion von **2** (Schema 3). Somit ist im Zuge dieser Reaktion die Bildung eines zu **6** analogen Anions **12** anzunehmen; einerseits ergibt dessen hydrolytische Aufarbeitung das Triazolidinon **1**, andererseits kann dieses Anion **12** (wie **6**) auch als N-Nukleophil mit dem Isocyanat **2** reagieren. Das daraus resultierende Addukt-Anion dürfte aber unter Öffnung des Triazolidinonringes gebildet werden und als resonanzstabilisiertes Imid-Anion **13** vorliegen; dies wird durch folgende Befunde nahegelegt:

Die katalytische Hydrierung des Diazens **2** ergab nahezu quantitativ das Triazolidinon **1** (Schema 3). Als versucht wurde, in einem gesonderten Ansatz die Bildung des carbamoylierten Derivates **15** nachzuvollziehen, indem das aus **1** durch Einwirkung von **3b** erhältliche Anion **12** mit dem Isocyanat **2** zur Reaktion gebracht wurde, konnte nach wäßriger Aufarbeitung die Verbindung **15** nur in geringen Mengen isoliert werden: Hauptprodukt war das isomere, offenkettige Semicarbazonderivat **14**. Die weitere Untersuchung zeigte, daß eine Ring-Ketten-Tautomerie mit wechselseitiger Überführbarkeit der beiden Isomeren **14** und **15** vorliegt: Aus dem Triazolidinonderivat **15** ließ sich mit **3b** — offenbar unter Ringöffnung zum Imid-Anion **13** — das offenkettige Semicarbazon **14** darstellen; andererseits konnte dieses durch Behandeln mit Kieselgel in die ringtautomere Verbindung **15** umgewandelt werden.

Schema 3



Dies ist ein weiteres Beispiel der bekannten Ring-Ketten-Tautomerie von Semicarbazonderivaten¹⁵⁻¹⁹ und erklärt auch, warum im Zuge der vorerwähnten Umsetzung von **2** mit **3b** auf Grund wiederholter chromatographischer Trennoperationen an Kieselgel das Triazolidinon-Derivat **15** (als Folgeprodukt des isomeren Semicarbazons **14**) erhalten worden war. Nicht nur längerer Kontakt von **14** mit Kieselgel bewirkte den Ringschluß zu **15**, auch in Lösungen von **14** in

Tabelle 1. Chemische Verschiebungen der NH-Signale der Verbindungen 1, 7, 8, 10 und 14—16

Verb.	Lsgm. ^a	1-NH	4-NH	NH—C=O ^b	Sonstige NH-Signale
1	A	5.43	6.58		
7a	A		6.57		
7b	A		6.67		
7c	A		6.88		
7d	A		6.70		
8a	C			9.30	
8b	A			9.13	
8c	A			9.10	
8d	C			9.37	
10	D				H ₂ N—C=O 5.45 und 7.7 (breit)
14	A				—CO—NH—CO— 8.02
15	A	5.70			N—NH ₂ 4.50
16	D				—CO—NH—CO— 8.97

^a A: Aceton-d₆, C: CCl₄, D: CDCl₃.

^b Auf Zugabe von D₂O nur sehr langsamer D-Austausch.

Methanol wurde eine langsam fortschreitende Anreicherung an dem Ringtautomeren **15** beobachtet. Hingegen erfolgte mit Essigsäure die Hydrolyse des Semicarbazons **14** zum Semicarbazid **16**.

Struktur

Die Carbamoylierung des Triazolidinons **1** (über dessen Anion **12**) durch das Isocyanat **2** erfolgt regiospezifisch in 4-Stellung. Dies geht daraus hervor, daß zu der beobachteten Ring-Ketten-Tautomerie mit dem offenkettigen Semicarbazonderivat **14** nur das 4-N-carbamoylierte Triazolidinon **15** befähigt ist.

Darüber hinaus lassen sich auch die charakteristischen Bereiche der verschiedenen NH-Signale der ^1H -NMR-Spektren heranziehen, die unsubstituierten N-Positionen der 1,2,4-Triazolidinon-Derivate festzulegen (Tabelle 1).

Sowohl im Triazolidinon **1** als auch in dessen 4-N-Carbamoylierungsprodukt **15** erscheint das 1-NH-Signal jeweils bei höchstem Feld (δ 5.43 bzw. 5.70). Davon deutlich abgesetzt bei 6.58 ppm findet sich das 4-NH-Signal von **1**. Auch die Addukte der *Grignard*reagenzien **3** an das Azoalkylisocyanat **2** haben ihr NH-Signal in diesem Bereich (6.57–6.88) entsprechend der 4-N-unsubstituierten Triazolidinonstruktur **7**. Die aus **1** und **7** durch weitere Carbamoylierung mit dem Isocyanat **2** hervorgegangenen Produkte **15** bzw. **8** zeigen die NH-Resonanz der Carbamoylfunktion in einem noch weiter zu tiefem Feld verschobenen Bereich (9.10–9.37) mit einer auffallenden, gegenüber den vorerwähnten NH-Gruppen stark verringerten Geschwindigkeit des Deuteriumaustausches auf Zusatz von D_2O . In gleicher Weise sind die Carbamoyl-NH-Signale der offenkettigen Verbindungen **14** und **16** charakterisiert.

Dank

Dem Fonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung wird für apparative Unterstützung gedankt (Projekt.-Nr. 1826, 2982, 2933).

Experimenteller Teil

Für die Chromatographie wurden destillierte Lösungsmittel verwendet; als Petrolether (*PE*) wurde die Fraktion mit dem Siedebereich 40–60 °C genommen, Pentanfraktion hatte den Sdp. 34–37 °C. Die Säulenchromatographie (*SC*) wurde mit Kieselgel (Korngröße 0.05–0.2 mm; durch Zusatz von 10% H_2O desaktiviert) der Fa. Macherey-Nagel durchgeführt; für die Dünnschichtchromatographie (*DC*) wurden mit Kieselgel (Schichtdicke 0.25 mm) beschichtete Plättchen POLYGRAM® SIL G/UV₂₅₄ derselben Firma verwendet. Die Identität von Verbindungen mit authentischen Proben wurde mittels depressionslosem Mischschmp., durch deckungsgleiche IR-Spektren und auf Grund gleicher R_f -Werte der *DC* nachgewiesen.

Die Schmelzpunkte wurden mit einem *Kofler*-Heizmikroskop ermittelt. Die IR-Spektren wurden mit dem Gerät Beckman AccuLab 4 gemessen; die UV-VIS-Daten wurden an den Spektrometern Perkin-Elmer 137 UV und Gilford 250

bestimmt; die ^1H -NMR-Spektren wurden an den Geräten JEOL C-60-HL und JNM-PMX-60 (60 MHz) aufgenommen. Zur Feststellung des H/D-Austausches in NH-Funktionen wurde der Probenlösung 1 Tropfen D_2O zugegeben.

Die Elementaranalysen wurden von Doz. Dr. H. Egg am hiesigen Institut und von Dr. J. Zak, Institut für Physikalische Chemie der Universität Wien, durchgeführt.

2-(4-Chlorphenyl)-1,5,5-trimethyl-1,2,4-triazolidin-3-on (7a) und
2-(4-Chlorphenyl)-4-[1-(4-chlorphenylazo)-1-methylethyl]-aminocarbonyl-
1,5,5-trimethyl-1,2,4-triazolidin-3-on (8a)

Die aus 2.84 g (20 mmol) Methyljodid und 0.49 g (20 mmol) Mg-Spänen in 70 ml absol. Ether unter N_2 -Atmosphäre hergestellte Lösung der Grignardverbindung **3a** wurde auf $0-5^\circ\text{C}$ gekühlt und innerhalb von 30 min zu einer Lösung von 4.47 g (20 mmol) **2**^{1,2} in 20 ml absol. Ether zugetropft, wobei sich ein Niederschlag abschied. Nach 3 h wurde das heterogene Reaktionsgemisch mit 30 ml gesättigter wäßriger NH_4Cl -Lösung versetzt und 15 min gerührt; die abgetrennte wäßr. Phase wurde noch zweimal mit je 20 ml Ether extrahiert. Nach Neutralwaschen der vereinigten Etherphasen und Trocknen über MgSO_4 wurde das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Nach Lösen des gelben öligen Rückstands in 20 ml Pentanfraktion durch Erwärmen und anschließendes Abkühlen kam es zur Abscheidung von Kristallen, die nach Abfiltrieren und zweimaligem Umlösen aus Methanol unter Zusatz von Aktivkohle ein DC-einheitliches Produkt ergaben: 2.35 g (49%) farblose Kristalle **7a**, Schmp. $137.5-139^\circ\text{C}$ (Methanol). IR (KBr): 3 200, 3 110, 3 060 (NH), 1 690 cm^{-1} (C=O). ^1H -NMR (CCl_4): δ 1.44 [s, $(\text{CH}_3)_2\text{C}$], 2.56 (s, CH_3-N), 7.1—7.7 (AA'BB', 4- ClC_6H_4), 7.77 (s, NH).

$\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{ClN}_3\text{O}$ (239.70). Ber. C 55.12 H 5.89 Cl 14.79 N 17.53.
 Gef. C 55.11 H 5.98 Cl 14.89 N 17.43.

Bei inverser und rascher Vereinigung der Reaktandenlösungen, d. i. Zugabe der Etherlösung von **2** zu zwei Äquivalenten Grignardlösung **3a** konnte die Ausbeute von **7a** etwas gesteigert werden (56%).

Die Pentanlösung nach der Isolierung von **7a** wurde eingengt und das verbliebene Öl durch SC an Kieselgel (60 g) mit PE/Ether (7:3) aufbereitet. Nach den gelben Frontfraktionen, die wenig **2** enthielten, wurde ein gelbes Öl isoliert. Auf Zugabe von 0.5 ml 2-Propanol schieden sich nach 4 Tagen bei 0°C einheitliche gelbe Kristalle ab: 0.74 g (16%) **8a**, Schmp. $84-86^\circ\text{C}$ (Isopropanol). IR (KBr): 3 290, 3 240 (NH), 1 715, 1 685 cm^{-1} (C=O). UV-Vis (*n*-Hexan): λ_{max} (log ϵ) 397 (2.25), 264 nm (4.04). ^1H -NMR (CCl_4): δ 1.67 [s, $(\text{CH}_3)_2\text{C}$], 1.76 [s, $(\text{CH}_3)_2\text{C}$], 2.57 (s, CH_3-N), 7.2—7.9 (2 AA'BB'-Systeme, 2,4- ClC_6H_4), 9.30 (s, NH).

$\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{Cl}_2\text{N}_6\text{O}_2$ (463.36). Ber. C 54.43 H 5.22 N 18.14.
 Gef. C 54.67 H 5.53 N 17.89.

7a aus 1-[1-(4-Chlorphenylazo)-1-methyl-ethyl]-carbamidsäuremethylester (**17**)

Eine Lösung von 2.91 g (10.8 mmol) Urethan **17**¹ in 20 ml Ether wurde unter Rühren und Eiskühlung im Verlauf von 30 min zu einer Grignardlösung **3a** [bereitet aus 3.01 g (21.6 mmol) CH_3I und 0.53 g (21.6 mmol) Mg-Spänen in 70 ml Ether] zugetropft. Nach 6 h Rühren bei 20°C wurde mit 50 ml gesättigter NH_4Cl -Lösung hydrolysiert. Die abgetrennte Etherphase wurde viermal mit H_2O gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und im Vakuum eingengt. Der gelbe, ölige Rückstand wurde mit 10 ml Pentanfraktion aufgeköcht, und nach Abkühlen auf

0 °C schieden sich farblose Kristalle ab: 0.53 g **7 a**. Der Rückstand nach Einengen der Mutterlauge wurde der SC an Kieselgel (80 g) unterworfen: Zunächst wurde mit *PE*/Ether (7 : 3) eluiert, und die Fraktionen 18—42 (à 5 ml) enthielten 0.69 g (24%) Ausgangsverbindung **17**. Anschließendes Eluieren mit Ether ergab aus den Fraktionen 90—120 weitere 0.35 g farbloses Produkt; insgesamt 0.88 g (34%) **7 a**.

2-(4-Chlorphenyl)-5,5-dimethyl-1,2,4-triazolidin-3-on (**1**),
 2-(4-Chlorphenyl)-1-ethyl-5,5-dimethyl-1,2,4-triazolidin-3-on (**7 b**),
 2-(4-Chlorphenyl)-4-[1-(4-chlorphenylazo)-1-methylethyl]-aminocarbonyl-1-ethyl-5,5-dimethyl-1,2,4-triazolidin-3-on (**8 b**) und
 2-(4-Chlorphenyl)-4-[1-(4-chlorphenylazo)-1-methylethyl]-aminocarbonyl-5,5-dimethyl-1,2,4-triazolidin-3-on (**15**)

Das analog zum ersten Versuch aus einer *Grignard*-Lösung **3 b** [bereitet aus 3.27 g (30 mmol) Ethylbromid] und 6.71 g (30 mmol) **2** erhaltene und vom Lösungsmittel befreite Produktgemisch wurde mit 5 ml Pentanfraktion überschichtet. Die beim Anreiben ausgeschiedenen Kristalle wurden abfiltriert und mit *PE* gewaschen: 1.48 g (22%) **1** (depressionsloser Mischschmp. und identisches IR-Spektrum mit authentischer Probe¹). ¹H-NMR (Aceton-*d*₆): δ 1.45 [s, (CH₃)₂C], 5.52 (s, 1-NH), 6.73 (breites s, 4-NH), 7.1—7.8 (AA'BB'-System, 4-ClC₆H₄).

Das Filtrat wurde zu einem gelben Öl eingengt und durch SC an Kieselgel (180 g) mit Ether aufgetrennt: Die Fraktionen 1—7 (à 10 ml) enthielten ein gelbes Gemisch (das durch weitere SC getrennt werden mußte, s. u.). Die Fraktionen 9—23 enthielten ein Öl, das in 15 ml *n*-Hexan gelöst wurde; unter Eiskühlung und auf Anreiben schieden sich farblose Kristalle ab: 1.40 g (18%) **7 b**, Schmp. 77—78 °C (Pentan). IR (KBr): 3 210, 3 060 (NH), 1 695 cm⁻¹ (C=O). ¹H-NMR (Aceton-*d*₆): δ 1.00 (t, CH₃—CH₂), 1.40 [s, (CH₃)₂C], 3.01 (q, CH₂CH₃), 6.67 (s, NH), 7.1—7.8 (AA'BB'-System, 4-ClC₆H₄).

C₁₂H₁₆ClN₃O (253.73). Ber. C 56.81 H 6.36 Cl 13.97 N 16.56.

Gef. C 57.39 H 6.48 Cl 14.00 N 16.16.

Das aus den Fraktionen 1—7 der vorhergehenden Trennung erhaltene Gemisch wurde einer weiteren SC an Kieselgel (250 g) mit *PE*/Ether (3 : 2) unterworfen: Die Fraktionen 1—15 (à 4 ml) enthielten 0.69 g eines gelben Öls, das auf Zugabe von wenig Methanol kristallisierte: 0.54 g (8%) gelbe Kristalle **8 b**, Schmp. 99—100 °C (Methanol). IR (KBr): 3 260 (NH), 1 710, 1 680 cm⁻¹ (C=O). UV-Vis (*n*-Hexan): λ_{max} (log ε) 395 (2.18), 260 nm (4.44). ¹H-NMR (Aceton-*d*₆): δ 1.00 (t, CH₃CH₂), 1.68 [s, (CH₃)₂C], 1.75 [s, (CH₃)₂C], 3.08 (q, CH₂CH₃) 7.2—8.0 (2 AA'BB'-Systeme, 2,4-ClC₆H₄), 9.13 (s, NH).

C₂₂H₂₆Cl₂N₆O₂ (477.39). Ber. C 55.35 H 5.49 Cl 14.85 N 17.60.

Gef. C 55.15 H 5.46 Cl 14.79 N 17.59.

Aus den Fraktionen 33—63 wurde ein gelbes Öl erhalten, welches mit Methanol zur Kristallisation gebracht wurde: 0.34 g (5%) gelbe Kristalle **15**, Schmp. 122—123 °C (Methanol). IR (KBr): 3 290 (NH), 1 710, 1 670 cm⁻¹ (C=O). UV-Vis (*n*-Hexan): λ_{max} (log ε) 396 (2.26), 260 (4.55). ¹H-NMR (Aceton-*d*₆): δ 1.68 [s, (CH₃)₂C], 1.75 [s, (CH₃)₂C], 5.70 (s, N—NH), 7.3—7.9 (2 AA'BB'-Systeme, 2,4-ClC₆H₄), 9.26 (s, NH—CO).

C₂₀H₂₂Cl₂N₆O₂ (449.34). Ber. C 53.46 H 4.94 Cl 15.78 N 18.70.

Gef. C 53.35 H 4.89 Cl 15.66 N 18.81.

Aus den folgenden Fraktionen wurden in sehr geringer Menge farblose Kristalle **10** isoliert (s. u.).

8b aus 7b

Zu einer Lösung von **3b** bereitet aus 0.65 g (6 mmol) Ethylbromid und 0.15 g (6 mmol) Mg-Spänen in 20 ml Ether wurde unter Rühren eine Lösung von 1.50 g (6 mmol) **7b** in 20 ml Ether zugetropft. Als nach 10 min der *Gilman*-Test I^{5d} negativ verlief wurde eine Lösung von 1.32 g (6 mmol) **2** in 15 ml Ether binnen 2 min zugegeben. Nach 3 h wurden 20 ml gesättigte NH₄Cl-Lösung zugesetzt; die abgetrennte Etherphase wurde mit H₂O neutral gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Das verbliebene gelbe Öl wurde durch Erwärmen in wenig Methanol gelöst und nach dem Abkühlen konnte durch Anreiben ein gelbes Produkt zur Kristallisation gebracht werden: 1.52 g (54%) **8b**.

Reduktion von 8b zu 10

a) *Mit 3b*: Eine Lösung von 1.28 g (2.7 mmol) **8b** in 25 ml absol. Ether wurde unter Rühren während 5 min in eine *Grignard*-Lösung **3b** [bereitet aus 0.87 g (8 mmol) Ethylbromid und 0.19 g (8 mmol) Mg-Spänen in 20 ml Ether] eingetragen, wobei sich ein gelber Niederschlag bildete. Nach 3 h wurden 20 ml gesättigte NH₄Cl-Lösung zugegeben, die Etherphase wurde abgetrennt, mit H₂O neutral gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum zur Trockne gebracht. Das verbliebene gelbe Öl wurde durch SC an Kieselgel (180 g) zunächst mit *PE*/Ether (3:2) aufgetrennt: Als erstes wurde nicht umgesetzte Ausgangsverbindung **8b** eluiert; weiters wurde 0.13 g (27%) Aceton-4-chlorphenylhydrazon (**11**) isoliert und durch DC-Vergleich und ¹H-NMR mit authentischem Material identifiziert. Weitere Elution mit Ether brachte nach Abdestillieren des Eluans ein farbloses Öl, das durch Anreiben mit Pentanfraktion kristallisierte: 0.25 g (32%) farblose Kristalle **10**, Schmp. 130–132 °C (Ethanol). IR (KBr): 3 390, 3 280, 3 200, 3 150 (NH), 1 710, 1 685 cm⁻¹ (C=O). ¹H-NMR (CDCl₃): δ 0.99 (t, CH₃CH₂), 1.67 [s, (CH₃)₂C], 3.01 (q, CH₂–CH₃), 5.45 (s, 1 NH), 7.1–8.0 (AA'BB'-System + breites s, 4-ClC₆H₄ und 1 NH).

C₁₃H₁₇ClN₄O₂ (296.76). Ber. C 52.62 H 5.77 Cl 11.95 N 18.88.

Gef. C 52.83 H 5.66 Cl 12.12 N 18.71.

b) *Katalytische Hydrierung von 8b*: Eine durch Erwärmen in 25 ml Ethanol bereitete Lösung von 0.48 g (1 mmol) **8b** wurde nach Zugabe von 0.02 g 10% Pd–C bis zur Aufnahme von 22.5 ml (1 mmol) H₂ (20 °C, 1 bar) hydriert. Anschließend wurde die durch Filtrieren mit Celite vom Katalysator befreite Reaktionslösung im Vakuum eingeeengt. Das verbliebene Öl kristallisierte auf Anreiben mit Ether, die Kristalle wurden abfiltriert und mit Ether gewaschen: 0.21 g (71%) **10**.

Katalytische Hydrierung von 2 zu 1

Eine Lösung von 1.12 g (5 mmol) **2** in 30 ml Ethanol wurde mit 20 mg 10% Pd–C versetzt und bei 1 bar und 20 °C bis zur Aufnahme von 110 ml (5 mmol) H₂ hydriert. Der Katalysator wurde durch Filtrieren über Celite entfernt, das Filtrat wurde im Vakuum eingeeengt, und der kristalline Rückstand wurde aus Benzen umkristallisiert: 1.08 g (96%) **1**.

14 aus 1 und 2

Eine Lösung von 2.02 g (9 mmol) **1** in 100 ml Ether wurde zu einer *Grignard*-Lösung **3b** [aus 0.98 g (9 mmol) Ethylbromid und 0.22 g (9 mmol) Mg-Spänen in 30 ml Ether] langsam zugetropft. Als nach 10 min der *Gilman*-Test^{5d} negativ

ausfiel, wurde eine Lösung von 2.01 g (9 mmol) **2** in 10 ml Ether innerhalb von 30 min zugetropft. Der nach 5 h gebildete kristalline Niederschlag wurde abfiltriert (das Filtrat enthielt neben den unumgesetzten Ausgangsverbindungen **1** und **2** Spuren von **15**) und mit 10 ml gesättigter NH_4Cl -Lösung und 30 ml Ether versetzt. Die abgetrennte Etherphase wurde mit H_2O neutral gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und im Vak. eingengt. Der Rückstand wurde durch SC an Kieselgel (180 g) mit Ether im *raschen* Durchfluß aufbereitet. Die gelben Frontfraktionen enthielten **2** und in Spuren **15**; aus den folgenden Fraktionen wurden gelbe Kristalle isoliert: 1.06 g (26%) **14**, Schmp. 127–128 °C (Ether). IR (KBr): 3360, 3235 (NH), 1690, 1680 cm^{-1} (C=O). UV-Vis (*n*-Hexan): λ_{max} (log ϵ) 401 (2.23), 260 nm (4.28). $^1\text{H-NMR}$ (Aceton- d_6): δ 1.73 [s, $(\text{CH}_3)_2\text{C}$ und $\text{CH}_3\text{—C=}$], 2.17 (s, $\text{CH}_3\text{—C=}$), 7.1–7.8 (2 AA'BB'-Systeme, 2,4- ClC_6H_4), 8.02 (s, NH), 9.30 (s, NH).

$\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{N}_6\text{O}_2$ (449.34). Ber. C 53.46 H 4.94 Cl 15.78 N 18.70.
Gef. C 53.31 H 4.87 Cl 15.65 N 18.57.

Ringschluß von **14** zu **15**

Ein Gemisch aus 0.45 g (1 mmol) **14** und 2 g Kieselgel wurde auf eine Kieselgel-Säule (160 g) aufgetragen und mit PE/Ether (3 : 2) *langsam* (1 ml pro min) eluiert. Aus den nach 4 h austretenden Fraktionen kristallisierte nach Abziehen des Lösungsmittels auf Anreiben mit Methanol 0.37 g (82%) **15**.

Ringöffnung von **15** zu **14**

Eine Lösung von 0.64 g (1.4 mmol) **15** in 15 ml Ether wurde mit einer Grignardlösung **3b** bereitet aus 0.15 g (1.4 mmol) Ethylbromid und 0.034 g (1.4 mmol) Mg-Spänen in 25 ml Ether langsam versetzt. Nach 1 h wurden 5 ml gesättigte NH_4Cl -Lösung zugesetzt, die Etherphase wurde abgetrennt, mit H_2O neutral gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und im Vakuum eingengt. Der ölige Rückstand kristallisierte auf Anreiben und ergab nach Umkristallisieren aus Ether 0.44 g (69%) **14**.

2-(4-Chlorphenyl)-4-[1-(4-chlorphenylazo)-1-methylethyl]-aminocarbonylsemicarbazid (**16**)

Eine Lösung von 0.45 g (1 mmol) **14** in 15 ml Eisessig wurde nach 24 h Stehen bei 22 °C auf 50 g Eis gegossen. Nach Extraktion mit Ether wurde die organische Phase mit H_2O neutral gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und auf 5 ml eingengt. Die nach 10 h ausgefallenen Kristalle wurden aus Benzen umkristallisiert: 0.13 g (32%) gelbe Kristalle **16**. Schmp. 155–156 °C (Benzen). IR (KBr): 3310, 3250, 3190 (NH), 1685 und 1650 cm^{-1} (C=O). UV-Vis (Ethanol): λ_{max} (log ϵ) 396 (2.28), 253 nm (4.33). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.72 [s, $(\text{CH}_3)_2\text{C}$], 4.50 (s, NH_2), 7.1–7.7 (2 AA'BB'-Systeme, 2,4- ClC_6H_4), 8.97 (s, CONHCO), 9.42 (s, NHCO).

$\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{N}_6\text{O}_2$ (409.27). Ber. C 49.89 H 4.43 N 20.53.
Gef. C 49.57 H 4.38 N 20.38.

2-(4-Chlorphenyl)-5,5-dimethyl-1-(2,2-dimethylpropyl)-1,2,4-triazolidin-3-on (**7c**) und 2-(4-Chlorphenyl)-4-[1-(4-chlorphenylazo)-1-methylethyl]-aminocarbonyl-1-(2,2-dimethylpropyl)-5,5-dimethyl-1,2,4-triazolidin-3-on (**8c**)

Das analog zum ersten Versuch aus einer Grignard-Lösung **3c** [bereitet aus 3.02 g (20 mmol) 2,2-Dimethylpropylbromid] und 4.47 g (20 mmol) **2** erhaltene

und vom Lösungsmittel befreite Produktgemisch wurde mit 5 ml Pentanfraktion überschichtet. Die dabei abgeschiedenen Kristalle wurden abfiltriert und aus *PE* umkristallisiert: 1.39 g (24%) farblose Kristalle **7c**, Schmp. 139—141 °C (*PE*). IR (KBr): 3 190, 3 120, 3 065 (NH), 1 710 cm^{-1} (C=O). $^1\text{H-NMR}$ (Aceton- d_6): δ 0.82 [s, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$], 1.43 [s, $(\text{CH}_3)_2\text{C}$], 2.85 (s, CH_2), 6.88 (s, NH), 7.2—7.8 (AA'BB'-System 4- ClC_6H_4).

$\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{ClN}_3\text{O}$ (295.81). Ber. C 60.91 H 7.50 N 14.21.
Gef. C 60.81 H 7.69 N 14.24.

Das Filtrat nach **7c** wurde im Vakuum eingengt und der gelbe, ölige Rückstand mittels SC an Kieselgel (220 g) mit *PE*/Ether (4:1) aufgetrennt: Die Fraktionen 1—9 (à 5 ml) enthielten 0.09 g **2**. Aus den Fraktionen 19—43 wurde ein einheitliches gelbes Öl isoliert, das nicht zur Kristallisation gebracht werden konnte: 1.80 g (35%) gelbes Schaumharz **8c**, Erweichung im Bereich 54—74 °C. IR (CCl_4): 3 280, 3 230 (NH), 1 710, 1 680 cm^{-1} (C=O). UV-Vis (*n*-Hexan): λ_{max} (log ϵ) 396 (2.28), 255 nm (4.44). $^1\text{H-NMR}$ (Aceton- d_6): δ 0.79 [s, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$], 1.70 [s, $(\text{CH}_3)_2\text{C}$], 1.72 [s, $(\text{CH}_3)_2\text{C}$], 2.91 (s, CH_2), 7.3—7.9 (2 AA'BB'-Systeme, 2 4- ClC_6H_4), 9.10 (s, NH).

$\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{Cl}_2\text{N}_6\text{O}_2$ (519.47). Ber. C 57.80 H 6.21 N 16.18.
Gef. C 57.46 H 6.40 N 15.98.

Nach der Isolierung von **8c** wurde mit Ether eluiert und dadurch weitere 0.66 g **7c** isoliert; insgesamt 2.05 g (35%) **7c**. Bei Einsatz der doppelten Menge *Grignard*-Reagenz **3c** und inverser Reaktandenvereinigung konnte die Ausbeute an **7c** auf 63% gesteigert werden.

Benzoessäure-[1-(4-Chlorphenylazo)-1-methylethyl]-amid (**4d**),
2-(4-Chlorphenyl)-5,5-dimethyl-1-phenyl-1,2,4-triazolidin-3-on (**7d**)
und 2-(4-Chlorphenyl)-4-[1-(4-chlorphenylazo)-1-methylethyl]-aminocarbo-
nyl-5,5-dimethyl-1-phenyltriazolidin-3-on (**8d**)

Das aus einer *Grignard*-Lösung **3d** [bereitet aus 3.14 g (20 mmol) Brombenzen] und 4.47 g (20 mmol) **2** analog zum ersten Versuch erhaltene und vom Lösungsmittel befreite Reaktionsgemisch wurde durch SC an Kieselgel (230 g) mit *PE*/Ether (7:3) aufbereitet: Die Fraktionen 1—14 (à 7 ml) enthielten zwei Komponenten und mußten durch erneute SC getrennt werden (s. u.). Aus den Fraktionen 20—31 wurden gelbe Kristalle isoliert, die aus *PE* umkristallisiert wurden: 0.24 g (4%) **4d**, Schmp. 133—133.5 °C (Methanol). IR (KBr): 3 300 (NH), 1 630 cm^{-1} (C=O). UV-Vis (CH_2Cl_2): λ_{max} (log ϵ) 388 (2.40), 276 nm (4.15). $^1\text{H-NMR}$ (Aceton- d_6): δ 1.83 [s, $(\text{CH}_3)_2\text{C}$], 7.4—8.2 (m, 4- ClC_6H_4 und C_6H_5), 8.33 (s, NH).

$\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{ClN}_3\text{O}$ (301.77). Ber. C 63.68 H 5.34 N 13.92.
Gef. C 63.54 H 5.54 N 14.03.

Aus dem folgenden 700 ml Eluat wurden nach Abziehen des Lösungsmittels und A-Kohlefiltration (aus Methanol) des Rückstandes 0.64 g (11%) farblose Kristalle **7d** isoliert. Schmp. 159—160 °C (Methanol). IR (KBr): 3 180 (NH), 1 700 cm^{-1} (C=O). $^1\text{H-NMR}$ (CCl_4): δ 1.43 [s, $(\text{CH}_3)_2\text{C}$], 7.0—7.7 (m, 4- ClC_6H_4 und C_6H_5), 7.96 (s, NH).

$\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{ClN}_3\text{O}$ (301.77). Ber. C 63.68 H 5.34 N 13.92.
Gef. C 63.24 H 5.24 N 14.14.

Das Zweikomponentengemisch der Fraktionen 1—14 der ersten SC wurde durch erneute SC an Kieselgel (30 g) mit Benzen aufgetrennt: Die Frontfraktionen enthielten **2**, aus den nachfolgenden Fraktionen wurden 0.61 g (15%) gelbe Kristalle **8d** erhalten, Schmp. 123—125 °C (Methanol). IR (KBr): 3 330 (NH), 1 710, 1 685 cm⁻¹ (C=O). UV-Vis (*n*-Hexan): $\lambda_{\max}$ (log ϵ) 395 (2.24), 262 nm (4.57). ¹H-NMR (CCl₄): δ 1.62 [s, (CH₃)₂C], 1.76 [s, (CH₃)₂C], 7.0—7.9 (m, 2 4-ClC₆H₄ und C₆H₅), 9.37 (s, NH).

C₂₆H₂₆Cl₂N₆O₂ (525.43). Ber. C 59.43 H 4.99 N 15.99.
Gef. C 59.23 H 5.05 N 16.21.

Literatur

- ¹ Schantl J. G., Monatsh. Chem. **101**, 568 (1970).
- ² Schantl J. G., Hebeisen P., Minach L., Synthesis **1984**, 315.
- ³ Schantl J. G., Hebeisen P., Sci. Pharm. **51**, 379 (1983).
- ⁴ Richter R., Ulrich H., Synthesis and Preparative Applications of Isocyanates; in: The Chemistry of Cyanates and Their Thio Derivatives (Patai S., ed.), 2. Bd., S. 773. Chichester: J. Wiley. 1977.
- ⁵ Nützel K., Organo-Magnesium-Verbindungen, in Houben-Weyl: Methoden der organischen Chemie, Bd. 13/2 a. Stuttgart: G. Thieme. 1973.
a) S. 297, b) S. 393, c) S. 396, d) S. 519.
- ⁶ Gilman H., Pickens R. M., J. Amer. Chem. Soc. **47**, 2406 (1925).
- ⁷ Beyer H., Kröger C.-F., Zander M., Chem. Ber. **88**, 1233 (1955).
- ⁸ Colonna M., Risaliti A., Gazz. chim. ital. **86**, 698 (1956).
- ⁹ a) Risaliti A., Ann. Chim. (Rome) **87**, 120 (1957); b) Risaliti A., Bozzini S., ibid. **54**, 685 (1964); c) Risaliti A., Stener A., ibid. **57**, 3 (1967); d) ibid. **58**, 169 (1968).
- ¹⁰ a) Risaliti A., Bozzini S., Stener A., Tetrahedron **25**, 143 (1969); b) Bozzini S., Risaliti A., Stener A., Tetrahedron **26**, 3927 (1970).
- ¹¹ a) Bozzini S., Gratton S., Risaliti A., Stener A., Calligaris M., Nardin G., J. Chem. Soc., Perkin Trans. I **1977**, 1377; b) Bozzini S., Gratton S., Pellizer G., Risaliti A., Stener A., J. Chem. Soc., Perkin Trans. I **1979**, 869.
- ¹² Jochims J. C., Abu-Taka A., Chem. Ber. **109**, 154 (1976).
- ¹³ Gstach H., Schantl J. G., unveröffentlicht.
- ¹⁴ Holm T., Crossland I., Acta Chem. Scand. **B33**, 421 (1979).
- ¹⁵ Schildknecht H., Hatzmann G., Liebigs Ann. Chem. **724**, 226 (1969).
- ¹⁶ Anteunis M., Borremans F., Tadros W., Zaher A. H. A., Gliobrial S. S., J. Chem. Soc., Perkin Trans. I **1972**, 616.
- ¹⁷ Tsuge O., Kanemasa S., Bull. Chem. Soc. Japan **47**, 2676 (1974).
- ¹⁸ Pilgram K., Skiles R. D., Pollard G. E., J. Heterocycl. Chem. **13**, 1257 (1976).
- ¹⁹ Gadzhiev G. Yu., Dzhailov E. Yu., Samitov Yu. Yu., Nematollahi J., Zh. Org. Khim. **17**, 1784 (1981); Chem. Abstr. **95**, 203899j (1981).