

## Intramolekularer N-N-Substituentenaustausch bei elektronenarmen (Thioureido)azolen

H. Jürgen Schrepfer, Lilly Capuano\* und Hanns-Ludwig Schmidt

Fachbereich 14, Organische Chemie, und 15, Biologische Chemie, der Universität Saarbrücken,  
D-6600 Saarbrücken

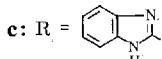
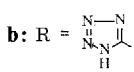
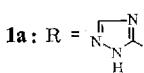
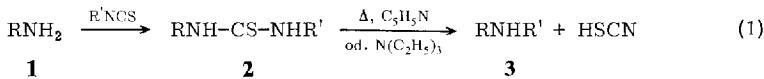
Eingegangen am 4. Mai 1973

Der Mechanismus der HSCN-Eliminierung bei der Reaktion von elektronenarmen Aminoazolen **1a–c** mit Benzoyl- und Äthoxycarbonylisothiocyanat zu Benzamino- bzw. (Äthoxycarbonylamino)azolen **3a–d** wird durch Einsatz von  $^{15}\text{N}$ -markierten Isothiocyanaten als intramolekulare N-N-Umacylierung bewiesen.

### Intramolecular N-N Substituent Exchange in Electron Deficient (Thioureido)azoles

The mechanism of the elimination of HSCN in the reaction of electron deficient aminoazoles **1a–c** with benzoyl and ethoxycarbonyl isothiocyanates to give benzylamino or (ethoxycarbonylamino)azoles **3a–d** is shown with the help of  $[^{15}\text{N}]$ isothiocyanates to be an intramolecular N-N transacylation.

In einer vorhergehenden Mitteilung wurde berichtet, daß Benzoyl- bzw. Äthoxycarbonylisothiocyanat mit 3-Aminopyrazol, Äthoxycarbonylisothiocyanat auch mit 3-Amino-1,2,4-triazol (**1a**) in Gegenwart basischer Katalysatoren in der Hitze über die isolierbaren 3-(Thioureido)azole zu Pyrazolo[2,3-*a*]-*s*-triazinen mit Brückenkopfstickstoff cyclisieren. Bei zunehmendem N:C-Verhältnis im Ring (**1b**) oder Benzolanellierung (**1c**) dagegen wird die Heterocyclisierung durch Eliminierung von Rhodanwasserstoffsäure verdrängt, wobei die Benzamino- bzw. (Äthoxycarbonylamino)azole **3b–d** gebildet werden. Als Zwischenprodukte dieser Reaktion wurden die Thioharnstoffe **2b–d** angenommen, die jedoch bisher nicht isoliert werden konnten<sup>1)</sup> (Gleichung 1).



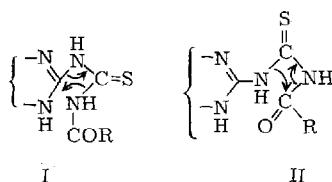
	R	R'
<b>2, 3a</b>	1, 2, 4-Triazol-3-yl	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}$
<b>b</b>	5-Tetrazolyl	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}$
<b>c</b>	5-Tetrazolyl	$\text{C}_2\text{H}_5\text{O}_2\text{C}$
<b>d</b>	2-Benzimidazolyl	$\text{C}_2\text{H}_5\text{O}_2\text{C}$

<sup>1)</sup> L. Capuano und H. J. Schrepfer, Chem. Ber. **104**, 3039 (1971).

Im folgenden wurde gefunden, daß **1a** mit Benzoylisothiocyanat ebenfalls unter HSCN-Abspaltung reagiert, wobei das bekannte 3-Benzamino-1,2,4-triazol (**3a**) gebildet wird.

Zur Klärung des Mechanismus der HSCN-Eliminierung wurde zunächst nach den hypothetischen Zwischenprodukten **2** gefahndet: Nur im Falle von Aminotetrazol (**1b**) gelang es, in Abwesenheit eines Katalysators bei Raumtemperatur das Benzoylisothiocyanataddukt **2b** zu isolieren, dessen Struktur IR- (KBr) und NMR-spektrometrisch  $((CD_3)_2SO)^{2)}$  bewiesen wurde (breite NH-Bande bei 2800–3400 und CO-Bande bei  $1670\text{ cm}^{-1}$ ; zwei NH-Signale bei  $\tau = -3.24$  und  $-2.16$ , die nach Deuterierung verschwunden sind; jedoch entspricht das Flächenintegral der HOD-Bande *drei* austauschbaren Protonen). Erwartungsgemäß geht **2b** in der Hitze unter HSCN-Abspaltung in **3b** über.

Für die Eliminierung der Rhodanwasserstoffsäure aus **2** sind zwei Mechanismen möglich: 1) 1,3-Uncarbamoylierung in Art einer Smiles-Reaktion<sup>3)</sup> durch nucleophilen Angriff des N-3 der Harnstoffgruppe an dem die Seitenkette tragenden Ring-C-Atom (Schema I). 2) 1,3-Umacylierung durch Angriff des Harnstoff-N-1 am Carbonylkohlenstoff (Schema II).



Um zwischen den beiden Möglichkeiten zu entscheiden, wurden 3-Amino-1,2,4-triazol (**1a**), 5-Aminotetrazol (**1b**) und 2-Aminobenzimidazol (**1c**) mit  $^{15}\text{N}$ -markiertem Benzoyl- bzw. Äthoxycarbonylisothiocyanat, enthaltend 96.4 Atom-%  $^{15}\text{N}$ , unter den Bedingungen der HSCN-Eliminierung nach Reaktion (1) umgesetzt. Da der schwere Stickstoff in 3-Stellung der Harnstoffgruppe von **2** eintritt, sollte er bei HSCN-Eliminierung nach Mechanismus I im Produkt **3**, nach Mechanismus II dagegen in der Rhodanwasserstoffsäure verbleiben. Die Versuche zeigten, daß die mit  $[^{15}\text{N}]$ -Isothiocyanaten erhaltenen Azolderivate **3** mit den authentischen  $[^{14}\text{N}]\text{-3}$  massenspektroskopisch identisch sind. Dagegen entsprach die Molekülmasse des durch Aufschluß der Rhodanwasserstoffsäure<sup>4)</sup> gewonnenen Stickstoffs dem nahezu quantitativen Gehalt an  $^{15}\text{N}$ . Die Meßwerte sind in der Tabelle zusammengefaßt.

Diese Befunde lassen für die HSCN-Eliminierung bei der Reaktion von elektronenarmen Aminoazolen mit Acyl- und Alkoxy carbonylisothiocyanaten auf einen von der Smiles-Reaktion verschiedenen N-N-Substituentenaustausch nach Mechanismus II schließen.

<sup>2)</sup> Tetramethylsilan als innerer Standard.

<sup>3)</sup> Letzte Mitteilung hierüber: *N. W. Gilman, P. Levitan und L. H. Sternbach*, Tetrahedron Lett. **47**, 4121 (1970): Hier wird die Smiles-Reaktion als eine „Umlagerung eines Arylrests von einem Heteroatom an ein anderes“ definiert; *H.-H. Otto*, Tetrahedron Lett. **59**, 5189 (1970).

<sup>4)</sup> Nach *J. Cornides, H. Medzihradszki und J. Bernat*, Haematologica **4**, 21 (1970).

Tab.  $^{15}\text{N}$ -Gehalt der Produkte der basenkatalysierten Reaktion von elektronenarmen Aminoazolen mit [ $^{15}\text{N}$ ]Isothiocyanaten (96.4 Atom-%  $^{15}\text{N}$ )

Ausgangsstoffe	Reaktionsprodukte	Molökulpunkt von 3	$^{15}\text{N}$ -Gehalt (Atom-%)			$\pm 0.15\%$ (absolut)
			Ber. für Mechan. I	Ber. für Mechan. II	Gef.	
<b>1a,</b> $\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}^{15}\text{NCS}$	<b>3a</b> HSCN	188	24.4 a) a)	a) 96.4	a) 94.4 b)	
<b>1b,</b> $\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}^{15}\text{NCS}$	<b>3b</b> HSCN	189	19.6 a)	a) 96.4	a) 95.3 b)	
<b>1b,</b> $\text{C}_2\text{H}_5\text{O}_2\text{C}^{15}\text{NCS}$	<b>3c</b> HSCN	157	19.6 a)	a) 96.4	a) 95.2 b)	
<b>1c,</b> $\text{C}_2\text{H}_5\text{O}_2\text{Cl}^{15}\text{NCS}$	<b>3d</b> HSCN	205	32.4 a)	a) 96.4	a) 95.2 b)	

a) Natürliches Isotopenverhältnis. b) Im  $\text{N}_2$  nach Aufschluß <sup>4)</sup>.

Wir danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie für die Unterstützung dieser Arbeit durch Sach- und Personalmittel, Herrn Dr. O. Jaenicke für die  $^{15}\text{N}$ -Messungen.

## Experimenteller Teil

Die Versuche mit markierten Isothiocyanaten wurden nach Optimierung mit nicht markiertem Material ausgeführt. Die Isotopenanalyse der Benzamino- und (Äthoxycarbonylamino)-azole wurde mit einem Massenspektrometer Varian MAT 311 am Molökulpunkt durchgeführt. Die  $^{15}\text{N}$ -Bestimmung der Rhodanwasserstoffsaure erfolgte nach Aufschluß zu  $\text{N}_2$ <sup>4)</sup> mit dem Gerät Varian MAT CH 5.

[ $^{15}\text{N}$ ]-Benzoylisothiocyanat: 450 mg NaSC $^{15}\text{N}$  enthaltend 96.4 Atom-%  $^{15}\text{N}$ <sup>5)</sup> wurden mit 785 mg Benzoylchlorid und 2 ml Benzol im Bombenrohr 18 h bei 100°C geschüttelt. Das gebildete Natriumchlorid wurde abzentrifugiert und viermal mit je 0.5 ml Benzol gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen wurden i. Wasserstrahlvak. bei 40°C eingedampft und der ölige Rückstand zweimal bei 0.1 Torr destilliert. Ausb. 660 mg (73%), IR-identisch mit authent. [ $^{14}\text{N}$ ]-Benzoylisothiocyanat.

[ $^{15}\text{N}$ ]-Äthoxycarbonylisothiocyanat: 150 mg NaSC $^{15}\text{N}$  wurden mit 198 mg Chlorameisensäure-äthylester und 1.5 ml Acetonitril 10 h geschüttelt. Nach Aufarbeitung wie oben und zweimaligem Destillieren i. Wasserstrahlvak. Ausb. 115 mg (48%), IR-identisch mit authent.  $^{14}\text{N}$ -Präparat.

5-(*3*-Benzoylthioureido)tetrazol (**2b**): 1.7 g 5-Aminotetrazol (**1b**) wurden mit 3.0 ml Benzoylisothiocyanat 3 d gerührt. Der Kristallbrei wurde in Äther aufgeschlämmt und abgesaugt; Ausb. 3.2 g (65%) gelbe Kristalle vom Schmp. 178°C (Zers.) (aus Äthylchlorid).

$\text{C}_9\text{H}_8\text{N}_6\text{OS}$  (248.2) Ber. C 43.55 H 3.25 N 33.86 Gef. C 43.4 H 3.25 N 33.7

### 5-Benzaminotetrazol (**3b**)

a) Eine Probe **2b** wurde in Äthanol 5 min erhitzt: es hatten sich dann neue Kristalle gebildet, die nach Absaugen und Umkristallisieren aus Dimethylformamid bei 284°C schmolzen und mit authent. **3b** IR-identisch waren. Das alkohol. Filtrat zeigte rote  $\text{FeCl}_3$ -Reaktion (HSCN).

<sup>5)</sup> Von der Fa. Isocommerz, Berlin/DDR.

b) 171 mg **1b** wurden mit 330 mg [<sup>15</sup>N]Benzoylisothiocyanat und 0.3 ml Pyridin im Bombenrohr 2.5 h auf 100°C erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde in 0.5 ml Pyridin aufgenommen, der Niederschlag abzentrifugiert und noch einmal mit 0.5 ml Pyridin, dann zweimal mit je 0.5 ml Acetonitril ähnlich behandelt. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Dimethylformamid 140 mg (37 %) vom Schmp. 284°C, IR- und MS-identisch mit authent. [<sup>14</sup>N]-**3b**.

**3-Benzamino-1,2,4-triazol (3a):** 169 mg 3-Amino-1,2,4-triazol (**1a**) wurden mit 330 mg [<sup>15</sup>N]Benzoylisothiocyanat und 0.3 ml Pyridin wie oben umgesetzt. Nach ähnlicher Aufarbeitung und zweimaligem Umkristallisieren aus Dimethylformamid 150 mg (39 %) vom Schmp. 289°C, IR- und MS-identisch mit authent. [<sup>14</sup>N]-**3a**.

**5-(Äthoxycarbonylamino)tetrazol (3c):** 74 mg **1b** wurden mit 115 mg [<sup>15</sup>N]Äthoxycarbonylisothiocyanat, 0.2 ml Triäthylamin und 0.3 ml Benzol im Bombenrohr 2.5 h bei 80°C erhitzt. Nach Aufarbeitung wie oben aus Äthanol 55 mg (40 %) vom Schmp. 258°C, IR- und MS-identisch mit authent. [<sup>14</sup>N]-**3c**.

**2-(Äthoxycarbonylamino)benzimidazol (3d):** 116 mg 2-Aminobenzimidazol (**1c**) wurden mit 115 mg [<sup>15</sup>N]Äthoxycarbonylisothiocyanat und 0.3 ml Pyridin wie oben umgesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde in 0.3 ml Benzol aufgenommen, der Niederschlag abzentrifugiert, noch zweimal auf die gleiche Weise behandelt und schließlich mit 1 ml Äther aufgeschlämmt und abgesaugt. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Dimethylformamid 73 mg (41 %) vom Schmp. 330°C, IR- und MS-identisch mit authent. [<sup>14</sup>N]-**3d**.

**Isolierung und Aufschluß der Rhodanwasserstoffäsäre:** Die Mutterlaugen der Umsetzungen von **1a–e** mit <sup>15</sup>N-markierten Isothiocyanaten wurden jeweils mit den dazu gehörigen Mutterlaugen der Umkristallisation und den Waschflüssigkeiten vereinigt, i. Vak. bei 80°C auf 2 ml eingeengt und in einer Vakuumapparatur mit 5 ml 50 proz. Schwefelsäure angesäuert: die Rhodanwasserstoffäsäre wurde in eine mit 3 ml 10 proz. wäßriger AgNO<sub>3</sub>-Lösung beschickte und mit flüssiger Luft gekühlte Vorlage eingesaugt, in der sie kondensierte. Nach Auftauen der Vorlage bei Raumtemp. wurde das ausgeschiedene Silberrhodanid abgesaugt, mit Wasser und dann Äthanol gewaschen und 1 h i. Wasserstrahlvak. bei 100°C getrocknet. Proben von je 5–10 mg des Salzes wurden mit CuO/CaO/Cu 1 h bei 620°C aufgeschlossen<sup>4)</sup> und der entstandene Stickstoff mittels einer Töplerpumpe in Ampullen gefüllt, die zur Isotopenanalyse an das Massenspektrometer anschließbar waren.

[172/73]