

R. Sunderdiek und G. Zinner

Über die Reaktion von Benzonitriloxid mit 1,4-disubstituierten Urazolen

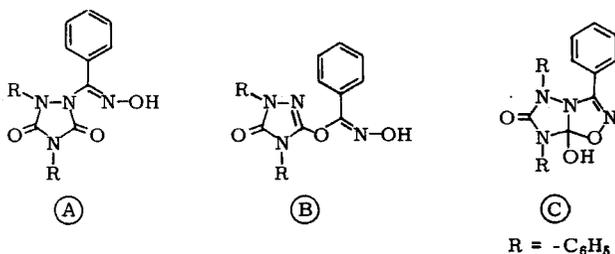
Aus dem Institut für Pharmazeutische Chemie der Technischen Universität Braunschweig
(Eingegangen am 20. September 1973)

Während man aus 1,4-disubstituierten Urazolen und Phenylisocyanat die N^2 -acylierten Produkte 10 erhält, können die entsprechenden 3-Phenylcarbamoyl-oxy-Derivate 7 bei der Umsetzung der Urazole mit Benzonitriloxid gefaßt werden.

The Reaction of Benzonitrile Oxide with 1,4-Disubstituted 1,2,4-Triazolidine-3,5-diones (Urazoles)

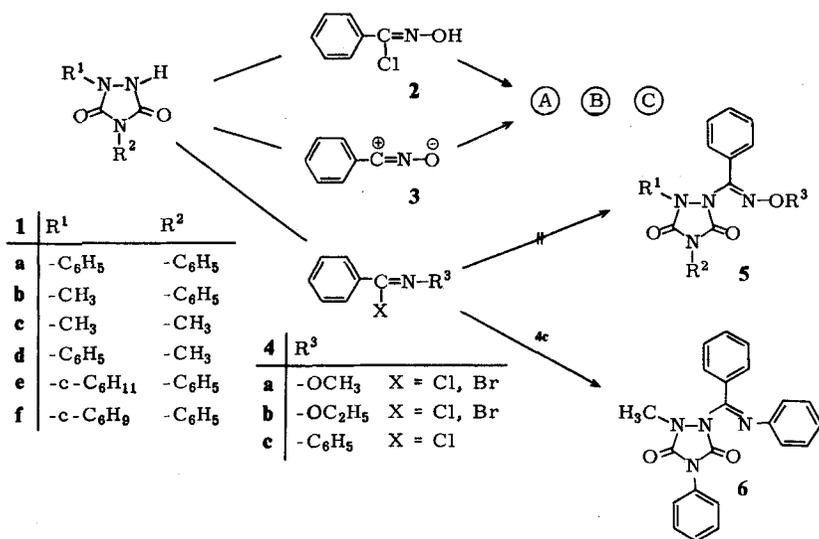
1,4-Disubstituted 1,2,4-triazolidine-3,5-diones react with phenyl isocyanate to the N^2 -acylated products 10, whereas the same reaction with the isomeric benzonitrile oxide yields the 3-phenylcarbamoyloxy-compounds 7.

Vor einiger Zeit wurde in unserem Arbeitskreis von Gebhardt¹⁾ in glatter Reaktion und guter Ausbeute aus 1,4-Diphenylurazol (1a) mit aus Benzhydroximsäurechlorid (2) und Triäthylamin in situ bereitetem Benzonitriloxid (3) eine Substanz vom Schmp. 164–165° mit der Zusammensetzung eines 1 : 1 Adduktes erhalten, deren IR-Spektrum nicht mit den Produkten der Strukturen A (durch Addition der NH-Gruppe), B (durch Addition der tautomeren OH-Gruppe) und der theoretisch formulierbaren Struktur C (durch 1,3-dipolare Cycloaddition an die $C=N$ -Bindung der tautomeren Laktimform) in Einklang steht. Daß die Reaktion nicht auf einer Acylierung durch das eingesetzte Benzhydroximsäurechlorid beruht, die zu A oder B hätte führen müssen, geht daraus hervor, daß die gleiche Substanz auch bei Einsatz einer frisch bereiteten Lösung von Benzonitriloxid in Äther erhalten wurde.



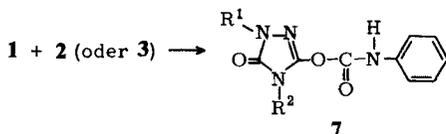
Die Ausdehnung der Reaktion auf andere 1,4-disubstituierte Urazole 1b–f lieferte entsprechende Produkte in ähnlich guten Ausbeuten mit fast gleichen IR-spektralen Charakteristika; dagegen konnte bei Einsatz von z.B. 4-Phenylurazol nur das Ausgangsprodukt und das Dimere des Nitriloxids isoliert werden.

1 U. Gebhardt und G. Zinner, unveröffentlicht.



Versuche, die Urazole 1a–e mit Imidichloriden 4 zu Verbindungen der Struktur 5 umzusetzen, blieben erfolglos. Allein die Acylierung von 1b mit 4c ergab das Amidin 6, dessen IR-Spektrum den Schluß zuläßt, daß das typische Bild trisubstituierter Urazole auch in der Form A erhalten sein müßte, was aber nicht der Fall ist.

Bisher ist in der Literatur nur ein Beispiel für eine Reaktion von Benzonitriloxid mit Säureamiden beschrieben worden. Morrocchi²⁾ hat dabei unter Katalyse mit Bortrifluorid-Ätherat die Spaltung des intermediär formulierbaren Cycloadduktes zum Ausgangspunkt und dem zu Benzonitriloxid isomeren Phenylisocyanat beobachtet, welches er als Diphenylharnstoff auch quantitativ fassen konnte. Ein ähnlicher Verlauf ist bei den Urazolen als cyclischen Säureamiden auch denkbar, nur wird das Isocyanat hierbei nicht frei, sondern bleibt an der 3-ständigen OH-Gruppe der tautomeren Laktimform als Urethan gebunden, wobei sich die Struktur 7 ergibt.



Die IR-Spektren der Verbindungen 7a–f lassen sich zwanglos in dieser Richtung interpretieren, wobei die kurzwellige Lage des „Urethan“-Carbonyls bei 1780–1800 cm⁻¹

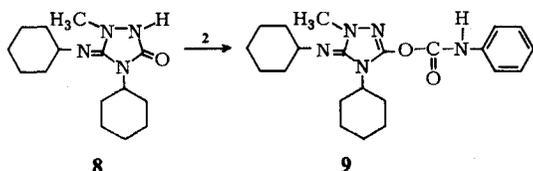
2 S. Morrocchi, A. Ricca und A. Zanarotti, *Chim.Ind. (Milano)* 50, 352 (1968), cit. nach C.A. 69, 76862 (1968).

wohl durch die Funktion einer acylierten Laktimform bedingt und als solche nicht ungewöhnlich ist.

Die Substanzen 7a–f spalten beim Erhitzen auf 30° über den Schmp. hinaus Phenylisocyanat ab, welches zum Beispiel als gemischter Harnstoff mit Cyclohexylamin und durch Farbreaktion mit Fe^{3+} -Ionen des mit substituierten Hydroxylaminen erhaltenen Hydroxyharnstoffs charakterisiert werden konnte.

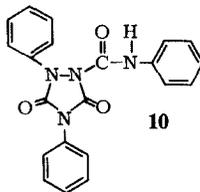
Die Massenspektren zeigen bei höheren Temperaturen einen relativ geringen Massenpeak, dafür aber eindeutig ein Ion m/e 119, das dem Phenylisocyanat entspricht. Das bei Fragmentierungen von aromatischen Ald- oder Ketoximen, sowie Amidoximen fast immer auftretende Benzoyl-Ion m/e 105 konnte an Hand der Nichtbeobachtbarkeit des charakteristischen Zerfalls zu m/e 77 und des damit verbundenen m^* 56,5 nicht gefunden werden.

Das IR-Spektrum des Benzonitriladduktes eines 1,4-disubstituierten Iminourazols 8 zeigt den beschriebenen Weg in hervorragender Weise: Zuordnungsfehler für verschiedene Säureamidcarbonyl-Valenzschwingungen sind hier ausgeschlossen. Das IR-Spektrum von 9 zeigt wieder das „Urethan“-Carbonyl bei 1790 cm^{-1} , zusätzlich die $(\text{C}=\text{N})$ -Valenzschwingung der exocyclischen $(\text{C}=\text{N})$ -Doppelbindung bei 1660 cm^{-1} .



Das Urazol 1f ergibt auch bei Einsatz von 2 Mol Benzonitriloxid nur das 1 : 1 Addukt 7f, wobei das IR-Spektrum zeigt, daß hierbei die $(\text{C}=\text{C})$ -Doppelbindung der Cyclohexenyl-Komponente nicht als Dipolarophil wirksam ist*).

Die direkte Acylierung von 1a mit Phenylisocyanat führt unter Acylierung der NH-Gruppe zum N^2 -Phenylcarbamoyl-Derivat 10. Die isomere Verbindung 7a ließ sich auf diesem Wege nicht erhalten.



3 G. Zinner und H. Günther, Chem.Ber. 98, 1353 (1965).

*) Cyclohexen selbst läßt sich mit Benzonitriloxid entsprechend umsetzen³⁾.

*) Die Massenspektren wurden im Institut für molekularbiologische Forschung, Stöckheim aufgenommen.

Tabelle 1: 1,4-Disubstituierte 3-(Phenylcarbamoyl-oxy)- Δ^2 -1,2,4-triazolin-5-one 7a-f

	3-(phenylcarbamoyl-oxy)- Δ^2 -1,2,4-triazolin-5-on	Ausb. %	Schmp.	Summenformel (Mol.-Masse)	Analyse C	H	N	IR (KBr) (cm ⁻¹)
7a	1,4-Diphenyl-	80	164–165° (Athanol)	C ₂₁ H ₁₆ N ₄ O ₃ (372,4)	Ber.: 67,73 Gef.: 67,61	4,33 4,57	15,05 15,21	1720 1790 (C=O)
7b	1-Methyl-4-phenyl-	81	148–150° (Athanol)	C ₁₆ H ₁₄ N ₄ O ₃ (310,3)	Ber.: 61,93 Gef.: 61,42	4,55 4,64	18,05 18,12	1680 1800 (C=O)
7c	1,4-Dimethyl-	82	172–174° (Petroläther/ Essigester)	C ₁₁ H ₁₂ N ₄ O ₃ (248,2)	Ber.: 53,22 Gef.: 53,06	4,87 4,92	22,57 22,63	1700 1800 (C=O)
7d	4-Methyl-1-phenyl-	53	165–167° (Petroläther/ CHCl ₃)	C ₁₆ H ₁₄ N ₄ O ₃ (310,3)	Ber.: 61,93 Gef.: 61,67	4,55 4,47	18,05 18,14	1680 1800 (C=O)
7e	1-Cyclohexyl-4-phenyl-	77	189–190° (Athanol/ Wasser)	C ₂₁ H ₂₂ N ₄ O ₃ (378,4)	Ber.: 66,65 Gef.: 66,99	5,86 6,10	14,80 14,79	1660 1800 (C=O)
7f	1-(2'-Cyclohexenyl)-4-phenyl-	73	147–149° (Athanol/ Wasser)	C ₂₁ H ₂₀ N ₄ O ₃ (376,4)	Ber.: 67,01 Gef.: 67,35	5,36 5,28	14,88 14,94	1670 1800 (C=O)

Beschreibung der Versuche

Schmp.: Linström-Block, unkorrigiert. IR-Spektren: Hilger und Watts Modell H 1200. Massenspektren: MS 9 der Fa. AEI bei einer Ionisierungsenergie von 70 eV*).

Allgemeine Darstellung der 3-(Phenylcarbamoyl-oxy)- Δ^2 -1,2,4-triazolin-5-one 7a-f (Tab.)

10 mMol des betreffenden Urazols 1 werden mit 1,01 g (10 mMol) Triäthylamin in 50 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran gelöst und unter Rühren und Kühlen auf 0° eine Lösung von 1,55 g (10 mMol) Benzhydroximsäurechlorid in 10 ml THF während 1/2 Std. zugetropft. Der Ansatz wird noch 1 Std. bei Raumtemperatur nachgerührt und über Nacht kühl stehen gelassen. Danach wird das ausgefallene Triäthylammoniumchlorid abgesaugt und das nach Verdunsten von THF resultierende Öl mit wenig des angegebenen Lösungsmittels zur Kristallisation gebracht.

1-Methyl-4-phenyl-2-(N-phenyl-benzimidoyl)-urazol (6)

1,91 g (10 mMol) 1b werden mit 1,01 g (10 mMol) Triäthylamin und 2,15 g (10 mMol) Benzimidochlorid (4c) in 50 ml wasserfreiem THF 3 Std. lang zum Rückfluß erhitzt. Nach Erkalten wird vom Triäthylammoniumchlorid abgesaugt und das nach Verdunsten des Lösungsmittels resultierende Öl in wenig Äthanol zur Kristallisation gebracht. Aus Äthanol/Wasser farblose Kristalle vom Schmp. 111–112°. Ausbeute 2,50 g (68 %). IR (KBr): CO 1720, 1780 cm⁻¹, CN 1640 cm⁻¹.

C₂₂H₁₈N₄O₂ (370,4) Ber.: C 71,34, H 4,90, N 15,13; Gef.: C 71,80, H 5,01, N 15,03.

4-Cyclohexyl-5-cyclohexylimino-1-methyl-3-(phenylcarbamoyl-oxy)- Δ^2 -1,2,4-triazolin (9)

Aus 3,00 g (10,8 mMol) 1-Methyl-4-cyclohexyl-5-cyclohexylimino-urazol (8), 1,09 g (10,8 mMol) Triäthylamin und 1,67 g (10,8 mMol) Benzhydroximsäurechlorid analog der Allgmeinvorschrift für 7. Als Lösungsmittel wurde ein Gemisch von gleichen Teilen THF und Methylenchlorid verwendet und das im letzteren gut lösliche Triäthylammoniumchlorid anschließend mit Wasser ausgeschüttelt. Farblose Kristalle vom Schmp. 133–135° (Petroläther/Äthanol). Ausbeute 3,00 g (70 %). IR (KBr): CO 1800, CN 1660 cm⁻¹.

C₂₂H₃₁N₅O₂ (397,5) Ber.: C 66,47, H 7,86, N 17,62; Gef.: C 66,53, H 7,68, N 17,63.

1,4-Diphenyl-2-phenylcarbamoyl-urazol (10)

1,25 g (5 mMol) 1,4-Diphenylurazol (1a) werden mit 0,60 g (5 mMol) Phenylisocyanat 3 Std. lang in 30 ml wasserfreiem Benzol zum Rückfluß erhitzt. Das nach Entfernen des Benzols zurückbleibende Öl wird mit wenig Äthanol zur Kristallisation gebracht. Farblose Kristalle vom Schmp. 170–172°. Ausbeute 1,40 g (75 %). IR (KBr): CO 1720, 1740, 1790 cm⁻¹.

C₂₁H₁₆N₄O₃ (372,4) Ber.: C 67,73, H 4,33, N 15,05; Gef.: C 67,81, H 4,53, N 15,01.