

Arch. Pharm. (Weinheim) 320, 844–850 (1987)

## N-Acyl- und N-Aryl-N'-alkylidenharnstoffe als Vorstufen von Isocyanaten oder Acylisocyanaten

Harald G. Schweim\* und Sabine Jürgens

Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität, Bundesstr. 45, 2000 Hamburg 13

Eingegangen am 19. Dezember 1986

Es wurden Umsetzungsprodukte zwischen Iso- bzw. Acylisocyanaten und Ketiminen hergestellt und das Verhalten in Modellspaltungsreaktionen untersucht.

### N-Acyl- and N-Aryl-N'-alkylideneureas as Precursors of Isocyanates or Acylisocyanates

Derivates of isocyanates or acylisocyanates were prepared by reactions with ketimines. Fragmentation reactions of the products were examined.

Seit einiger Zeit beschäftigen wir uns mit Harnstoffderivaten, die in Modellspaltungsreaktionen wie Iso- bzw. Acylisocyanat reagieren können<sup>1)</sup>. Dabei konnten wir zeigen, daß die Spaltung von den Substituenten an N bzw. N' abhängig, und daß die Selektivität durch bestimmte Substitutionsmuster steuerbar ist<sup>2)</sup>. In Fortführung dieser Überlegungen haben wir uns jetzt Modellsubstanzen mit folgendem Bauschema zugewandt:

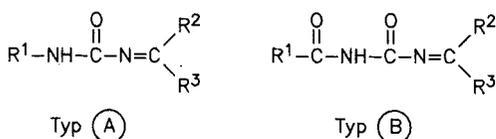


Bild 1: Verbindungstypen

Nach unseren bisherigen Erkenntnissen erwarteten wir vom Typ A Iso-, vom Typ B Acylisocyanatpräcursor-Eigenschaften.

Von den Typ A-Derivaten waren einige Diphenylmethylenharnstoffe beschrieben<sup>3a, b)</sup> und von einer russischen Arbeitsgruppe<sup>3a)</sup> der Aminolyse unterworfen worden mit dem Ergebnis einer Addition an die C=N-Doppelbindung. Wir haben diese Untersuchungen aufgegriffen und weitere Derivate (s. Tab. 1) hergestellt und untersucht, sowohl unter unseren Standardbedingungen<sup>1)</sup> mit Piperidin als auch nach der Originalvorschrift. Dabei fanden wir in keinem Fall Additionsprodukte, sondern ausschließlich nach saurer Aufarbeitung mit Wiederfindungsraten von 80–90 % neben Ausgangsprodukt und Ketimin nur Produkte des Isocyanatweges.

Auch ein Wechsel zu primärem Amin, z. B. Benzylamin, gab dasselbe Bild. Mit SH-Nucleophilen, z. B. Benzylmercaptan, tritt wie in früheren Versuchen keine Spaltung ein. Bei der „in situ“-IR-Spektroskopie<sup>2)</sup>, beim Erhitzen ohne Nucleophil erweisen sich die untersuchten Verbindungen als stabil.



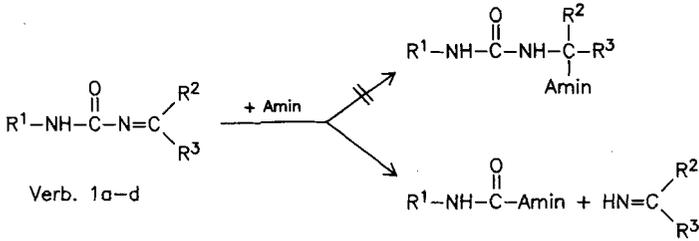


Bild 2: Verhalten der Ketimin-Isocyanat-Addukte

Tab. 2: Spaltung der Ketimin-Isocyanat-Addukte

Nr.	Nucleophil	Frakt.	Produkte	Ausbeute %	Isolierung
1a	Piperidin*	A	Ausgangsverb.	8	aus öl. Rückst.
		B	N-Phenyl-N'-N'-penta- methylen-harnstoff	100	aus Pe
		C	Diphenylketimin	92.8	wie A dest.
1a	Benzylamin*	A	Ausgangsverb.	keine	
		B	N-Phenyl-N'-benzyl- harnstoff	99.6	aus Pe
		C	Diphenylketimin	58.3	nach Einengen
1b	Piperidin*	A	Ausgangsverb.	40.8	sc (Cyclo/Ee: 5/2)
		B	N-4-Chlorphenyl-N'-N'- pentamethylen-harnstoff	95.2	
		C	Diphenylketimin	nicht best.	
1b	Benzylamin*	A	Ausgangsverb.	86	sc (Di/Ee: 5/2)
		B	N-4-Chlorphenyl-N'- benzyl-harnstoff	82.1	
		C	Diphenylketimin	nicht best.	
1c	Piperidin	A	Ausgangsverb.	keine	
		B	N-Phenyl-N'-N'-penta- methylen-harnstoff	99.8	aus Pe
		C	t-Butyl-phenylketimin	98.9	nach Einengen
1c	Benzylamin	A	Ausgangsverb.	keine	
		B	N-Phenyl-N'-benzyl- harnstoff	92.4	aus Pe
		C	t-Butyl-phenylketimin	90	nach Einengen
1d	Piperidin	A	Ausgangsverb.	keine	
		B	N-4-Chlorphenyl-N'-N'- pentamethylen-harnstoff	99.5	aus Pe
		C	t-Butyl-phenylketimin	72.6	nach Einengen
1d	Benzylamin	A	Ausgangsverb.	keine	
		B	N-4-Chlorphenyl-N'- benzyl-harnstoff	97.1	aus Pe
		C	t-Butyl-phenylketimin	69.8	nach Einengen

\* auch in der Kälte und nach Lit. 3a) keine anderen Produkte

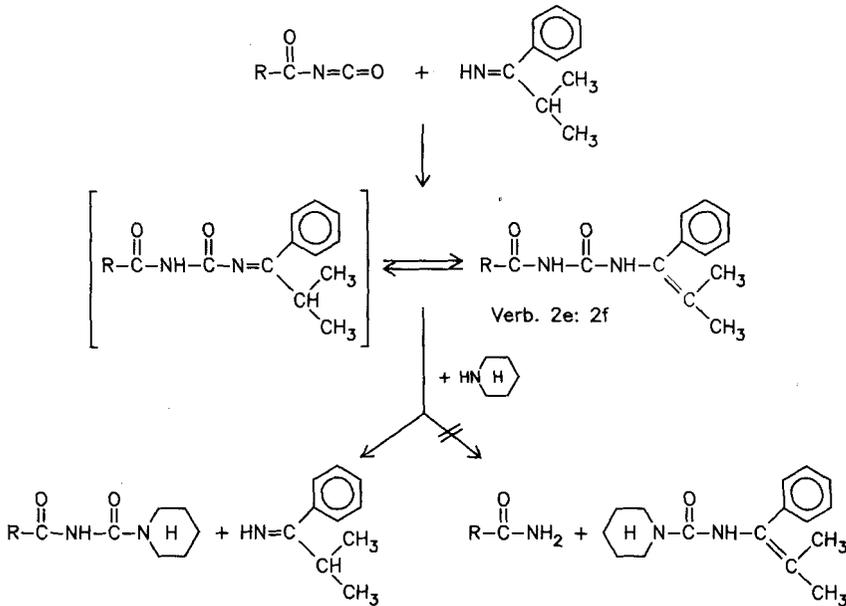
Die Ergebnisse der Spaltungsuntersuchungen sind Tab. 2 zu entnehmen.

Derivate des Typs B sind unseres Wissens bisher nicht beschrieben worden. Sie sind aus Ketiminen und Acylisocyanaten unter milden Bedingungen erhältlich und in reinem Zustand stabile, lagerfähige Substanzen, z. B. reagieren sie nicht mit Luftfeuchtigkeit.

In den Spaltungsuntersuchungen erwiesen sich sämtliche Derivate einerseits als thermisch stabil, andererseits gaben sie in guten Ausbeuten die Produkte des Acylisocyanatweges.

Bemerkenswert finden wir in dieser Reihe die Umsetzung von Isopropylphenylketimin, welches in der Iminoforn vorliegt<sup>4)</sup>, mit Acylisocyanaten. Die Primärprodukte lagern sich nach <sup>1</sup>H-NMR-Untersuchungen vollständig in die Enaminprodukte um, wie es für tautomeriefähige derartige Systeme zu erwarten ist<sup>5)</sup>.

In den Spaltungsuntersuchungen ergaben sie jedoch ausschließlich Produkte des Acylisocyanatweges, was eine Reaktion aus den Alkylidenharnstoff-Tautomeren nahelegt. Dies wird auch dadurch gestützt, daß Produkte einer denkbaren Enisocyanatspaltung nicht beobachtet werden.



**Bild 3:** Verhalten der Isopropylphenylketimin-Acylisocyanat-Addukte

Mit diesen Derivaten haben wir erstmals Derivate gefunden, die bei guter Lagerungsstabilität das von uns gewünschte selektive Spaltungsverhalten zeigen. Gleichzeitig sind sie thermisch stabil und die ersten spaltbaren Verbindungen ohne N-Arylsubstituenten. Andererseits unterscheiden sie sich in ihrer Reaktivität erheblich von Systemen mit formal vergleichbaren C=N-Doppelbindungssystemen<sup>6)</sup>.

Die hergestellten Verbindungen sind Tab. 3, ihr Spaltungsverhalten ist Tab. 4 zu entnehmen.

Tab. 3: Ketimin-Acylisocyanataddukte



Nr.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Schmp. (umkrist.)	Ausb. %	Summenformel (Molmasse)	C	H	N	Ber./Gef.	Cl	IR cm <sup>-1</sup>	<sup>1</sup> H-NMR δ ppm
2a	Ph	Ph	Ph	110 (zers.) (Eth)	96.3	C <sub>21</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> 328.4	76.8 76.9	4.9 4.9	8.5 8.5			3240 1720 1670	7.6–8.1 (s; 15H arom.) 10.9 (s; 1H NH)
2b	4-Cl-Ph	Ph	Ph	143–145 (Eth)	92	C <sub>21</sub> H <sub>15</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> 362.8	69.5 69.6	4.2 4.4	7.7 7.6		9.8 10.0	3300 1715 1660	7.4–8.0 (m; 14H arom.) 11.1 (s; 1H NH)
2c	Ph	Ph	t-But	149–152 (Eth)	51.6	C <sub>19</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> 308.4	74.0 73.8	6.5 6.5	9.1 9.1			3330 1710 1670	1.2 (s; 9H t-But) 7.1–7.9 (s; 10H arom.) 10.6 (s; 1H NH)
2d	4-Cl-Ph	Ph	t-But	235–239 (Ee)	42.0	C <sub>19</sub> H <sub>19</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>2</sub> 342.8			8.2 8.4	10.3 10.3		3390 1700 1680	1.2 (s; 9H t-But) 7.1–7.9 (m; 9H arom.) 10.7 (s; 1H NH)
2e	Ph	Ph	i-Prop	189–193 (Eth)	67.4	C <sub>18</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> 294.4	73.4 73.2	6.2 6.2	9.5 9.4			3380 3180 1760 1680 1630	1.2 (s; 6H 2CH <sub>3</sub> )* 7.1–7.4 (s; 10H arom.) 9.35 (s; 2H NH)*
2f	4-Cl-Ph	Ph	i-Prop	160–162 (Eth)	88.5	C <sub>18</sub> H <sub>17</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>2</sub> 328.8	65.8 65.7	5.5 5.3	8.5 8.5	10.8 10.8		3250 3170 1710 1670 1650	1.85 (s; 3H CH <sub>3</sub> )** 1.9 (s; 3H CH <sub>3</sub> ) 7.2–7.3 (m; 5H arom.) 7.4 und 7.8 (AA'BB', 4H p-sub. arom.) 9.35 (s; 1H NH) 9.95 (s; 1H NH)

\* im 60 MHz nicht aufgelöst; \*\* 270 MHz in CDCl<sub>3</sub>

Tab. 4: Spaltung der Ketimin-Acylisocyanat-Addukte

Nr.	Nucleophil	Frakt.*	Produkte	Ausbeute %**	Isolierung
2a	Piperidin	A	N-Benzoyl-N'N'-penta-methylen-harnstoff	96.7	aus Pe
		B	Diphenylketimin	57.3	nach Einengen
2a	Benzylamin	A	N-Benzoyl-N'-benzyl-harnstoff	85.7	aus Pe
		B	Diphenylketimin	58.7	nach Einengen
2b	Piperidin	A	N-4-Chlorbenzoyl-N'N'-pentamethylen-harnstoff	92.7	aus Eth
		B	Diphenylketimin	60.6	nach Einengen
2b	Benzylamin	A	N-4-Chlorbenzoyl-N'-benzyl-harnstoff	81.4	aus Eth
		B	Diphenylketimin	54.2	nach Einengen
2c	Piperidin	A	N-Benzoyl-N'N'-penta-methylen-harnstoff	95.8	aus Pe
		B	t-Butyl-phenylketimin	18.2	nach Einengen
2d	Piperidin	A	N-4-Chlorbenzoyl-N'N'-pentamethylen-harnstoff	99.9	aus Pe
		B	t-Butyl-phenylketimin	43	nach Einengen
2e	Piperidin	A	N-Benzoyl-N'N'-penta-methylen-harnstoff	81.7	sc (Cyclo/Ee : 5/2)
		B	Isopropyl-phenylketimin	56.8	
2f	Piperidin	A	N-4-Chlorbenzoyl-N'N'-pentamethylen-harnstoff	87	sc (Di/Ee : 5/2)
		B	Isopropyl-phenylketimin	65.5	

\* keine Ausgangsverb. rückgewinnbar; \*\* geringe Ketiminwerte durch Aufarbeitung.

## Experimenteller Teil

Schmp.: Linströmapparatur, uncorr. – IR-Spektren: Philipps SP 3-200 (KBr). – <sup>1</sup>H-NMR: Varian EM 360 (60 MHz, TMS-Standard), DMSO-d<sub>6</sub> und Bruker WM 270 (270 MHz). – CHN-Analytik: Carlo-Erba 1106. – Chlor: Schönigerbestimmung. – SC-Trennungen wie<sup>1)</sup>. – „in situ“-IR<sup>2)</sup>: Darstellung der Acylisocyanate nach<sup>7)</sup>, die der Ketimine nach<sup>8)</sup>.

### Allgemeine Darstellungsmethode der Addukte

Zu genau gewogenen äquimolaren Mengen der entspr. Iso- bzw. Acylisocyanate in absol. Ether (je 10 mMol 15 ml) werden die in der gleichen Menge absol. Ether gelösten, genau gewogenen äquivalenten Mengen Ketimin bei Raumtemp., bei reaktiven Acylisocyanaten unter Eiskühlung, unter Rühren und Feuchtigkeitsschluß getropft. Über- oder Unterschuß einer Komponente führt zu Zersetzungen. Die beim Eindunsten des Ethers unter Raumtemp. ausfallenden Kristalle werden umkristallisiert oder sc gereinigt.

Die Spaltungsuntersuchungen wurden unter „Standardbedingungen“<sup>(1)</sup> mit Piperidin, Benzylamin und Benzylmercaptan vorgenommen. Die Ausbeuten beziehen sich auf die nach Abzug des nicht gespaltenen Anteils maximal mögliche Umsetzung als 100 %-Wert.

Anmerkung zu den Tabellen:

IR = angegeben sind NH und Amid Banden; Et = absol. Ester; Pe = absol. Petrolether; Ee = Essigsäureethylester; Di = Dichlormethan; Cyclo = Cyclohexan; t-But = tert. Butyl-Rest; i-Prop = Isopropyliden-Rest.

#### Literatur

- 1 H. G. Schweim, Arch. Pharm. (Weinheim) 319, 814 (1986).
- 2 H. G. Schweim, Arch. Pharm. (Weinheim) 320, 430 (1987).
- 3a B. S. Drach, J. Y. Dolgushina, A. D. Sinita und A. V. Kirisanov, Zh. Obshch. Khim. 42, 1240 (1972); C. A. 77, 100361b (1972).
- 3b P. Grammaticakis, Bull. Soc. Chim. France 1947, 664.
- 4 T. Kibbel, Dissertation Hamburg 1986.
- 5 H. Poisel, Chem. Ber. 110, 948 (1977).
- 6 I. Malassa, Dissertation Hamburg 1985.
- 7 A. J. Speziale und L. R. Smith, J. Org. Chem. 27, 3742 (1962).
- 8 M. Kilner und J. N. Pinkney, J. Chem. Soc. A, 1971, 2891.

[PH 296]

---

Arch. Pharm. (Weinheim) 320, 850–853 (1987)

## Studies with Heterocyclic Hydrazidic Halides: New Pyrazolo[5,1-c]-1,2,4-triazoles and Pyrazolo[5,1-c][1,2,4]triazines

Said A. S. Ghozlan\*, Ebtisam A. A. Hafez, and Afaf A. A. El-Bannany

Department of Chemistry, Faculty of Science, Cairo\* and Helwan Universities, Giza, A. R. Egypt  
Eingegangen am 8. Januar 1986

---

Syntheses of the title compounds using the hydrazone **3** as starting material are reported.

### Untersuchungen mit Heterocyclischen Hydrazidhalogeniden: Neue Pyrazolo[5,1-c]-1,2,4-triazole und Pyrazolo[5,1-c][1,2,4]triazine

Synthesen der Titelverbindungen aus dem Hydrazone **3** werden beschrieben.

---

Interest in condensed pyrazoles has been recently revived<sup>1)</sup>. The considerable biological activities of these compounds are most likely beyond this interest<sup>2)</sup>. In previous work we have reported several new approaches for the synthesis of fused pyrazoles utilizing readily obtainable functionally substituted pyrazo-

0365-6233/87/0909-850 \$ 02.50/0