

LIEBIGS ANNALEN DER CHEMIE

HERAUSGEGEBEN VON DER
GESELLSCHAFT DEUTSCHER CHEMIKER

JAHRGANG 1981 · HEFT 2 · SEITE 191 – 346

Zur Reaktion von *N*-Hydroxyharnstoffen mit C_1 -Bausteinen; ein neuer Zugang zu 2-Alkyl-4-aryl-1,2,4-oxadiazolidin-3-onen

Rainer Becker* und Wolfgang Rohr

BASF Aktiengesellschaft, Hauptlaboratorium,
D-6700 Ludwigshafen

Eingegangen am 5. März 1980

Herrn Prof. Dr. M. Seefelder zum 60. Geburtstag gewidmet.

Beschrieben wird die Synthese von 2-Alkyl-4-aryl-1,2,4-oxadiazolidin-3-onen **2**, deren biologische Wirkung aus Gründen der Analogie zu ähnlichen Strukturen interessierte. In diesem Zusammenhang wurde die Reaktion von *N*-Hydroxyharnstoffen **1** mit verschiedenen C_1 -Bausteinen untersucht, wobei mit Formaldehyd Dioxadiazacyclooctanderivate **7** entstehen. – Die herbizide Aktivität der Substanzen **2** wird kurz besprochen.

Reaction of *N*-Hydroxyureas with C_1 -Synthons; a New Synthesis of 2-Alkyl-4-aryl-1,2,4-oxadiazolidin-3-ones

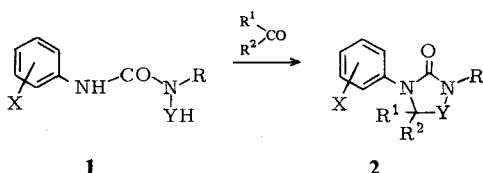
The synthesis of 2-alkyl-4-aryl-1,2,4-oxadiazolidin-3-ones **2** is described, whose biological activity was of interest, because of their structural similarity to known herbicides. In this context, the reaction of *N*-hydroxyureas with various C_1 -synthons has been investigated with formaldehyde; dioxadiazacyclooctanederivatives **7** are formed. – The herbicidal activity of the new compounds **2** is discussed.

Der einzige bislang bekannt gewordene Zugang zu 2-Alkyl-4-aryl-1,2,4-oxadiazolidin-3-onen, die Cyclisierung von *N'*-Alkyl-*N'*-aryl-*N'*-hydroxyharnstoffen **1** mittels Carbonylverbindungen, liefert lediglich die 5,5-Dialkylderivate¹⁾ **2** mit $R^1, R^2 \neq H$, $Y = O$ (Schema 1).

Wegen der biologischen Wirkung vergleichbarer überbrückter Harnstoffderivate interessierte uns die Synthese der entsprechenden unsubstituierten Verbindungen **2** mit $R^1 = R^2 = H$. Diese sind überraschenderweise durch Umsetzung von **1** mit Formaldehyd nicht zugänglich, obgleich analoge Cyclisierungen des *N*-Aminoharnstoffs **1** mit

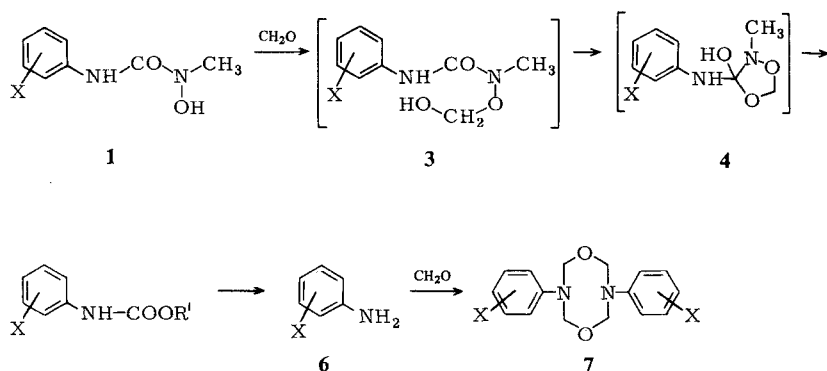
Liebigs Ann. Chem. **1981**, 191 – 197

Schema 1



Y = N zu den Triazolidinonen **2** mit Y = N beschrieben sind²⁾. Es werden vielmehr statt **2** in guter Ausbeute die Dioxadiazacyclooctanderivate **7** isoliert. Für deren Bildung wird der nachstehende Ablauf, der formal einer intramolekularen Harnstoffhydrolyse entspricht, angenommen (Schema 2).

Schema 2



5a: $\text{R}^1 = \text{H}$

5b: $\text{R}^1 = \text{CH}_3$

1, 3-7	a	b	f	p	q
X	3,4-Cl ₂	3-CF ₃	3,5-Cl ₂	4-CF ₃	3,5-Br ₂

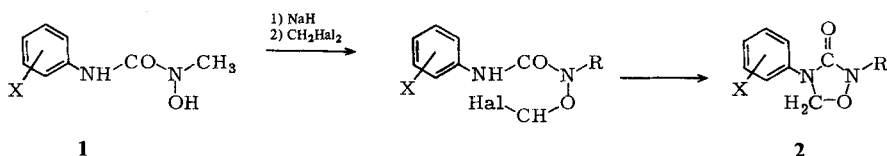
Die primäre Hydroxygruppe im zunächst gebildeten Additionsprodukt **3** ist als Abgangsgruppe offensichtlich nicht mehr geeignet. Somit tritt die Nucleophilie des Sauerstoffs in den Vordergrund und veranlaßt eine nahezu quantitativ ablaufende intramolekulare Akoholyse der Harnstoffgruppierung unter Bildung des Dioxazolidins **4**. Der Heterocycus **4** zerfällt zum Carbaminsäurederivat **5a**, welches seinerseits unter Kohlendioxidabspaltung das kernsubstituierte Anilin **6** liefert. Dieses reagiert mit überschüssigem Formaldehyd zum Dioxadiazacyclooctanderivat **7**. Unterstützt wird diese Vorstellung durch die beiden folgenden Beobachtungen:

1) Wird die Reaktion in Methanol statt Dioxan durchgeführt, so wird anstelle der instabilen Säure **5a** deren stabiler Ester **5b** als Endprodukt gebildet.

2) Die direkte Umsetzung der als Zwischenprodukte angenommenen Aniline **6** mit Formaldehyd ergibt ebenfalls die Dioxadiazacyclooctane **7**³⁻⁵⁾.

Der Einbau einer geeigneteren Fluchtgruppe in die Position der primären Hydroxygruppe von **3** sollte die Cyclisierung zu **2** ermöglichen. Tatsächlich zeigt der glatte Verlauf der Reaktion von **1** mit Ketonen¹⁾, daß diese Bedingung bereits durch eine tertiäre Hydroxygruppe erfüllt wird. Ebenso verläuft die Umsetzung bei Verwendung von Dihalogennmethanderivaten, wobei das sehr labile Halogen des intermediären α -Halogenethers als Abgangsgruppe fungiert (Schema 3).

Schema 3



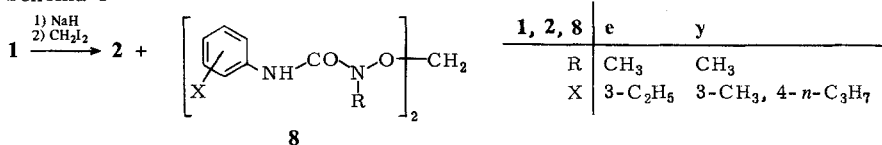
1, 2	a	b	c	d	e	f	g	h
R	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃
X	3,4-Cl ₂	3-CF ₃	4-Br	3-Cl, 4-F	3-C ₂ H ₅	3,5-Cl ₂	3-Cl, 4-CH ₃	2-F

1, 2	i	k	l	m	n	o	p	q
R	CH ₃	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	CH(CH ₃) ₂	CH(CH ₃) ₂	CH(CH ₃) ₂
X	3-C(CH ₃) ₃	3,4-Cl ₂	3-CF ₃	H	4-Cl	3,4-Cl ₂	3-CF ₃	4-Br

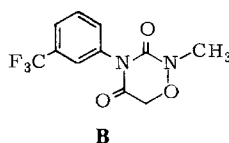
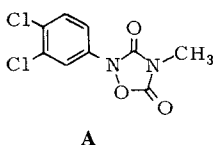
1, 2	r	s	t	u	v	w	x
R	CH(CH ₃) ₂	CH(CH ₃) ₂	CH(CH ₃) ₂	CH(CH ₃) ₂	CH(CH ₃) ₂	CH(CH ₃) ₂	CH(CH ₃) ₂
X	2-F	3-F	4-F	3,5-Cl ₂	3-CF ₃ , 4-Cl	3-Cl, 4-CH ₃	4-Cl

Als Cyclisierungskomponente bewährte sich Bromchlormethan, während Diiodmethan eine offenbar zu labile Abgangsgruppe liefert und damit in weniger selektiv verlaufender intermolekularer Reaktion die Bildung der [1:2]-Produkte **8** begünstigt. Dieser Effekt tritt besonders deutlich bei donatorsubstituiertem Phenylrest, also bei wenig acider NH-Bindung zutage (Schema 4).

Schema 4



Die Oxadiazolidone **2** lassen wegen der eingebauten überbrückten Harnstoffstruktur in Analogie zu bekannten Wirkstoffen wie **A** und **B** eine ähnlich gute herbizide Aktivität erwarten. Umfangreiche Gewächshaustests⁶⁾ lassen zwar noch die typische Harnstoffwirkung der Derivate des Typs **2** erkennen; die Aktivität ist jedoch in allen untersuchten Fällen für eine weitere Entwicklung der Produkte zu gering.



Experimenteller Teil

1,2,4-Oxadiazolidin-3-one 2. – *Allgemeine Vorschrift:* 0.1 mol **1**⁷⁾ werden in 200 ml trockenem Dimethylsulfoxid gelöst und unter Stickstoff bei Raumtemperatur portionsweise mit 0.1 mol Natriumhydrid versetzt. Nach 30 min. Rühren tropft man 0.1 mol Bromchormethan bei 20°C hinzu. Die anfangs exotherme Reaktion klingt rasch ab. Nach 2 h gibt man vorsichtig in 500 ml Eis/Wasser, extrahiert 3mal mit je 150 ml Essigester und dampft ein. Durch Säulenchromatographie über Kieselgel mit Methylendichlorid wird die Substanz analysenrein erhalten.

4-(3,4-Dichlorphenyl)-2-methyl-1,2,4-oxadiazolidin-3-on (2a): Erhalten aus **1a**. Ausb. 48%; Schmp. 143–144°C.

$C_9H_8Cl_2N_2O_2$ (247.00) Ber. C 43.8 H 3.3 Cl 28.7 N 11.3
Gef. C 44.0 H 3.3 Cl 28.6 N 11.2

2-Methyl-4-(3-trifluormethylphenyl)-1,2,4-oxadiazolidin-3-on (2b): Erhalten aus **1b**. Ausb. 42%; Schmp. 83–85°C.

$C_{10}H_9F_3N_2O_2$ (246.12) Ber. C 48.8 H 3.7 F 23.2 N 11.4
Gef. C 49.1 H 4.1 F 22.8 N 11.3

4-(4-Bromphenyl)-2-methyl-1,2,4-oxadiazolidin-3-on (2c): Erhalten aus **1c**. Ausb. 27%; Schmp. 107–110°C.

$C_9H_9BrN_2O_2$ (257.01) Ber. C 42.1 H 3.5 Br 31.1 N 10.9
Gef. C 42.5 H 3.6 Br 31.1 N 10.8

4-(3-Chlor-4-fluorphenyl)-2-methyl-1,2,4-oxadiazolidin-3-on (2d): Erhalten aus **1d**. Ausb. 41%; Schmp. 129–130°C.

$C_9H_8ClFN_2O_2$ (230.55) Ber. C 46.9 H 3.5 Cl 15.4 N 12.1
Gef. C 46.8 H 3.4 Cl 15.1 N 12.1

4-(3-Ethylphenyl)-2-methyl-1,2,4-oxadiazolidin-3-on (2e): Erhalten aus **1e**. Ausb. 39%; Schmp. 17–19°C.

$C_{11}H_{14}N_2O_2$ (206.13) Ber. C 64.1 H 6.8 N 13.6 Gef. C 64.1 H 6.8 N 13.5

4-(3,5-Dichlorphenyl)-2-methyl-1,2,4-oxadiazolidin-3-on (2f): Erhalten aus **1f**. Ausb. 45%; Schmp. 137–139°C.

$C_9H_8Cl_2N_2O_2$ (247.00) Ber. C 43.8 H 3.3 Cl 28.7 N 11.3
Gef. C 44.0 H 3.5 Cl 28.5 N 11.4

4-(3-Chlor-4-methylphenyl)-2-methyl-1,2,4-oxadiazolidin-3-on (2g): Erhalten aus **1g**. Ausb. 42%; Schmp. 96–98°C.

$C_{10}H_{11}ClN_2O_2$ (226.57) Ber. C 53.0 H 4.9 Cl 15.7 N 12.4
Gef. C 52.7 H 4.9 Cl 16.1 N 12.2

4-(2-Fluorphenyl)-2-methyl-1,2,4-oxadiazolidin-3-on (2h): Erhalten aus **1h**. Ausb. 48%; Öl.

$C_9H_9FN_2O_2$ (196.10) Ber. C 55.1 H 4.6 F 9.7 N 14.3
Gef. C 54.8 H 4.5 F 9.8 N 14.3

4-(3-*tert*-Butylphenyl)-2-methyl-1,2,4-oxadiazolidin-3-on (**2i**): Erhalten aus **1i**. Ausb. 45%; Öl.

$C_{13}H_{18}N_2O_2$ (234.15) Ber. C 66.7 H 7.7 N 12.0 Gef. C 66.3 H 7.8 N 12.10

4-(3,4-Dichlorphenyl)-2-ethyl-1,2,4-oxadiazolidin-3-on (**2k**): Erhalten aus **1k**. Ausb. 47%; Schmp. 80 – 81 °C.

$C_{10}H_{10}Cl_2N_2O_2$ (260.92) Ber. C 46.0 H 3.8 Cl 27.2 N 10.7
Gef. C 46.2 H 3.8 Cl 27.8 N 10.6

2-Ethyl-4-(3-trifluormethylphenyl)-1,2,4-oxadiazolidin-3-on (**2l**): Erhalten aus **1l**. Ausb. 38%; Schmp. 77 – 78 °C.

$C_{11}H_{11}F_3N_2O_2$ (260.13) Ber. C 50.7 H 4.2 F 21.9 N 10.8
Gef. C 50.5 H 4.2 F 22.3 N 10.8

2-Ethyl-4-phenyl-1,2,4-oxadiazolidin-3-on (**2m**): Erhalten aus **1m**. Ausb. 46%; Öl.

$C_{11}H_{12}N_2O_2$ (192.12) Ber. C 62.5 H 6.3 N 14.6 Gef. C 62.4 H 6.2 N 14.7

4-(4-Chlorphenyl)-2-ethyl-1,2,4-oxadiazolidin-3-on (**2n**): Erhalten aus **1n**. Ausb. 43%; Schmp. 56 – 57 °C.

$C_{10}H_{11}ClN_2O_2$ (226.57) Ber. C 53.0 H 4.9 Cl 15.7 N 12.3
Gef. C 52.8 H 4.8 Cl 16.0 N 12.5

4-(3,4-Dichlorphenyl)-2-isopropyl-1,2,4-oxadiazolidin-3-on (**2o**): Erhalten aus **1o**. Ausb. 42%; Schmp. 65 – 67 °C.

$C_{11}H_{12}Cl_2N_2O_2$ (275.03) Ber. C 48.0 H 4.4 Cl 25.8 N 10.2
Gef. C 48.4 H 3.9 Cl 25.9 N 10.3

2-Isopropyl-4-(3-trifluormethylphenyl)-1,2,4-oxadiazolin-3-on (**2p**): Erhalten aus **1p**. Ausb. 48%; Öl.

$C_{12}H_{13}F_3N_2O_2$ (274.14) Ber. C 52.6 H 4.8 F 20.8 N 10.2
Gef. C 52.1 H 5.0 F 20.9 N 10.5

4-(4-Bromphenyl)-2-isopropyl-1,2,4-oxadiazolidin-3-on (**2q**): Erhalten aus **1q**. Ausb. 44%; Schmp. 71 – 73 °C.

$C_{11}H_{13}BrN_2O_2$ (285.04) Ber. C 46.3 H 4.6 Br 28.0 N 9.8
Gef. C 46.5 H 4.2 Br 27.3 N 9.7

4-(2-Fluorphenyl)-2-isopropyl-1,2,4-oxadiazolidin-3-on (**2r**): Erhalten aus **1r**. Ausb. 36%; Öl.

$C_{11}H_{13}FN_2O_2$ (224.13) Ber. C 58.9 H 5.8 F 8.5 N 12.5
Gef. C 58.8 H 5.8 F 8.7 N 12.7

4-(3-Fluorphenyl)-2-isopropyl-1,2,4-oxadiazolidin-3-on (**2s**): Erhalten aus **1s**. Ausb. 47%; Schmp. 47 – 49 °C.

$C_{11}H_{13}FN_2O_2$ (224.13) Ber. C 58.9 H 5.8 F 8.5 N 12.5
Gef. C 58.9 H 5.8 F 8.7 N 12.7

4-(4-Fluorphenyl)-2-isopropyl-1,2,4-oxadiazolidin-3-on (**2t**): Erhalten aus **1t**. Ausb. 45%; Schmp. 70 – 74 °C.

$C_{11}H_{13}FN_2O_2$ (214.13) Ber. C 58.9 H 5.8 F 8.5 N 12.5
Gef. C 59.1 H 5.7 F 8.6 N 12.5

4-(3,5-Dichlorphenyl)-2-isopropyl-1,2,4-oxadiazolidin-3-on (**2u**): Erhalten aus **1u**. Ausb. 49%; Schmp. 68 – 70 °C.

$C_{11}H_{12}Cl_2N_2O_2$ (275.03) Ber. C 48.0 H 4.4 Cl 25.8 N 10.2
Gef. C 48.5 H 4.6 Cl 25.6 N 10.0

4-(4-Chlor-3-trifluormethylphenyl)-2-isopropyl-1,2,4-oxadiazolidin-3-on (**2v**): Erhalten aus **1v**. Ausb. 48%; Schmp. 92–95 °C.

$C_{12}H_{12}ClF_3N_3O_2$ (308.59) Ber. C 46.6 H 3.9 N 9.1 Gef. C 46.2 H 3.7 N 9.4

4-(3-Chlor-4-methylphenyl)-2-isopropyl-1,2,4-oxadiazolidin-3-on (**2w**): Erhalten aus **1w**. Ausb. 42%; Schmp. 63–65 °C.

$C_{12}H_{15}ClN_2O_2$ (254.59) Ber. C 56.5 H 5.9 Cl 14.0 N 11.0
Gef. C 56.3 H 5.9 Cl 15.5 N 11.1

4-(4-Chlorphenyl)-2-isopropyl-1,2,4-oxadiazolidin-3-on (**2x**): Erhalten aus **1x**. Ausb. 54%; Schmp. 66–68 °C.

$C_{11}H_{13}ClN_2O_2$ (240.58) Ber. C 54.9 H 5.4 Cl 14.7 N 11.6
Gef. C 55.3 H 5.5 Cl 14.6 N 11.6

1,5-Diaryl-3,7-dioxa-1,5-diazacyclooctane **7**. – *Allgemeine Vorschrift*: Zu einem Gemisch von 100 ml 40proz. Formaldehyd-Lösung, 40 ml 10proz. Schwefelsäure und 50 ml Dioxan wird eine Lösung von 0.1 mol **6** in 100 ml Dioxan langsam getropft. Nach 2stdg. Nachrühren bei Raumtemperatur wird das Produkt durch Zugabe von Wasser vollständig ausgefällt, abgesaugt und mit Wasser gewaschen.

1,5-Bis(3,4-dichlorphenyl)-3,7-dioxa-1,5-diazacyclooctan (**7a**): Erhalten aus **6a**. Ausb. 93%; Schmp. 225–228 °C (aus Aceton).

$C_{16}H_{14}Cl_4N_2O_2$ (408.00) Ber. C 47.1 H 3.5 Cl 34.7 N 6.9
Gef. C 47.1 H 3.4 Cl 34.7 N 7.0

1,5-Bis(3-trifluormethylphenyl)-3,7-dioxa-1,5-diazacyclooctan (**7b**): Erhalten aus **6b**. Ausb. 79%; Schmp. 139–140 °C (aus Cyclohexan).

$C_{18}H_{16}F_6N_2O_2$ (406.20) Ber. C 53.1 H 3.9 F 28.1 N 6.9
Gef. C 53.4 H 3.7 F 29.4 N 6.8

1,5-Bis(3,5-dichlorphenyl)-3,7-dioxa-1,5-diazacyclooctan (**7f**): Erhalten aus **6f**. Ausb. 91%; Schmp. 210–211 °C (aus DMF).

$C_{16}H_{14}Cl_4N_2O_2$ (408.00) Ber. C 47.1 H 3.5 Cl 34.7 N 6.9
Gef. C 47.4 H 3.4 Cl 34.4 N 7.0

1,5-Bis(4-trifluormethylphenyl)-3,7-dioxa-1,5-diazacyclooctan (**7p**): Erhalten aus **6p**. Ausb. 84%; Schmp. 200–202 °C (aus Cyclohexan/Essigester).

$C_{18}H_{16}F_6N_2O_2$ (406.20) Ber. C 53.1 H 3.9 F 28.1 N 6.9
Gef. C 52.9 H 3.8 F 29.3 N 7.0

1,5-Bis(3,5-dibromphenyl)-3,7-dioxa-1,5-diazacyclooctan (**7q**): Erhalten aus **6q**. Ausb. 91%; Schmp. 235–238 °C (aus DMF).

$C_{16}H_{14}Br_4N_2O_2$ (585.83) Ber. C 32.8 H 2.4 Br 54.5 N 4.8
Gef. C 32.5 H 2.4 Br 54.7 N 4.7

Umsetzung von **1a** mit Formaldehyd

a) In Dioxan zu **7a**: 11.7 g (50 mmol) **1a** wird in 60 ml Dioxan gelöst und zu einem Gemisch von 50 ml 40proz. Formaldehyd-Lösung, 25 ml Dioxan und 20 ml 10proz. Schwefelsäure getropft. Nach 3 h wird durch Zugabe von Wasser vollständig ausgefällt und abgesaugt. Erhalten werden 10.3 g **7a**. Schmp. 225–228 °C (aus Aceton); identisch mit dem aus **6a** erhaltenen Derivat (Misch-Schmp. 225–228 °C).

b) In Methanol zu Methyl-N-(3,4-Dichlorphenyl)carbammat (**5b**): 11.7 g (50 mmol) **1a** in 50 ml Methanol werden zu einem Gemisch von 40 ml 40proz. Formaldehyd-Lösung, 10 ml 10proz.

Schwefelsäure und 40 ml Wasser bei Raumtemperatur getropft. Nach 15stdg. Rühren bei Raumtemperatur wird abgesaugt und aus Essigester/Petrolether umkristallisiert. Ausb. 5.1 g (46%) **5b**; Schmp. 100–102 °C.

Umsetzung von 1e und 1y mit Diiodmethan: 0.1 mol **1** werden in 200 ml trockenem Dimethylsulfoxid gelöst und unter Stickstoff bei Raumtemperatur portionsweise mit 0.1 mol Natriumhydrid versetzt. Nach 30min. Rühren tropft man 0.1 mol Diiodmethan zu, wobei die Temperatur unter 30 °C gehalten wird. Es wird über Nacht nachgerührt, mit 100 ml Wasser hydrolysiert und die abgeschiedene Verbindung **8** abgesaugt. Das Filtrat wird nach weiterer Wasserzugabe mit Methylendichlorid extrahiert. Das Methylendichloridextrakt wird abdestilliert und Verbindung **2** säulenchromatographisch über Kieselgel mit Methylendichlorid gereinigt.

Methylen-1,1'-dioxibis[3-(3-ethylphenyl)-1-methylharnstoff] (8e): Erhalten aus **1e**. Ausb. 29%; Schmp. 139–141 °C (aus Essigester).

$C_{21}H_{28}N_4O_4$ (400.26) Ber. C 63.0 H 7.0 N 14.0 Gef. C 63.3 H 7.1 N 13.6

4-(3-Ethylphenyl)-2-methyl-1,2,4-oxadiazolidin-3-on (2e): Ausb. 24%; Schmp. 17–19 °C. Nach Misch.-Schmp. (17–19 °C) identisch mit dem nach obiger Vorschrift erhaltenen **2e**.

Methylen-1,1'-dioxibis[3-(5-isopropyl-3-methylphenyl)-1-methylharnstoff] (8y): Erhalten aus **1y**. Ausb. 41%; Schmp. 173–175 °C (aus Essigester).

$C_{25}H_{36}N_4O_4$ (456.31) Ber. C 65.8 H 7.9 N 12.3 Gef. C 65.6 H 8.0 N 12.4

4-(5-Isopropyl-3-methylphenyl)-2-methyl-1,2,4-oxadiazolidin-3-on (2y): Ausb. 22%; Öl.

$C_{13}H_{18}N_2O_2$ (234.16) Ber. C 66.7 H 7.7 N 12.0 Gef. C 66.4 H 7.6 N 11.8

¹⁾ *Eszakmagyarorszag, Vegyimuvek* (Erf. P. Agocs, A. Gajdasci, Z. Pinter, S. Nagy und J. Fabian) D.O.S. 2625848 (9. Juni 1976) [Chem. Abstr. **86**, 89838 a (1977)].

²⁾ *Velsicol Chem. Corp.* (Erf. J. Krenzer) US-Pat. 3922162 (18. Febr. 1975) [Chem. Abstr. **84**, 121839 y (1976)].

³⁾ *Ciba AG* (Erf. J. Kern) D.O.S. 1953249 (22. Okt. 1969) [Chem. Abstr. **73**, 26571 u (1970)].

⁴⁾ *Ciba AG* (Erf. H. Nackbur, J. Kern und A. Maeder) D.O.S. 1961884 (10. Dez. 1969) [Chem. Abstr. **73**, 78495 s (1970)].

⁵⁾ W. V. Farrar, J. Appl. Chem. **14**, 389 (1964).

⁶⁾ Herrn Dr. Würzer, Limburgerhof, danken wir für die Durchführung der biologischen Untersuchungen.

⁷⁾ Die Harnstoffderivate **1** werden in üblicher Weise durch Umsetzung der Phenylisocyanate mit *N*-Alkylhydroxylaminen bei 0 °C in Methylendichlorid hergestellt.