

ist dann möglich, wenn durch chemische Modifikationen des Trizyklus dessen biologische Reaktivität verändert wird. Diese Überlegungen lagen der Konzeption für die Synthese neuer Trizyklen zugrunde, die wir inzwischen in der Reihe basisch substituierter Dibenzochinuclidine realisiert haben.¹²⁾

12 H. Fenner, I. Renner und A. Rusch, Arch. Pharm. (Weinheim) im Druck

Anschrift: Prof. Dr. H. Fenner, Königin-Luise-Str. 2-4, 1 Berlin 33.

[Ph 95 3]

Arch. Pharm. (Weinheim) 311, 1050-1055 (1978)

Gerwalt Zinner, Michael Neitzel und Ingo Holdt

Reaktion von Cyansäureestern mit Carbonsäurehydraziden¹⁾

Aus dem Institut für Pharmazeutische Chemie der Technischen Universität Braunschweig
(Eingegangen am 6. Februar 1978)

Bei der Reaktion von Trichlor- und Trifluoräthylcyanat mit Carbonsäurehydraziden wurden in allen 12 untersuchten Fällen die Additionsprodukte, nämlich *N'*-Carbimidoylcarbonsäurehydrazide **3** isoliert, die bei höherer Temperatur unter Alkohol-Abspaltung zu 2-Amino-1,3,4-oxadiazolen **5** cyclisieren.

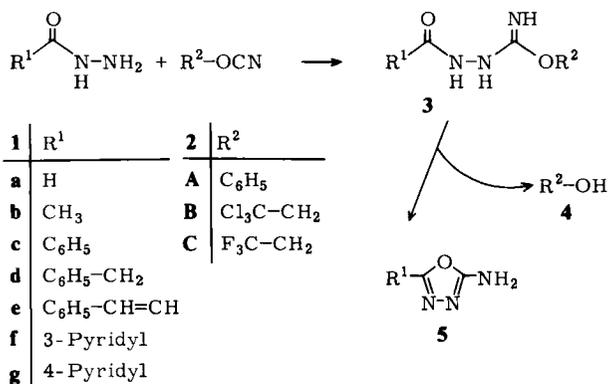
Reaction of Cyanates with Carboxylic Hydrazides

Addition of carboxylic hydrazides to trichloroethyl or trifluoroethyl cyanate leads to the *N'*-carbimidoyl derivatives **3** in good yields. At higher temperatures 2-amino-1,3,4-oxadiazoles are formed by removal of the parent trihalogenoethanols.

Vor längerer Zeit haben Grigat und Pütter²⁾ bei der Einwirkung von Arylcyanaten ($2 : R^2 = \text{Aryl}$) auf Carbonsäurehydrazide **1** (und zwar **1a, b, c, g**) nicht die Additionsprodukte **3**, also *N'*-Carbimidoylcarbonsäurehydrazide, gewinnen können, sondern nur die unter Abspaltung der betreffenden Phenole ($4 : R^2 = \text{Aryl}$) entstehen-

-
- 1 Über Umsetzungen von Cyansäureestern mit Kohlensäureesterhydraziden siehe: G. Zinner, I. Holdt und G. Nebel, Arch. Pharm. (Weinheim) 307, 889 (1974).
 - 2 E. Grigat und R. Pütter, Chem. Ber. 97, 3560 (1964).

den 2-Amino-1,3,4-oxadiazole **5** erhalten. Sie bemerkten in einer Fußnote, daß die Umsetzungen mit *Alkyl*cyanaten wie 2,2,2-Trichloräthylcyanat „prinzipiell den gleichen Verlauf nehmen“.



Im Gegensatz zu dieser Bemerkung erhielten wir aus den Hydraziden **1b–g** (**1a** wurde nicht eingesetzt) mit sowohl 2,2,2-Trichlor- als auch 2,2,2-Trifluoräthylcyanat (**2B**, **2C**) alle 12 Derivate des gesuchten Verbindungstyps **3** in befriedigenden bis sehr guten Ausbeuten (s. Tab. 1). Die starke Reaktionswärme wurde im Eisbad abgefangen, um höhere Temperaturen zu vermeiden, bei denen unter Cyclisierung zu **5** (**b–g**) der betreffende Alkohol **4B**, **4C** abgespalten wird. Dieser Vorgang erfolgt auch bei der Schmelzpunktsbestimmung, bei der also mit Ausnahme von **3bB** und **3bC** die Schmelzpunkte der Cyclen **5** beobachtet werden; **3bB** und **3bC** schmelzen 50 bzw. 35° tiefer, zeigen aber nach Wiedererstarren auch den höheren Schmelzpunkt von **5b** bzw. **5c**. Verständlicherweise zeigen die Massenspektren einen ausgeprägten Peak von $[M^+ - R^2OH]$. Als *Basispeaks* erscheinen im Falle aromatischer Carbonsäurereste die Acyl-Kationen $R-CO^+$, das Cinnamoyl-Kation $Ph-CH=CH-CO^+$ wird weiter fragmentiert zu $Ph-CH=CH^+$ und Ph^+ ; die Phenyllessigsäure-Derivate **3d** zeigen erwartungsgemäß das Benzyl/Tropylium-Kation (m/e 91) als Basispeak. Bei der Erprobung verschiedener Lösungsmittel zur Reaktionsdurchführung und zum Umkristallisieren erwies sich als vorteilhaft die Anwendung eines Lösungssystems, in dem das Säurehydrazid löslich ist, das Additionsprodukt jedoch ausfällt und damit der Abspaltung von **4** weniger unterworfen ist als in gelöster Form. Einige Produkte fielen dabei in analytischer Reinheit an. Mußte umkristallisiert werden, so war auf Vermeidung höherer Temperatur zu achten, jedoch konnten **3dC**, **3fB** und **3fC** auch nach Umkristallisieren aus Äthanol in Gesamtausbeuten von 54, 62 und 53 % erhalten werden. Da Cyansäureester *nur unter saurer Katalyse* mit Wasser reagieren^{?)}, konnten geeignete Säurehydrazide wie **1c**, **1f** und **1g** auch in wäßriger Lösung zur Reaktion gebracht werden.

Tab. 1: Ausbeuten und Schmelzpunkte

3	System ⁺)	Ausb. (%)	Schmp. ^{o++)}	+++)
bB	1) Er 2) Er/El	83	134–135 (A/MI)	b)
bC	1) Er 2) Er/El	84	150–151 (MI/D)	b)
cB	1) MI 2) MI	36	220–221 (D)	c)
cC	1) W 2) El		225–229	c)
	1) MI 2) MI	62	213–215 (D)	c)
dB	1) Er/El 2) Er	84	158	d)
dC	1) Er/El 2) Er	54	158–159 (El)	d)
eB	1) Er/El 2) Er	77	247	e)
eC	1) Er/El 2) Er	80	247	e)
fB	1) W 2) El	62	236 (El)	f)
fC	1) W 2) El	53	238 (El)	f)
gB	1) W 2) El	85	259	g)
gC	1) W 2) El	60	259	g)
	1) B 2) I/B	31	254–255 (MI/D)	g)

⁺) Lösungsmittel 1) für das Hydrazid, 2) für das Cyanat;

⁺⁺⁾ umkristallisiert aus: A = Aceton, B = Benzol, D = Dichlormethan, El = Äthanol, Er = Äther, I = Isopropanol, MI = Methanol, W = Wasser. ⁺⁺⁺⁾ Schmp.^o f. korrespondierendes 5: b) 185 (Lit. 183³⁾, 186,5⁴⁾); c) 238 (Lit. 238⁴⁾, 243–245⁵⁾); d) 157–158 (Lit.⁴⁾ 158,5); e) 247 (El; C₁₀H₉N₃O (187,2) Ber. (Gef.) C 64,2 (64,2) H 4,85 (4,84) N 22,5 (22,4)) (Lit.⁶⁾ 255–256); f) 242 (MI; C₇H₆N₄O (162,1) Ber. (Gef.) C 51,9 (52,0) H 3,73 (3,64) N 34,6 (35,0)) (Lit.⁵⁾ 231–233); g) Lit. 262²⁾, 252–253⁵⁾).

Bei der Anwendung von *Cyansäurephenylester* erhielten wir unter gleichartigen Bedingungen und sogar bei Erniedrigung der Umsetzungstemperatur auf -20° bis -25° den Angaben von *Grigat* und *Pütter*²⁾ entsprechend in allen von uns untersuchten Fällen die unter Abspaltung von Phenol (**4**: R² = C₆H₅) entstandenen Cyclen **5**. Die so stark bevorzugte Abspaltung des Phenols gegenüber den Trihalogenäthanolen erklären wir mit der Resonanzstabilisierung des sich aus dem (nicht faßbaren) Additionsprodukten **3A** lösenden Phenolat-Ions. Tatsächlich besitzt Phenol auch eine um etwa das Zweihundertfache größere Acidität als Trichloräthanol (pK_a-Differenz = 2,25) und Trifluoräthanol (pK_a-Differenz = 2,38).

Mit N'-substituierten Säurehydraziden wurden offenkettige Additionsprodukte an Cyansäureester nicht erhalten.⁸⁾

3 R. Stollé und K. Fahrenbach, J. Prakt. Chem. 122, 311 (1928).

4 H. Gehlen, Justus Liebigs Ann. Chem. 563, 185 (1949).

5 H.L. Yale und K. Losee, J. Med. Chem. 9, 478 (1966).

6 H. Gehlen und K. Möckel, Justus Liebigs Ann. Chem. 651, 133 (1962).

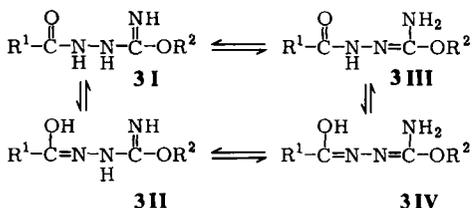
7 E. Grigat und R. Pütter, Chem. Ber. 97, 3018 (1964).

8 M. Neitzel und G. Zinner, in Vorbereitung.

9 H.T. Hayes und L. Hunter, J. Chem. Soc. 1940, 326; C.G. Macarovici, Rev. Roum. Chim. 12, 151 (1967).

Als auffälliges Merkmal war in den IR-Spektren (KBr) von **3** eine ausnahmslos kurzwellige Verschiebung der Carbonylschwingung (Amid I) gegenüber der der zugehörigen Hydrazide **1** zu beobachten; für **3bC** erreicht diese mit einer Verlagerung von 1660 cm^{-1} (**1b**) nach 1700 cm^{-1} 40 Wellenzahlen, bei **3cC** und **3eC** 30 Wellenzahlen.

Unter den vier denkbaren tautomeren Formen für **3** geben wir **3 I** und **3 III** den Vorzug.



Als Ursache für die Frequenzerhöhung der Carbonylschwingung vermuten wir in **3 I** eine konkurrierende Wirkung der neu eingebrachten (C=N)-Gruppe, die die Mesomerie der Carbonamidgruppe erschwert. Zusätzlich kann eine Einflußnahme des Alkylcarbimidoylsubstituenten auf die in Säurehydraziden⁹⁾ bestehenden intermolekularen Wasserstoffbrücken in Betracht gezogen werden. Die Präsenz der (C=N)-Gruppe vermindert die Stabilität der in **1** allein zum Sauerstoff gerichteten Wasserstoffbrücke, da jetzt eine zusätzliche Möglichkeit der Brückenbildung zum Imido-Stickstoff besteht. Die in den Hydraziden **1** bestehende Lockerung der (C=O)-Bindung durch die Assoziatbildung wird gestört, was in einer kurzwelligen Verlagerung der Absorption resultiert.

Durch das Auftreten von mindestens drei, in der Regel vier Banden im Bereich zwischen $1700\text{--}1550\text{ cm}^{-1}$ wird ein Tautomerengleichgewicht wahrscheinlich gemacht.

Wir danken dem Institut für Organische Chemie (Prof. Dr. H. Wolf) der TU Braunschweig für die Anfertigung der ¹H-NMR-Spektren und der Gesellschaft für Biotechnologische Forschung (Dr. L. Grotjahn) für die Anfertigung der Massenspektren. Die Elementaranalysen (C, H, Cl, F, N) wurden in der Analytischen Abteilung unseres Instituts ausgeführt.

Experimenteller Teil

Ausbeuten und Schmelzpunkte in Tabelle 1.

2B = 2,2,2-Trichloräthylcyanat, **2C** = 2,2,2-Trifluoräthylcyanat, [*H*] bedeutet aus der Dissertation Ingo Holdt, Braunschweig 1971; alle anderen Angaben: Dissertation Michael Neitzel, Braunschweig (in Vorbereitung). Aus den Massenspektren werden nur Molekül- und Basis-Ion-Peak angegeben.

1. *N'-(2,2,2-Trichloräthylcarbimidoyl)essigsäurehydrazid (3bB)*

Unter Rühren ließ man 50 mmol **2B** (30 ml Äther) bei etwa 0° in 50 mmol Essigsäurehydrazid (10 ml Äthanol und 20 ml Äther) eintropfen; nach 30 Min. wurde abgesaugt [H]. C₅H₈Cl₃N₃O₂ (248,5) Ber. C 24,2 H 3,25 N 16,9 Gef. C 24,1 H 3,25 N 17,1.

2. *N'-(2,2,2-Trifluoräthylcarbimidoyl)essigsäurehydrazid (3bC)*

Wie unter 1. aus **2C** [H]. C₅H₈F₃N₃O₂ (199,1) Ber. C 30,2 H 4,05 N 21,1 Gef. C 30,0 H 4,35 N 21,4.

MS (70eV, 130°): m/e 199 (66 %, M⁺), 157 (100, M⁺ - H₂C=C=O).

3. *N'-(2,2,2-Trichloräthylcarbimidoyl)benzoesäurehydrazid (3cC)*

Wie unter 1. aus 10 mmol **2B** (10 ml Methanol) und 10 mmol Benzoesäurehydrazid (20 ml Methanol); Auskristallisieren bei etwa -45° [H]. C₁₀H₁₀Cl₃N₃O₂ (310,6) Ber. C 38,7 H 3,25 N 13,5 Gef. C 38,2 H 3,31 N 13,6.

4. *N'-(2,2,2-Trifluoräthylcarbimidoyl)benzoesäurehydrazid (3cC)*

a) Wie unter 3. aus **2C** [H].

b) Unter Rühren ließ man bei Raumtemp. 10 mmol **2C** (10 ml Äthanol) in 10 mmol Benzoesäurehydrazid (20 ml Wasser) eintropfen; nach 1 Std. wurde abgesaugt. C₁₀H₁₀F₃N₃O₂ (261,2) Ber. C 46,0 H 3,86 F 21,8 N 16,1 Gef. C 46,0 H 3,99 F 22,2 N 16,0.

IR (KBr): 3380, 3200 (NH); 1690 (C=O); 1645, 1600, 1570; 1280, 1170 cm⁻¹ (CF). ¹H-NMR (60 MHz, in (CD₃)₂SO), δ (ppm) = 4,77 (q; 2H, H₂C-O); 7,26-7,96 (m; 5H, Arom.); 6,52 (s; 2H, 2NH); 9,95 (s; 1H, NH). MS (70 eV, 170°): m/e 261 (11 %, M⁺), 105 (100).

5. *N'-(2,2,2-Trichloräthylcarbimidoyl)phenylessigsäurehydrazid (3dB)*

10 mmol Phenylessigsäurehydrazid suspendierte man in 10 ml Äther, gab Äthanol bis zur Lösung hinzu, ließ unter starkem Rühren und Eiskühlung 10 mmol **2B** (10 ml Äther) eintropfen und rührte 30 Min. nach. Im Kühlschrank ließ man auskristallisieren. C₁₁H₁₂Cl₃N₃O₂ (324,6) Ber. C 40,7 H 3,73 Cl 32,8 N 13,0 Gef. C 40,9 H 3,63 Cl 32,9 N 13,0.

IR (KBr): 3470, 3220, 3070 (NH); 1695 (C=O); 1660, 1620, 1580 cm⁻¹. ¹H-NMR (s. 4.): 3,42 (s; 2H, CH₂); 4,85 (s; 2H, H₂C-O); 7,30 (s; 5H, Arom.); 6,43 (s; 2H, 2NH); 9,61 (s; 1H, NH). MS (70eV, 260°): m/e 327, 325, 323 (4,1; 11,1; 12,0 % M⁺), 91 (100).

6. *N'-(2,2,2-Trifluoräthylcarbimidoyl)phenylessigsäurehydrazid (3dC)*

Wie unter 5. aus **2C**, beim Aufarbeiten unter Zusatz von Wasser zur Mutterlauge. C₁₁H₁₂F₃N₃O₂ (275,2) Ber. C 48,0 H 4,39 F 20,7 N 15,3 Gef. C 48,2 H 4,12 F 20,4 N 15,0.

IR (KBr): 3370, 3200, 3090 (NH); 1695 (C=O); 1650, 1615, 1580; 1280, 1170 cm⁻¹ (CF). ¹H-NMR (s. 4.): 3,43 (s; 2H, CH₂); 4,70 (q; 2H, H₂C-O); 7,32 (s; 5H, Arom.); 6,43 (s; 2H, 2NH); 9,65 (s; 1H, NH). MS (70 eV, 220°): m/e 275 (40 %, M⁺), 91 (100).

7. *N'-(2,2,2-Trichloräthylcarbimidoyl)zimtsäurehydrazid (3eB)*

Wie unter 5. aus 10 mmol Zimtsäurehydrazid und 10 mmol **2B**, beim Aufarbeiten unter Einengen der Mutterlauge auf die Hälfte. C₁₂H₁₂Cl₃N₃O₂ (336,6) Ber. C 42,8 H 3,59 Cl 31,6 N 12,6 Gef. C 43,0 H 3,83 Cl 31,2 N 12,5.

IR (KBr): 3390, 3190 (NH); 1680 (C=O); 1650, 1580 cm⁻¹. ¹H-NMR (100 MHz, in (CD₃)₂SO) δ (ppm) = 4,90 (s; 2H, H₂C-O); 6,60 (d, J=16Hz; 1H, Methin-H); 7,25-7,52 (m;

6H, Methin-H und Arom.); 6,50 (s; 2H, 2NH); 9,68 (s; 1H, NH). MS (70eV, 115°): m/e 339, 337, 335 (3,2; 8,4; 9,0 % M⁺), 131 (100).

8. *N'*-(2,2,2-Trifluoräthylcarbimidoyl)zimtsäurehydrazid (3eC)

Wie unter 5. aus 10 mmol Zimtsäurehydrazid und 10 mmol 2C. C₁₂H₁₂F₃N₃O₂ (287,2) Ber. C 50.2 H 4.21 F 19.8 N 14.6 Gef. C 50.2 H 4.44 F 19.6 N 14.4.

IR(KBr): 3360, 3220 (NH); 1685 (C=O); 1645, 1605, 1580; 1270, 1170 cm⁻¹ (CF). ¹H-NMR (s. 7.): 4,75 (q; 2H, H₂C-O); 6,62 (d, J=16Hz, 1H, Methin-H); 7,28–7,70 (m; 6H, Methin-H und Arom.); 6,48 (s; 2H, 2NH); 9,72 (s; 1H, NH). MS (70 eV, 150°): m/e 287 (87 % M⁺), 131 (100).

9. *N'*-(2,2,2-Trichloräthylcarbimidoyl)nicotinsäurehydrazid (3fB)

Wie unter 4b) aus 10 mmol 2B und 10 mmol Nicotinsäurehydrazid. C₉H₉Cl₃N₄O₂ (311,6) Ber. C 34.7 H 2.91 Cl 34.1 N 18.0 Gef. C 34.9 H 3.17 Cl 33.5 N 18.0.

IR(KBr): 3240, 3190 (NH); 1670 (C=O); 1640, 1590, 1560 cm⁻¹. ¹H-NMR (s. 4.): 5,00 (s; 2H, H₂C-O), 7,40 (mc; 1H, 5-H), 8,13 (mc; 1H, 4-H); 8,73 (mc; 1H, 6-H); 9,10 (mc; 1H, 2-H); 6,70 (s; 2H, 2NH); 10,16 (s; 1H, NH). MS (70eV, 140°): m/e 314, 312, 310 (1,8; 4,6; 5,0 % M⁺), 106 (100).

10. *N'*-(2,2,2-Trifluoräthylcarbimidoyl)nicotinsäurehydrazid (3fC)

Wie unter 4b) aus 10 mmol 2C und 10 mmol Nicotinsäurehydrazid; das Produkt wird unter Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. gewonnen. C₉H₉F₃N₄O₂ (262,2) Ber. C 41.2 H 3.46 F 21.7 N 21.4 Gef. C 41.4 H 3.34 F 21.8 N 21.4.

IR(KBr): 3300, 3200, 3120 (NH); 1680 (C=O); 1635, 1590, 1555; 1280, 1165 cm⁻¹ (CF). ¹H-NMR (s. 4.): 4,80 (q; 2H, H₂C-O); 7,43 (mc; 1H, 5-H); 8,15 (mc; 1H, 4-H); 8,63 (mc; 1H, 6-H); 9,03 (mc; 1H, 2-H); 6,63 (s; 2H, 2NH); 10,13 (s; 1H, NH). MS (70 eV, 85°): m/e 262 (38 %, M⁺), 106 (100).

11. *N'*-(2,2,2-Trichloräthylcarbimidoyl)isonicotinsäurehydrazid (3gB)

Wie unter 4b) aus 10 mmol 2B und 10 mmol Isonicotinsäurehydrazid, jedoch unter Eiskühlung; das Rohprodukt wurde durch Waschen mit kaltem Wasser gereinigt. C₉H₉Cl₃N₄O₂ (311,6) Ber. C 34.7 H 2.91 Cl 34.1 N 18.0 Gef. C 34.7 H 2.61 Cl 34.1 N 17.5.

IR(KBr): 3300, 3200, 3120 cm⁻¹ (NH); 1680 cm⁻¹ (C=O); 1635, 1590, 1555 cm⁻¹. ¹H-NMR (s. 4.): 4,93 (s; 2H, H₂C-O); 7,63–7,82 (m; 2H, 3-H und 5-H); 8,73–8,93 (m; 2H, 2-H und 6-H); 6,63 (s; 2H, 2NH); 10,32 (s; 1H, NH).

12. *N'*-(2,2,2-Trifluoräthylcarbimidoyl)isonicotinsäurehydrazid (3gC)

a) Unter Rühren ließ man 10 mmol 2C (10 ml Benzol) in 10 mmol Isonicotinsäurehydrazid (unter schwachem Erwärmen in je 25 ml Isopropanol und Benzol gelöst und auf etwa 5° abgekühlt) eintropfen; man ließ im Kühlschrank auskristallisieren [H].

b) Wie unter 11. aus 2C. C₉H₉F₃N₄O₂ (262,2) Ber. C 41.2 H 3.46 N 21.4 Gef. C 40.9 H 3.14 N 21.3.

IR(KBr): 3290, 3120 (NH); 1680 (C=O); 1660, 1600, 1550; 1275, 1175 cm⁻¹ (CF). ¹H-NMR (s. 4.): 4,82 (q; 2H, H₂C-O); 7,63–7,83 (m; 2H, 3-H und 5-H), 8,63–8,83 (m; 2H, 2-H und 6-H); 6,60 (s; 2H, 2NH); 10,25 (s; 1H, NH).

Anschrift: Prof. Dr. G. Zinner, Apotheker M. Neitzel, Beethovenstraße 55, D-3300 Braunschweig. [Ph 959]