

Arch. Pharm. (Weinheim) 314, 10–18 (1981)

Carbamoylierungs- und Cyclisierungsreaktionen an *N*-Hydroxyisoharnstoffen

Michael Neitzel* und Gewalt Zinner

Institut für Pharmazeutische Chemie der Technischen Universität Braunschweig, Beethovenstraße 55, D-3300 Braunschweig

Eingegangen am 6. Februar 1980

N-Hydroxyisoharnstoffe **1** nehmen Phenylisocyanat an der HO-Gruppe auf und bilden die *O*-Carbamoylverbindungen **4**. Diese können zum Δ^2 -1,2,4-Oxadiazolin-5-on (**5a**), zu 3-Imino-1,2,4-oxadiazolidin-5-onen **5b–5e** oder zum Δ^3 -1,2,4-Oxadiazolin-5-on (**9dB**) cyclisieren. Die aus **5b–5e** hergestellten Hydrochloride **6b–6e** sind zu den 1,2,4-Oxadiazolidin-3,5-dionen **7b–7e** verseifbar. Die IR- und MS-Daten von **4**, **5**, **6** und **7** werden diskutiert.

Acylation and Cyclization of *N*-Hydroxyisoureas by Phenyl Isocyanate

On adding phenyl isocyanate to the *N*-hydroxyisoureas **1** the *O*-carbamoyl derivatives **4** are obtained. They can undergo ring closure to yield Δ^2 -1,2,4-oxadiazolin-5-one (**5a**), the 3-imino-1,2,4-oxadiazolidin-5-ones **5b–5e** or Δ^3 -1,2,4-oxadiazolin-5-one (**9dB**). Compounds **5b–5e** form the hydrochlorides **6b–6e** which can be hydrolyzed to yield the 1,2,4-oxadiazolidine-3,5-diones **7b–7e**. The IR and MS data of compounds **4–7** are discussed.

Daß *N*-Hydroxyisoharnstoffe **1** Isocyanate aufnehmen, wird von Grigat, Pütter und König¹⁾ an nur zwei Beispielen belegt. Über den Ort der Acylierung (*N*-Addition zu **2** oder *O*-Addition zu **4**) existieren zudem widersprüchliche Angaben. Zur Strukturaufklärung wurden daher wiederholend mit *N*-Hydroxy-*O*-phenylisoharnstoff (**1aA**)¹⁾ und erstmalig mit den *N*-1-substituierten *N*-Hydroxyisoharnstoffen (**1b–1e**)²⁾ Carbamoylierungsreaktionen durchgeführt.

Carbamoylierung von *N*-Hydroxyisoharnstoffen

Zweistündiges Rückflußerhitzen äquimolarer Mengen **1aA** und Phenylisocyanat in Chloroform gemäß Lit.¹⁾ lieferte **4aA** und geringe Mengen des durch Phenolabspaltung entstandenen Cyclus **5a**. Isoliertes **4aA** ließ sich günstig in siedendem Ethanol in **5a** überführen. Die [C=O]-Valenzschwingung [1740 cm⁻¹ (in KBr) entgegen 1724 cm⁻¹ laut Lit.¹⁾] wie auch die NH₂-Valenzschwingungen (3460/3405 cm⁻¹) korrespondieren mit den Daten des entsprechenden Benzamidoxims **3** (1739 cm⁻¹, 3484/3444 cm⁻¹ nach Lit.³⁾) und sichern das Vorliegen der *O*-Carbamoylverbindung **4aA**.

Das reaktive Verhalten der *N*-substituierten Hydroxyisoharnstoffe²⁾ bei Einwirkung von Isocyanaten wurde an den *tert*-Butylsubstituierten **1dA**, **1dB** und **1dC** als Modells-substanzen untersucht. Rückfließendes Erhitzen (2 h) der Komponenten in CHCl₃ lieferte nur aus

Tab. 1: Schmelzpunkte und IR-Daten

	R ¹	R ²	Schmp.°	(*)	IR (KBr) cm ⁻¹ (C=O)	(C=N)
4aA	H	C ₆ H ₅	123 ^{b)}	(Er)	1740	1650
4dB	<i>t</i> -C ₄ H ₉	Cl ₃ CCH ₂	103		1725	1660
4dC	<i>t</i> -C ₄ H ₉	CF ₃ CH ₂	118	(Er)	1765/1740	1665
5a	H	–	153–154	(E1/Er)	1775–1750	1650
5b	C ₆ H ₅	–	118	(Er)	1795	1680
5c^{a)}	CH ₃	–	–	–	1800 ^{a)}	1675
5d	<i>t</i> -C ₄ H ₉	–	105	(E1)	1795	1660
5e	1-C ₆ H ₁₀ -1-CN	–	116–118	(E1)	1800	1690
6b	C ₆ H ₅	–	128–129	(E1/Er)	1815	1695
6c	CH ₃	–	190		1835/1810	1690
6d	<i>t</i> -C ₄ H ₉	–	130	(E1/Er)	1820	1680
6e	1-C ₆ H ₁₀ -1-CN	–	162–165		1835	1675
7b	C ₆ H ₅	–	136 ^{c)}	(E1)	1825	
7c	CH ₃	–	102 ^{d)}	(E1)	1818	
7d	<i>t</i> -C ₄ H ₉	–	130 ^{e)}		1820	
7e	1-C ₆ H ₁₀ -1-CN	–	92 ^{f)}	(E1/W)	1820	
9dB	<i>t</i> -C ₄ H ₉	Cl ₃ CCH ₂	118	(Er)	1800/1780	1550

(*) Umkristallisiert aus: E1 = Ethanol; Er = Ether; W = Wasser. Wenn keine Angaben, fiel die Verbindung analysenrein an (**4dB**, **6e**, **7d**) oder konnte wegen Hydrolyseanfälligkeit nicht umkristallisiert werden (**6c**).

a) Öl, IR als Film; b) Lit.¹⁾ 115–116; c) Lit.⁵⁾ 136–137; d) Lit.⁶⁾ 102; e) Lit.⁷⁾ 129–130; f) Lit.⁸⁾ 93–94.

1dC das erwartete **4dC**. Aus dem *O*-phenylsubstituierten **1dA** resultierte direkt die cyclische Verbindung **5d**. Fraktionierte Kristallisation des Ansatzes mit **1dB** erbrachte **5d** und das 1,2,4-Oxadiazolin **9dB**, dessen Identitätsnachweis durch Synthese aus **1dB** und Chlorameisensäureester zu **8dB** mit anschließender Cyclisierung zu **9dB** geführt wurde.

Zwei Cyclisierungsrichtungen sind somit zu formulieren, nämlich nucleophiler Angriff des Cyanatstickstoffs auf den Isocyanat-Kohlenstoff unter Verdrängung von Anilin zu **9** sowie nucleophiler Angriff des Isocyanat-Stickstoffs auf das zentrale Kohlenstoffatom der Cyanatkomponente mit nachfolgender Verdrängung des Cyanester-Alkohols zu **5**. Der letztere Weg ist präferiert.

Die Cyclisierungsbereitschaft erwies sich unter den gegebenen Bedingungen in starkem Maße abhängig vom Substituenten am Sauerstoff der Isoharnstoffstruktur, wobei die besondere Eignung des Phenols als Abgangsgruppe nicht überraschte⁴⁾. Dies zeigte sich auch in der Produktanalyse der bei Raumtemperatur durchgeführten Carbamoylierungsversuche mit **1d**: die spontan ablaufenden Reaktionen lieferten aus **1dA** wiederum **5d**; wie **4dC** war jetzt auch **4dB** als offenkettiges Produkt zu isolieren. Die Abnahme der Cyclisierungstendenz in der Reihenfolge **4dA** (nicht faßbar), **4dB** und **4dC** äußerte sich ebenfalls in der Reaktionsdauer, die für den in siedendem Ethanol durchführbaren Ringschluß von isoliertem **4dB** (nämlich 10 min) und **4dC** (2 h) zu **5d** anzuwenden war.

1, 4, 5, 6, 7	R ¹	1, 4	R ²
a	H	A	C ₆ H ₅
b	C ₆ H ₅	B	Cl ₃ CCH ₂
c	CH ₃	C	CF ₃ CH ₂
d	<i>t</i> -C ₄ H ₉		
e	1-C ₆ H ₁₀ -1-CN		

3-Imino-1,2,4-oxadiazolidin-5-one **5** durch cyclisierende Carbamoylierung von *N*-Hydroxyisoharnstoffen

Zur Darstellung von **5b**, **5c** und **5e** wurde unter Nutzung der beschriebenen Befunde von *O*-arysubstituierten Hydroxyisoharnstoffen ausgegangen (**1bA** und **1cA**); anstelle von **1eA** (nicht herstellbar²⁾) trat **1eC**. **5b** wurde vom eliminierten Phenol durch Kristallisation aus Ether abgetrennt, das ölig anfallende **5c** mußte als Salz **6c** gefällt werden. **5e** resultierte aus **1eC** und Isocyanat nach mehrstündigem Erhitzen in Tetrahydrofuran. Die Hydroxyguanidinstruktur in **5** ermöglicht leichte Protonenaufnahme, so daß durch Einleiten von Hydrogenchlorid die Salze **6b–6e** herzustellen waren.

Milde Hydrolyse von **6**, bewirkt durch Erhitzen in Ethanol-Wasser, führte zur Verseifung der 3-Iminogruppe und ergab die bereits bekannten⁵⁻⁸⁾ 1,2,4-Oxadiazolidin-3,5-dione **7**. Die Nitrilgruppe in **6e** bleibt dabei erhalten. Es resultiert **7e**, womit auch für **5e** die Existenz von dessen Cyclotautomerem **11e** ausgeschlossen werden konnte.

Hydrolyseversuche mit **5e** unter drastischen Bedingungen (konz. Salzsäure) verursachten Eliminierung des *tert*-Butylsubstituenten und ergaben **5a**. Demnach wird das Elektronendefizit an C-3, hervorgerufen durch Protonierung an der exocyclischen Iminogruppe, nicht in Einleitung der gewünschten Hydrolyse durch freie Elektronenpaare des Wassers kompensiert, sondern im vorliegenden Hydroxyguanidin-System wirkt der Stickstoff der Hydroxylamin Komponente elektronenspendend und gleicht dann sein Elektronendefizit unter Bildung des *tert*-Butylcarbenium-Ions aus. Das 1,2,4-Oxadiazolin **5a**, das nunmehr eine endocyclische Doppelbindung ausbilden kann, zeigte sich stabil auch unter den drastischen Hydrolysebedingungen, die zu seinem Entstehen führten.

IR-spektroskopische Eigenschaften der 3-Imino-1,2,4-oxadiazolidin-5-one **5, 6**

In den kristallinen Basen **5b**, **5d** und **5e** wie auch im öligen **5c** ist ausnahmslos eine kurzweilige [C=O]-Bande bei 1800 cm⁻¹ zu beobachten.

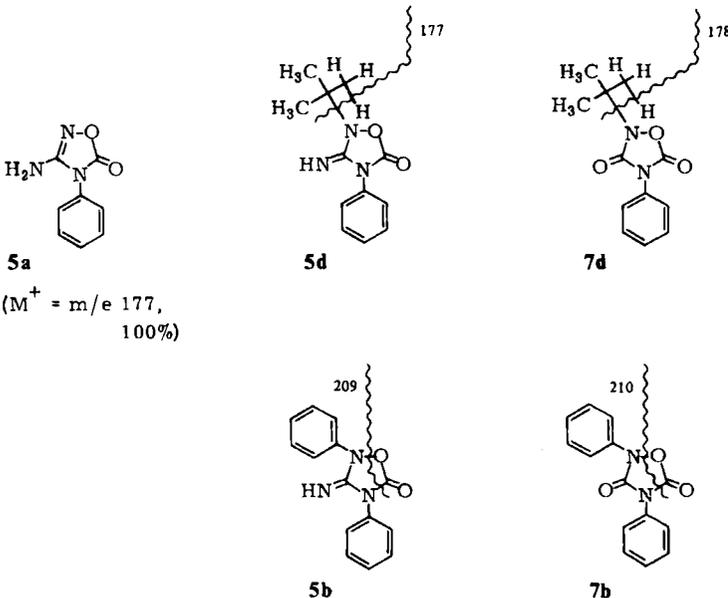
Analog den Gegebenheiten in den oxalogen Verbindungen **7** ist eine Behinderung der die Aufrichtung der [C=O]-Doppelbindung ermöglichenden Mesomerie als mitverantwortlich für diese kurzweilige Bandenlage anzusehen⁶⁾. Die doppeltgebundenen Heteroatome an C-3 und C-5 konkurrieren um das freie Elektronenpaar an N-4 ([C=O]-Absorption bei 1800 cm⁻¹); verstärkter Elektronenzug wie durch die Iminiumgruppe in den Salzen **6** findet folgerichtig ihren Ausdruck in einer noch weitergehenden Hochfrequenzverschiebung (bis zu Wellenzahlen von 1835 cm⁻¹).

Betrachtung von **5** als *O*-carbamoyliertes Hydroxylamin erklärt gleichermaßen die kurzweilige Bandenverschiebung beim Übergang **5**→**6**: Protonierung zum Hydroxyguanidinium-System wirkt sich – wie allgemein in *O*-acylierten Hydroxylaminen⁹⁾ – in einer Verschiebung der Carbonylabsorption nach dem höherfrequenten Bereich aus.

Massenspektrometrische Eigenschaften der 3-Imino-1,2,4-oxadiazolidin-5-one **5**, **6**

Die Befunde über das Verhalten des 1,2,4-Oxadiazolidins **5d** und des 1,2,4-Oxadiazolins **5a** bei drastischen Hydrolysebedingungen spiegeln sich teilweise in deren Zerfallsreaktionen im Massenspektrometer (Einlaßtemp. bei **5a**–**5d** zwischen 60 und 100°, bei **5e** 180°) wider. Das Molekülion $M^+ = m/e$ 177 von **5a** stellt zugleich das Ion höchster Intensität dar, was große Bildungs- und geringe Zerfallswahrscheinlichkeit anzeigt und die Stabilität von **5a** unterstreicht. Gegensätzliches ist zu beobachten bei Substitution des Hydroxylamin-Stickstoffs durch eine Gruppe mit *tertiärem* C-Atom (**5d**, **5e**): geringe Molekülionenintensität aufgrund leichten Bruchs der C-N-Bindung, so daß unter Verlust von Isobuten bzw. 1-Cyanocyclohexen wiederum m/e 177 als stabiles Ion registriert wird. Ein Molekülion in **5e** ist nur bei hoher Empfindlichkeit erkennbar, m/e 177 ist Basispeak.

Eine CO_2 -Abspaltung erfolgt bei den phenyl- bzw. methylsubstituierten **5b** und **5c** (letzteres als Salz **6c** vermessen) als Primärreaktion, bei **5d** und **5e** dagegen erst als Sekundärprozeß. Die unterschiedliche Primärfragmentierung wiederholt sich verständlicherweise in den Massenspektren der 1,2,4-Oxadiazolidin-3,5-dione **7b** und **7d**.



Weiterer Zerfall aller Verbindungen führt unter anderem zu m/e 91 ($\text{C}_6\text{H}_5\text{-N}^+$), durch dessen Fragmentierungsverhalten ($91 \xrightarrow{-\text{HCN}}$ 64) ebenso wie durch Bildung von m/e 77 (C_6H_5^+) und nachfolgenden Zerfall der Bereich niedriger Massenzahlen aromatischen Charakter aufweist.

Experimenteller Teil

Allg. Angaben vgl. ²⁾.

¹H-NMR: Varian T 60 (60 MHz; Lösungsmittel (CD₃)₂SO; TMS int. Stand.). MS: MS 9 (AEI, Manchester) sowie CH 4 (Atlas MAT, Bremen).

1. Phenylcarbamoylierung von 1-Hydroxy-2-phenylisoharnstoff (1aA)

Entsprechend Lit.¹⁾ werden 1,52 g (10 mmol) **1aA** in 30 ml Chloroform wasserfrei mit 1,19 g (10 mmol) Phenylisocyanat 2 h rückfließend erhitzt, dann das Lösungsmittel abgezogen. Das verbleibende Öl wird mit 10 ml Ether versetzt; im Kühlschrank kristallisieren 0,15 g (8 %) *3-Amino-4-phenyl-Δ²-1,2,4-oxadiazolin-5-on* (**5aA**) aus (physikal. Daten s.u.). Weitere Aufbewahrung in der Kälte liefert 1,80 g (66 %) *O-Phenyl-N-phenylcarbamoyloxyisoharnstoff* (**4aA**). C₁₄H₁₃N₃O₃ (271,3) Ber.: C 62,0 H 4,83 N 15,5; Gef.: C 62,4 H 4,86 N 15,2.

2. 3-Amino-4-phenyl-Δ²-1,2,4-oxadiazolin-5-on (5a)

a. 1,35 g (5 mmol) **4aA** werden in Ethanol 2 h zum Rückfluß erhitzt. Das Lösungsmittel wird i. Vak. entfernt und das resultierende braune Öl in Ether aufgenommen. **5a** kristallisiert teilweise aus. Einengen des Filtrats liefert weiteres Produkt. Ausb. 0,50 g (56 %). ¹H-NMR: δ (ppm) = 6,35 (s; 2H, NH₂), 7,53 (s; 5H, Arom.). –MS (70 eV, 60°): m/e 177 (100 %, M⁺), 149 (2), 133 (11), 119 (39), 106 (18), 105 (11), 104 (47), 91 (70), 77 (86), 65 (22), 64 (39), 63 (20), 52 (10), 51 (41), 50 (14), 43 (13).

b. 1,52 g (10 mmol) **1aA** werden in 30 ml Chloroform wasserfrei mit 1,19 g (10 mmol) Phenylisocyanat durch 2 h Rückflußerhitzen zur Reaktion gebracht, das Lösungsmittel i. Vak. entfernt, der ölige Rückstand in Ethanol aufgenommen und wiederum 2 h zum Sieden erhitzt. Aufzuarbeiten wie unter a. Ausb. 1,03 g (58 %). C₈H₇N₃O₂ (177,2) Ber.: C 54,2 H 3,98 N 23,7; Gef.: C 54,3 H 4,06 N 23,7.

3. Phenylcarbamoylierung von 1dA, 1dB und 1dC durch Rückflußerhitzen in CHCl₃

Je 10 mmol **1dA**, **1dB**, **1dC** werden in 20 ml Chloroform wasserfrei mit 1,19 g (10 mmol) Phenylisocyanat versetzt und 2 h unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Das Lösungsmittel wird i. Vak. entfernt und aufgearbeitet:

a. Bei Verwendung von **1dA** wird das resultierende Öl in 15 ml Ether aufgenommen und die sich im Kühlschrank bildenden Kristalle mit kleinen Mengen kalten Ethers zur Entfernung anhaftenden Phenols gewaschen. Es werden gewonnen 1,20 g (51 %) *2-tert-Butyl-3-imino-4-phenyl-1,2,4-oxadiazolidin-5-on* (**5d**). C₁₂H₁₃N₃O₂ (233,3) Ber.: C 61,8 H 6,48 N 18,0; Gef.: C 62,2 H 6,48 N 17,6. ¹H-NMR: δ (ppm) = 1,44 (s; 9H, tBu), 7,55 (s; 5H, Arom.), 6, 5–6, 9 (1H, NH). –MS (70 eV, 100°): m/e 233 (4 %, M⁺), 218 (<1), 191 (13), 178 (8), 177 (51), 162 (8), 135 (13), 134 (24), 133 (16), 120 (6), 119 (55), 118 (28), 104 (8), 93 (80), 92 (22), 91 (32), 83 (5), 77 (21), 64 (20), 57 (57), 44 (100).

b. Bei Verwendung von **1dB** wird das resultierende Öl in 15 ml Ether aufgenommen; während abgespaltenes 2,2,2-Trichlorethanol und Anilingelöst bleiben, werden durch fraktionierte Kristallisation 0,40 g (17 %) **5d** sowie 1,15 g (40 %) *2-tert-Butyl-3-(2,2,2-trichlorethoxy)-Δ³-1,2,4-oxadiazolin-5-on* (**9dB**) gewonnen. C₈H₁₁Cl₃N₂O₃ (289,5) Ber.: C 33,2 H 3,83 Cl 36,7 N 9,7; Gef.: C 33,1 H 3,82 Cl 36,1 N 9,6. –¹H-NMR: δ (ppm) = 1,48 (s; 9H, tBu), 5,32 (s; 2H, Cl₃CCH₂-O).

c. Bei Verwendung von **1dC** wird der verbleibende feste Rückstand, bestehend aus *1-tert-Butyl-1-phenylcarbamoyloxy-2-(2,2,2-trifluorethyl)isoharnstoff* (**4dC**), aus Ether umkristallisiert. Ausb. 2,95 g (89 %). C₁₄H₁₈F₃N₃O₃ (333,3) Ber.: C 50,5 H 5,44 F 17,1 N 12,6; Gef.: C 50,6 H 5,46 F 16,9 N 12,7.

4. 2-tert-Butyl-3-(2,2,2-trichlorethoxy)- Δ^3 -1,2,4-oxadiazolin-5-on (9dB)

Zu einer Suspension von 2,63 g (10 mmol) **1dB** in 20 ml Wasser werden 10 ml (10 mmol) N-NaOH gegeben, dann bei 10° 1,08 g (10 mmol) Chlorameisensäureethylester unter Rühren zusetzt. Es wird 1 h nachgerührt, abgesaugt und mit Wasser chloridfrei gewaschen. Einengen der Mutterlauge liefert weiteres **9dB**. Ausb. 2,35 g (81 %); physikal. Daten s.o.

5. Phenylcarbamoylierung von **1dA**, **1dB** und **1dC** bei Raumtemperatur in $CHCl_3$

Je 10 mmol **1dA**, **1dB**, **1dC** werden in 20 ml Chloroform wasserfrei mit 1,19 g (10 mmol) Phenylisocyanat versetzt und 2 h bei Raumtemp. belassen. Das Lösungsmittel wird entfernt und aufgearbeitet:

a. Bei Verwendung von **1d** wird nach Behandlung analog 3.a. 2-tert-Butyl-3-imino-4-phenyl-1,2,4-oxadiazolidin-5-on (**5d**) gewonnen.

b. Bei Verwendung von **1dB** wird der feste Rückstand mit 30 ml Petrolether verrührt, dann abgesaugt. 3,75 g (98 %) 1-tert-Butyl-1-phenylcarbamoyloxy-2-(2,2,2-trichlorethyl)-isoharnstoff (**4dB**) werden als weißes Pulver erhalten. $C_{14}H_{18}Cl_3N_3O_3$ (382,7) Ber.: C 43,9 H 4,74 Cl 27,8 N 11,0; Gef.: C 43,7 H 4,47 Cl 27,0 N 11,0. –¹H-NMR: δ (ppm) = 1,48 (s; 9H, tBu), 4,96 (s; 2H, Cl_3CCH_2-O), 7,05–7,48 (m; 6H, Arom. und 1NH), 7,97 (s; 1H, NH).

c. Bei Verwendung von **1dC** wird der feste Rückstand, bestehend aus **4dC**, aus Ether umkristallisiert.

6. Cyclisierung von **4dB** und **4dC** zu **5d**

a. 1,91 g (5 mmol) **4dB** werden in 20 ml Ethanol 10 min zum Sieden erhitzt. Das nach Entfernen des Lösungsmittels erhaltene Öl wird mit 15 ml Ether versetzt, worauf im Kühlschrank 0,83 g (71 %) **5d** auskristallisieren.

b. 1,67 g (5 mmol) **4dC** werden in 20 ml Ethanol 2 h zum Sieden erhitzt. Nach Entfernung des Lösungsmittels und des abgespaltenen 2,2,2-Trifluorethanolis i. Vak. resultiert **5d** in quantitativer Ausbeute.

7. 3-Imino-4-phenyl-1,2,4-oxadiazolidin-5-one **5b**, **5c**, **5d**, **5e** sowie deren Hydrochloride **6b**, **6c**, **6d**, **6e**

a. 3-Imino-2,4-diphenyl-1,2,4-oxadiazolidin-5-on (**5b**)

1,14 g (5 mmol) **1bA**, suspendiert in 20 ml Chloroform, werden mit 0,60 g (5 mmol) Phenylisocyanat versetzt. Es wird gerührt, bis sich eine fast klare Lösung gebildet hat (~30 min), von geringen ungelösten Anteilen abfiltriert und i. Vak. eingeeengt. Das resultierende Öl wird mit 20 ml Ether versetzt; das im Kühlschrank kristallisierende Produkt wird durch Waschen mit wenig Ether von anhaftendem Phenol befreit. Ausb. 0,72 g (57 %). $C_{14}H_{11}N_3O_2$ (253,3) Ber.: C 66,4 H 4,38 N 16,6; Gef.: C 66,5 H 4,50 N 16,4. –MS (70 eV, 83°): m/e 253 (26 %, M^+), 210 (41), 209 (64), 168 (11), 139 (15), 119 (8), 118 (37), 92 (28), 91 (100), 77 (82), 65 (36), 64 (68), 63 (27), 51 (49), 45 (33).

5-Oxo-2,4-diphenyl-1,2,4-oxadiazolidin-3-iminiumchlorid (**6b**)

0,51 g (2 mmol) **5b** werden unter Erwärmen in 10 ml Ether wasserfrei gelöst, Hydrogenchlorid eingeleitet, abgesaugt und mit wenig kaltem Ethanol wasserfrei gewaschen. Ausb. 0,55 g (96 %). $C_{14}H_{11}N_3O_2 \cdot HCl$ (289,7) Ber.: C 58,0 H 4,17 N 14,5; Gef.: C 58,0 H 4,26 N 14,5.

b. 3-Imino-2-methyl-5-phenyl-1,2,4-oxadiazolidin-5-on (**5c**)

1,66 g (10 mmol) frisch hergestelltes **1cA** werden in 20 ml Chloroform wasserfrei bei Raumtemp. mit 1,19 g (10 mmol) Phenylisocyanat versetzt. Nach 2 h wird das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Das resultierende Öl besteht aus einem Gemisch von **5c** und abgespaltenem Phenol. MS (70 eV, 43°) des

Gemisches: m/e 191, Peak höchster Masse für M^+ von **5c** ($C_9H_9N_3O_2 = 191,2$) sowie m/e 94, Peak mit rel. Intensität 100 % für M^+ von Phenol.

Einleiten von Hydrogenchlorid in die etherische Lösung liefert 1,65 g (72 %) *2-Methyl-5-oxo-4-phenyl-1,2,4-oxadiazolidin-3-iminiumchlorid (6c)*. $C_9H_9N_3O_2 \cdot HCl$ (227,7) Ber.: C 47,5 H 4,43 N 18,5; Gef.: C 47,5 H 4,52 N 18,5. – MS (70 eV, 74°): m/e 192 (100 %, $M^+ - HCl + H$), 191 (37, $M^+ - HCl$), 159 (8), 147 (11), 146 (31), 145 (8), 120 (38), 119 (88), 118 (10), 105 (9), 94 (48), 93 (18), 92 (15), 91 (55), 77 (38), 66 (17), 65 (28), 64 (32), 63 (20), 51 (20), 45 (34).

c. **5d** siehe Vorschriften 3.a., 5.a. und 6

2-tert-Butyl-5-oxo-4-phenyl-1,2,4-oxadiazolidin-3-iminiumchlorid (6d)

Aus 0,47 g (2 mmol) **5d** wie unter 7.a. Ausb. 0,48 g (89 %). $C_{12}H_{15}N_3O_2 \cdot HCl$ (269,7) Ber.: C 53,4 H 5,98 N 15,6; Gef.: C 53,2 H 6,17 N 15,6.

d. *1-(3-Imino-5-oxo-4-phenyl-1,2,4-oxadiazolidin-2-yl)-1-cyclohexancarbonitril (5e)*

1,33 g (5 mmol) **1eC** werden in 30 ml Tetrahydrofuran wasserfrei mit 0,60 g (5 mmol) Phenylisocyanat 3 h zum Rückfluß erhitzt. Die Hälfte des Lösungsmittels wird i. Vak. entfernt und 20 ml Petrolether zugegeben. Es wird i. Vak. bis zur beginnenden Kristallbildung eingengt, die Fällung dann im Kühlschrank vervollständigt. Ausb. 1,05 g (74 %). $C_{15}H_{16}N_4O_2$ (284,3) Ber.: C 63,4 H 5,67 N 19,7; Gef.: C 63,6 H 5,72 N 19,7. – MS (70 eV, 180°): m/e 284 (< 1 %, M^+), 242 (8), 239 (9), 178 (16), 177 (100), 133 (14), 120 (8), 119 (16), 118 (17), 108 (14), 104 (16), 93 (13), 91 (22), 81 (18), 77 (17), 64 (7), 51 (7), 44 (34).

1-(3-Imino-5-oxo-4-phenyl-1,2,4-oxadiazolidin-2-yl)-1-cyclohexancarbonitril-hydrochlorid (6e)

Aus 0,57 g **5e** wie unter 7.a. Ausb. 0,60 g (94 %). $C_{15}H_{16}N_4O_2 \cdot HCl$ (320,8) Ber.: C 56,2 H 5,34 N 17,5; Gef.: C 56,3 H 5,30 N 17,5.

8. Saure Hydrolyse von **5d**

1,16 g (5 mmol) **5d** werden in einer Mischung von 10 ml konz. Salzsäure und 10 ml 60proz. Essigsäure 30 min unter Rückfluß erhitzt, nach dem Abkühlen mit 3 N-NaOH neutralisiert, mehrere h im Kühlschrank aufbewahrt, abgesaugt, mit kaltem Wasser chloridfrei gewaschen und umkristallisiert. Es resultieren 0,45 g (51 %) *3-Amino-4-phenyl- Δ^2 -1,2,4-oxadiazolin-5-on (5a)*. Physikal. Daten s. unter 2.

9. Milde Hydrolyse von **6b**, **6c**, **6d**, **6e** zu **7b**, **7c**, **7d**, **7e**

a. *2,4-Diphenyl-1,2,4-oxadiazolidin-3,5-dion (7b)*

0,51 g (2 mmol) **6b** werden in 10 ml 90proz. Ethanol 1 h rückfließend erhitzt. Im Kühlschrank kristallisieren 0,12 g (24 %) **7b** aus. Laut IR-Spektrum identisch mit der in Lit.⁵⁾ beschriebenen Substanz.

b. *2-Methyl-4-phenyl-1,2,4-oxadiazolidin-3,5-dion (7c)*

Aus 0,46 g (2 mmol) **6c** wie unter 9.a. Das Lösungsmittel wird auf die Hälfte eingengt. Ausb. 0,10 g (26 %). Laut IR-Spektrum identisch mit der in Lit.⁶⁾ beschriebenen Substanz.

c. *2-tert-Butyl-4-phenyl-1,2,4-oxadiazolidin-3,5-dion (7d)*

Aus 0,54 g (2 mmol) **6d** wie unter 9.a. Durch Zugabe von Wasser wird das Produkt ausgefällt. Ausb. 0,19 g (41 %). Laut IR-Spektrum identisch mit der in Lit.⁷⁾ beschriebenen Substanz.

d. 1-(3,5-Dioxo-4-phenyl-1,2,4-oxadiazolidin-2-yl)-1-cyclohexanarbonitril (**7e**)

Aus 0,64 g (2 mmol) **6e** wie unter 9.a. Es werden 10 ml Wasser zugesetzt und i. Vak. bis zur beginnenden Kristallbildung eingeeengt. Nach Stehen im Kühlschrank resultieren 0,28 g (49 %). Laut IR-Spektrum identisch mit der in Lit.⁸⁾ beschriebenen Substanz.

Literatur

- 1 E. Grigat, R. Pütter und C. König, Chem. Ber. 98, 144 (1965).
- 2 M. Neitzel und G. Zinner, Arch. Pharm. (Weinheim), 314, 2 (1981).
- 3 R. Buyle, F. Eloy und R. Lenaers, Helv. Chim. Acta 46, 1073 (1963).
- 4 Als überlegene Abgangsgruppe erwies sich Phenol gleichermaßen in der Reaktion von Cyansäureestern mit Carbonsäurehydraziden: G. Zinner, M. Neitzel und I. Holdt, Arch. Pharm. (Weinheim) 311, 1050 (1978).
- 5 G. Zinner, Arch. Pharm. (Weinheim) 296, 420 (1963).
- 6 G. Zinner, Arch. Pharm. (Weinheim) 294, 765 (1961).
- 7 G. Zinner und B. Geister, Arch. Pharm. (Weinheim) 307, 39 (1974).
- 8 U. Krüger und G. Zinner, Arch. Pharm. (Weinheim) 311, 579 (1978).
- 9 (a) G. Zinner, Angew. Chem. 72, 76 (1960);
(b) G. Zinner, Arch. Pharm. (Weinheim) 293, 657 (1960).

[Ph 234]

Arch. Pharm. (Weinheim) 314, 18–25 (1981)

Inhaltsstoffe von *Albizzia zygia*

Thomas Schoppa¹⁾ und Peter Pachaly*

Pharmazeutisches Institut der Universität Bonn, Kreuzbergweg 26, D-5300 Bonn 1
Eingegangen am 7. Februar 1980

Aus der Rinde von *Albizzia zygia* (Mimosaceae) wurden Lupen-20(30)-3 β -ol (**1**), 14 α -Stigmast-5-en-3 β -ol (**3**) und 5 α -Stigmast-7,22-dien-3 β -ol (**5**) isoliert, die Blätter enthalten zusätzlich **1**-Glykosid und vier weitere, mit SbCl₃-Reagens anfärbbare Substanzen.

Constituents of *Albizzia zygia*

Lupen-20(30)-3 β -ol (**1**), 14 α -stigmast-5-en-3 β -ol (**3**) and 5 α -stigmast-7,22-dien-3 β -ol (**5**) were isolated from the bark of *Albizzia zygia* (Mimosaceae). Leaves also contain these substances and, in addition, a glycoside of **1** as well as four further compounds which give a positive reaction with SbCl₃.

Verschiedene *Albizzia*-Saponine zeigen abortive (Albitocin²⁾) und anthelmintische (Musenin³⁾) Wirkungen. Hinweise von *Wakama*⁴⁾ auf Saponine und auch Alkaloide in der westafrikanischen Walnuß *Albizzia zygia* Macbride (Mimosaceae), veranlaßten uns, von der bisher noch nicht untersuchten und in der afrikanischen Volksmedizin gebrauchten Pflanze Rinde und Blätter zu untersuchen. Entgegen der Literatur⁴⁾ konnten wir jedoch Dragendorff-positive Substanzen weder in der Rinde noch in den Blättern nachweisen.