

Arch. Pharm. (Weinheim) 314, 268–271 (1981)

Einstufige Synthese von 3,5-Diimino-1,2,4-oxadiazolidinen

Heinz-Günther Schecker und Gerwalt Zinner*

Institut für Pharmazeutische Chemie der Technischen Universität Braunschweig,
Beethovenstraße 55, 3300 Braunschweig
Eingegangen am 16. Mai 1980

Die Titelverbindungen **4** lassen sich aus *N*-substituierten Hydroxylaminen **1** und Carbodiimiden **2** in *einstufiger* Synthese gewinnen; ihre Hydrolyse kann zweistufig über **5** zu **6** durchgeführt werden, von denen **6a** auch einstufig aus **1a** und Methylisocyanat (**7**) erhältlich ist.

One-Step Synthesis of 3,5-Diimino-1,2,4-oxadiazolidines

The title compounds **4** are synthesized from *N*-substituted hydroxylamines **1** and carbodiimides **2** by a one-step procedure. They hydrolyze in two steps to yield **5** and **6**. Reaction of **1a** and methyl isocyanate (**7**) leads to **6a** in one step.

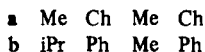
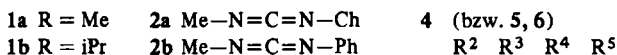
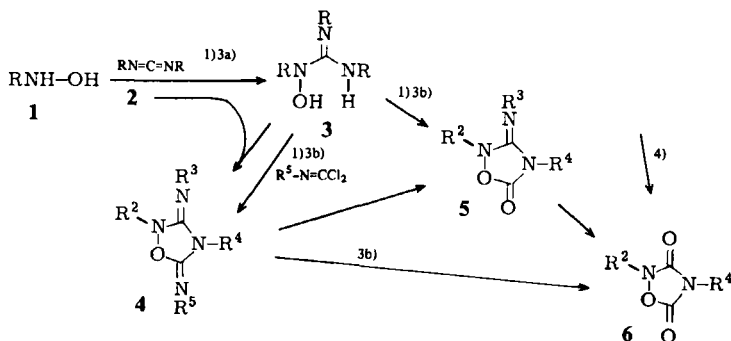
Wie wir früher gezeigt haben¹⁾, lassen sich *N*-substituierte Hydroxylamine **1** an Carbodiimide **2** zu (substituierten) 1-Hydroxyguanidinen **3** addieren, die mit Carbimidichloriden („Isocyanidichloriden“) zu 3,5-Diimino-1,2,4-oxadiazolidinen **4** cyclisiert werden können.

An den nachstehend beschriebenen 2 Beispielen fanden wir, daß sich das C-5-Ringglied [R-N=C] auch mittels Carbodimid **2** einbringen und somit die Synthese von **4** auch ausgehend von **1**-HCl mit 2 mol **2** (ohne Isolierung der 1-Hydroxyguanidine **3**) *einstufig* durchführen läßt.

Der Einsatz der unsymmetrisch-substituierten Carbodimide **2a** und **2b** zeigte, daß in beiden Fällen die [H₃C-N]-Komponente sowohl als N-4-Ringglied eingebaut, als auch (aus der zweiten Molekel) als H₃C-NH₂ · HCl abgespalten wurde: beide Ringglieder C-3 und C-5 wurden also mit dem jeweils anders-substituierten Carbodimid-Teilstück [R-N=C] (hier: R = Cyclohexyl) (**2a**) bzw. Phenyl (**2b**) gebildet (s. S. 269).

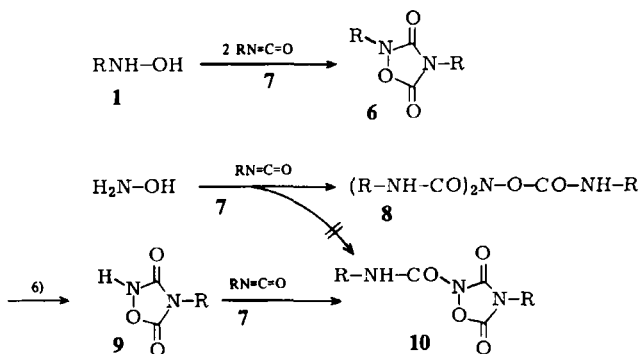
Die saure Hydrolyse der beiden *Imino*- zu *Oxo*-funktionen ließ sich *stufenweise* durchführen: zunächst an C-5 zu (substituiertem) 3-Imino-1,2,4-oxadiazolidin-5-on **5**, dann an C-3 zu (substituiertem) 1,2,4-Oxadiazolidin-3,5-dion **6**²⁾. Von diesen Hydrolyseprodukten wurde **5** bereits früher durch cyclisierende Carbonylierung von **3** mit Chlorameisensäureestern¹⁾, sowie Chlorameisensäurethioestern und *Isocyanaten*^{3b)} dargestellt: das Ringsystem **6** ist durch mehrere unserer Arbeiten bekanntgeworden⁴⁾.

Wie mit (2 mol) *Carbodiimid* (**2**) zu **4** ließ sich *N*-Methylhydroxylaminhydrochlorid (**1a**-HCl) auch mit (überschüssigem) *Methylisocyanat* **7** zum Ringtyp **6** umsetzen. Auf (unsubstituiertes) Hydroxylaminhydrochlorid übertragen trat jedoch der Ringschluß nicht ein, sondern es wurde nur *N,N,O*-Tris(methylcarbamoyl)hydroxylamin **8**⁵⁾ isoliert. Das im



Me = Methyl / iPr = Isopropyl / Ch = Cyclohexyl / Ph = Phenyl

Fälle einer auch hier erfolgenden Cyclisierung zu erwartende 4-Methyl-2-methylcarbamoyl-1,2,4-oxadiazolidin-3,5-dion **10** haben wir aus der 2-unsubstituierten Ringverbindung **9**⁶⁾ durch (nachfolgende) Methylcarbamoylierung herstellen können ⁷⁾.



R = Methyl

Experimenteller Teil

1. Einstufige Synthese von 3,5-Diimino-1,2,4-oxadiazolidinen **4** aus N-substituierten Hydroxylaminen **1** und Carbodiimiden **2**

Zu 10 mmol **1**-hydrochlorid in 20 ml wasserfr. Ethanol tropft man (Rühren, Eiskühlung) 20 mmol **2** in 20 ml des gleichen Lösungsmittels; nach 3–5 d Stehen bei Raumtemp. erhält man durch Zutropfen von Wasser die Verbindungen **4**:

1.1. 4-Cyclohexyl-3,5-dicyclohexylimino-2-methyl-1,2,4-oxadiazolidin (4a) aus **1a** und **2a** in 40% Ausb. Schmp. 117°; IR (KBr) 1730, 1695 cm^{-1} . $\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}$ (292,4) Ber. C 65,7 H 9,65 N 19,2 Gef. C 65,8 H 9,84 N 19,3.

1.2. 2-Isopropyl-4-methyl-3,5-diphenylimino-1,2,4-oxadiazolidin (4b) aus **1b** und **2b** in 61% Ausb. Schmp. 94°; IR (KBr) 1730, 1670 cm^{-1} . $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}$ (308,4) Ber. C 70,1 H 6,54 N 18,2 Gef. C 70,1 H 6,74 N 18,0.

2. Zweistufige Hydrolyse von **4** zu 3-Imino-1,2,4-oxadiazolidin-5-onen **5** und 1,2,4-Oxadiazolidin-3,5-dionen **6**

1. Stufe: 10 mmol **4** kocht man 30 min in 40 ml konz. Salzsäure, verdünnt nach dem Abkühlen mit Wasser, neutralisiert mit 3N-NaOH, bringt i. Vak. zur Trockne und gewinnt durch mehrfache Extraktion mit Petrolether (40°) die Verbindungen **5**.

2. Stufe: In 1. Stufe erhaltenes **5** wird in 10 ml Ethanol und 3 ml konz. Salzsäure 45 min rückfließend erhitzt und wie nach dem 1. Hydrolyseschritt aufgearbeitet, man erhält die Verbindungen **6**.

2.1. aus 4a: 28 % 3-Cyclohexylimino-2,4-dimethyl-1,2,4-oxadiazolidin-5-on (**5a**) als farbloses Öl; IR (Film) 1805, 1705 cm^{-1} und 23 % 2,4-Dimethyl-1,2,4-oxadiazolidin-3,5-dion (**6a**), Schmp. 55–57° [Lit. ^{4d)} 56°], IR (KBr) übereinstimmend mit authentischer Substanz^{4d)}, siehe auch 3.1.

2.2. aus 4b: 82 % Isopropyl-4-methyl-3-phenylimino-1,2,4-oxadiazolidin-5-on (**5b**), Schmp. 60–61°; IR (KBr) 1805, 1675 cm^{-1} . $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2$ (133,3) Ber. C 61,8 H 6,48 N 18,0 Gef. C 61,4 H 6,94 N 18,0.

Im zweiten Hydrolyseschritt erhält man 8 % 2-Isopropyl-4-methyl-1,2,4-oxadiazolidin-3,5-dion (**6b**) als farbloses Öl; IR (Film) 1830, 1745 cm^{-1} .

3. Umsetzungen mit Methylisocyanat (**7**)

3.1. 10 mmol **1a**-hydrochlorid erhitzt man in 40 ml 790 min zum Rückfluß, entfernt die Festsubstanz, extrahiert das aus dem Filtrat i. Vak. erhaltene Öl erschöpfend mit Petrolether (30–75°), versetzt die Extrakte mit einigen Tropfen Ethanol und gewinnt durch Einengen i. Vak. 53 % 2,4-Dimethyl-1,2,4-oxadiazolidin-3,5-dion (**6a**), siehe auch 2.1.), Schmp. 55–57° (Ethanol); IR (KBr) 1830, 1750 cm^{-1} . $\text{C}_4\text{H}_6\text{N}_2\text{O}_3$ (130,1) Ber. C 36,9 H 4,65 N 21,4 Gef. C 36,8 H 4,67 N 21,4.

3.2. 40 mmol Hydroxylaminhydrochlorid und 10 g **7** erhitzt man 4 h rückfließend in 25 ml Dioxan und läßt bei Raumtemp. auskristallisieren; man erhält 69 % *N,N,O*-Tris(methylcarbamoyl) = hydroxylamin (**8**), Schmp. 168–169° [Lit. ⁵⁾ 155–158°] (Ethanol); IR (KBr) 1790, 1720, 1680 cm^{-1} . $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_4$ (204,2) Ber. C 35,3 H 5,93 N 27,5 Gef. C 35,2 H 6,00 N 27,4.

3.3. 1 mmol 4-Methyl-1,2,4-oxadiazolidin-3,5-dion (**9**)⁶⁾ und 2 g **7** erhitzt man 1 h rückfließend in 5 ml Dioxan, engt i. Vak. ein und kristallisiert aus Benzol/Petrolether (40°) um; man erhält 85 % 4-Methyl-2-methylcarbamoyl-1,2,4-oxadiazolidin-3,5-dion (**10**), Schmp. 116–117°, IR (KBr) 1835, 1760, 1710 cm^{-1} ; ¹H-NMR (60 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 3,00 (d (J = 5 Hz) $\text{H}_2\text{C-NH}$, nach D_2O -Zugabe s), 3,22 (s, CH_3) 6,8 (breit $\text{H}_3\text{C-NH}$, verschwindet nach D_2O -Zugabe). $\text{C}_5\text{H}_7\text{N}_3\text{O}_4$ (173,1) Ber. C 34,7 H 4,08 N 24,3 Gef. C 34,5 H 3,75 N 24,2.

Literatur und Anmerkungen

- 1 G. Zinner und H. Groß, Chem. Ber. 105, 1709 (1972).
- 2 Eine nicht stufenweise (ohne Isolierung von **5**) direkt zu **6** verlaufende Hydrolyse wurde in anderen Fällen schon erwähnt^{3b)}.
- 3 G. Voß, E. Fischer und H. Werchan, Z. Chem. 14 a) 58, b) 102 (1972).
- 4 G. Zinner, a) Naturwissenschaften 46, 14 (1959); b) Arch. Pharm. (Weinheim) 294, 765 (1961);

- c) 420; d) G. Zinner und R.-O. Weber, Arch. Pharm. (Weinheim) 298, 580 (1965) und spätere Arbeiten.
- 5 G. Zinner und R. Stoffel, Arch. Pharm. (Weinheim) 303, 139 (1970); wir erhielten jetzt den höheren Schmp. von 168–169°.
- 6 G. Zinner und M. Hitze, Arch. Pharm. (Weinheim) 303, 139 (1970); über den Reaktionsverlauf berichten wir demnächst: G. Zinner, M. Menzel, R. Sunderdiek und E. Fischer, Arch. Pharm. (Weinheim), im Druck.
- 7 Hydroxylamin(base) und Phenylisocyanat reagierten, allerdings bei (siedepunktsbedingter) höherer Temp., dagegen zum entsprechenden Verbindungstyp **10** (Phenyl statt Methyl)⁸. Hier ließ sich aber *N,N,O*-Tris(phenylcarbamoyl)hydroxylamin nicht direkt, sondern nur auf einem Umweg erhalten⁹.
- 8 G. Zinner, R.-O. Weber und W. Ritter, Arch. Pharm. (Weinheim) 298, 869 (1965).
- 9 G. Zinner und E.-U. Ketz, Arch. Pharm. (Weinheim) 309, 741 (1976).

[Ph 272]

Arch. Pharm. (Weinheim) 314, 271–276 (1981)

Chinazolinone, 1. Mitt.

Synthese von Indolo[2,1-b]chinazolinonen

Rainer Domanig

Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie der Universität Innsbruck,
Innrain 52a, A-6020 Innsbruck, Österreich
Eingegangen am 16. Mai 1980

Drei Möglichkeiten zur Synthese einiger neuer Indolo[2,1-b]chinazolinone **2a–2d** werden beschrieben, denkbare Reaktionsmechanismen diskutiert.

Quinazolinones, I: Synthesis of Indolo[2,1-b]quinazolinones

Three routes are described for the synthesis of the new indolo[2,1-b]quinazolinones **2a–2d**. Reaction mechanisms are discussed.

Das Indolo[2,1-b]chinazolin-Ringsystem, welches den hier beschriebenen neuen Verbindungen **2a–2d** zugrundeliegt, ist bisher wenig bearbeitet worden, obwohl es schon eine lange Geschichte hat.

Das erstmal findet es sich in der Verbindung des „Anhydroisatin- α -anthranilids“ **1**, das schon 1892 von *O'Neill*¹⁾ als eines der Oxidationsprodukte bei der Reaktion von Indigo mit KMnO_4 in Eisessig synthetisiert wurde; die korrekte Struktur wurde 1915 von *Friedländer* und *Roschdestwensky*²⁾ ermittelt. Die gleiche Verbindung konnte 1971 als „Tryptanthrin“ (**1**) von *Schindler* und *Zühner*³⁾ als Stoffwechselprodukt aus dem Hefepilz *Candida lipolytica* nach Tryptophanverfütterung isoliert und ihre antibiotische Wirkung nachgewiesen werden⁴⁾.