Arch. Pharm. (Weinheim) *314*, 294–302 (1981)

Neue Untersuchungen zur Synthese von 1,2,4-Oxadiazolidin-3,5-dionen

Gerwalt Zinner*, Matthias Menzel, Rainer Sunderdiek und Eberhard Fischer

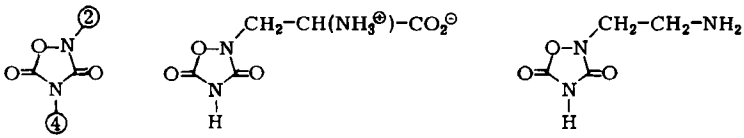
Institut für Pharmazeutische Chemie der Technischen Universität Braunschweig, Beethovenstraße 55, D-3300 Braunschweig
Eingegangen am 29. Mai 1980

Synthesewege für die unsubstituierte Titelverbindung und 4-substituierte Derivate werden erneut untersucht.

New Investigations on Syntheses of 1,2,4-Oxadiazolidine-3,5-diones

Syntheses of the title compound and its 4-substituted derivatives are reinvestigated.

Die 1959 erstmals synthetisierte, den *Urazolen, Hydantoinen, 3,5-Pyrazolidindionen* und *2,4-Oxazolidindionen* isoelektronische heteromonocyclische Verbindungsklasse der *1,2,4-Oxadiazolidin-3,5-dione* **(A)**[1] hat nach Auffinden eines in der Natur vorkommenden Derivates, der *Quisqualinsäure* **(B)**[2] und der ZNS-depressiven Wirkung deren Decarboxylierungsproduktes, des *Quisqualamins* **(C)**[3] an Interesse gewonnen.



A **B** **C**

Von **A** wurden alle 4 Substitutionsmuster erstmals in unserem Arbeitskreis hergestellt: der unsubstituierte Cyclus[4], sowie 4-substituierte[5)6)], 2-substituierte[5] und 2,4-disubstituierte[1] Derivate.

Die Synthesemöglichkeiten der als Ausgangsstoffe für weitere Reaktionen interessanten Substitutionstypen wurden nun erneut untersucht:

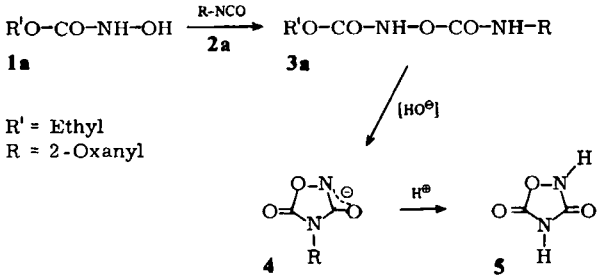
1. Unsubstituiertes 1,2,4-Oxadiazolidin-3,5-dion (5)

Diese Substanz wurde, auch von anderen Autoren, als Ausgangsstoff für **B** und **C**, bisher nur nach unserem Verfahren[4] hergestellt, durch Addition von Hydroxylamin(-Base) an *N*-Alkoxycarbonylisocyanat und nachfolgende Cyclisierung im alkalischen Milieu unter Abspaltung von Alkohol. Jetzt gingen wir mit Vorteil umgekehrt von *N*-Hydroxycarbamaten (im Beispiel dem Ethylester **1a**) und Isocyansäure (in der für Reaktionen in

0365-6233/81/0404-0294 $ 02.50/0

© Verlag Chemie, GmbH, Weinheim 1981

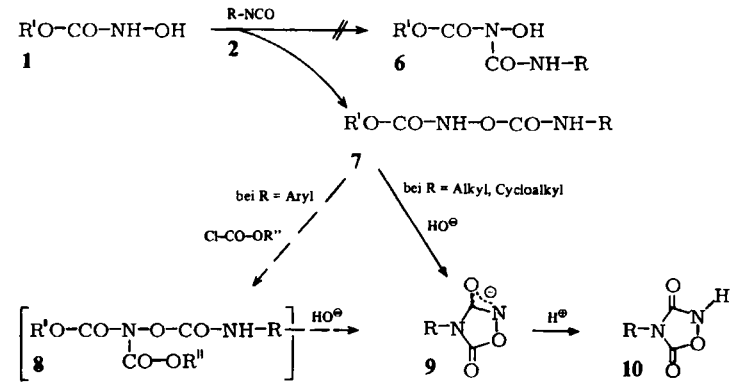
organischen Lösungsmitteln geeigneten „geschützten" Form des (2-Oxanyl)isocyanats **(2a)**[7]) aus, erzielten über die isolierte *O*-carbamoylierte Verbindung **3** den Ringschluß durch Abspaltung von Ethanol im alkalischen Milieu zu **4**, aus dem unter Protonierung des Anions mit Hydrogenchlorid die Oxanyl-Gruppe zur gewünschten Verbindung **5** abgespalten wurde. Die Ausbeute über alle Schritte betrug 51 %.



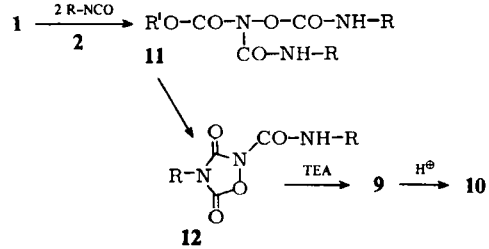
2. In 4-Stellung substituierte 1,2,4-Oxadiazolidin-3,5-dione (10)

Die Umsetzung von *N*-Hydroxycarbamaten **1** führt nicht nur mit **2a**, sondern allgemein mit Alkyl- und Arylisocyanaten **2** unter *O*-Carbamoylierung zu den isolierten Derivaten **7**[10]. Bei *aliphatischer* Substitution erwies sich deren Carbamoyl-*N*-Atom als ausreichend nucleophil, um im alkalischen Milieu unter Abspaltung von Alkohol den Ringschluß zu **9** eintreten zu lassen; bei *Aryl*-Substitution (des Carbamoyl-*N*-Atoms) konnten wir die Cyclisierung unter Verwendung von Chlorameisensäureester erzielen, vermutlich durch Bildung von **8** als (nicht isoliertes) Intermediat mit erhöhter Acylierungsbereitschaft. Dieses Verfahren arbeitet dann in der experimentellen Durchführung wie unser ursprüngliches[5)11)], nun aber mit durch Isolierung gesichertem Verlauf über **7**[10].

Statt von aliphathischen *N*-Hydroxycarbamaten **1** kann auch von aromatischen Vertretern ausgegangen werden, jedoch erschwert dann die Abspaltung von Phenolen (statt Alkoholen) die Aufarbeitung und Reindarstellung von **10**.

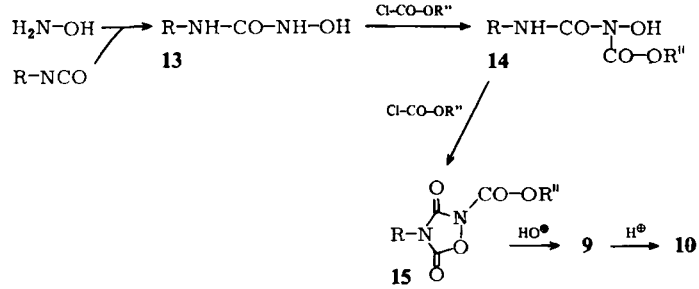


Sehr einfach gestaltet sich die Synthese von **10**, wenn 1 Teil *N*-Hydroxycarbamat **1** mit je 2 Teilen Isocyanat **2** und Triethylamin (= TEA) in Aceton umgesetzt werden.



Unter geeigneten Bedingungen lassen sich die Zwischenstufen **11** und **12** gezielt erhalten (s. exp. Teil) und dann mit Triethylamin in Aceton in **10** überführen.

Geht man statt von *N*-Hydroxycarbamaten **1** von *N*-Hydroxyharnstoffen **13** aus, so erfolgt die Acylierung mit Chlorameisensäureestern an *N*-1 (zu **14**), und man benötigt demzufolge für den Ringschluß ein Carbonylierungsreagens, zweckmäßigerweise in Form eines weiteren Mols Chlorameisensäureester; die Isolierung und Struktursicherung von **15** ist möglich, aber nicht notwendig: man kann auch hier die gesamte Reaktionsfolge (ausgehend von Hydroxylamin und Isocyanat) ohne Zwischenisolierung bis zu **10** durchführen.



Von einigen Derivaten **10** wurden die pK_a-Werte bestimmt; sie machen den Einfluß des 4-Substituenten auf die Acidität des Lactam-Systems (C-3/N-2) deutlich: 4-Methyl = 4,03; 4-Cyclohexyl = 3,40; 4-Phenyl = 3,04.

Experimenteller Teil

Von allen mit Summenformel und Mol.-Masse beschriebenen Substanzen wurden zutreffende elementaranalytische Daten (C, H, N; gegebenenfalls Cl, F) erhalten.

1. Zu Kapitel 1

1.1. Je 10 mmol *N*-Hydroxy-ethylcarbamat **(1a)** und (2-Oxanyl)isocyanat **(2a)** läßt man in 50 ml Benzol (Rückfluß) oder Aceton (Raumtemp.) reagieren, entfernt das Lösungsmittel, bringt die Rückstände mit Ether/Petrolether zur Kristallisation und kristallisiert aus Chloroform/Ether/Petrolether um; man erhält 86 % *N-(2-Oxanyl)carbamoyloxy-ethylcarbamat* **(3)**, Schmp. 132–133°; IR (KBr) 1770, 1750 cm^{-1}. $C_9H_{16}N_2O_4$ (232,2).

1.1.1. 10 mmol **3** erwärmt man in je 20 ml Ethanol und Wasser mit 4 ml 1N-NaOH 30 min auf 60°, titriert nach dem Abkühlen mit 1N-HCl auf pH 2, verdünnt mit 200 ml Wasser und extrahiert mehrfach mit Chloroform; Umkristallisieren aus Dichlormethan/Ether/Petrolether. Man erhält 51 %

1,2,4-Oxadiazolidin-3,5-dion **(5)**, Schmp. 100–102° [Lit.[4] 103–105°]; IR (KBr) 1820, 1740 cm^{-1} [übereinstimmend mit [4]]. $C_2H_2N_2O_3$ (102,1).

2. Zu Kapitel 2

2.1. Wie unter 1.1. setzt man *N*-Hydroxy-carbamate **1** mit Isocyanaten **2** um und erhält die in der Tab. aufgeführten *N-Carbamoyloxy-carbamate* **7**.

2.2. Herstellung der 4-substituierten 1,2,4-Oxadiazolidin-3,5-dione **(10)**

2.2.1. *Methode a):* Wie unter 1.1. behandelt man **7** mit NaOH und gewinnt nach dem Ansäuern die in der Tab. aufgeführten Derivate **10** (Umkristallisieren aus Ether/Petrolether). Bei Einsatz von *Aryl*isocyanaten erhält der Reaktionsansatz noch 10 mmol Chlorameisensäuremethylester.

2.2.2. *Methode b)* 10 mmol *N*-Hydroxy-carbamat **1**, 20 mmol Triethylamin und 25 mmol Isocyanat **2** läßt man 3 d bei Raumtemp. in 50 ml Aceton stehen, entfernt dann ausgeschiedene Harnstoffderivate und das Lösungsmittel, bringt nach Zusatz von 30 ml Wasser mit HCl auf pH 2 und extrahiert mehrfach mit Chloroform; nach Umkristallisieren aus Ether/Petrolether erhält man die in der Tab. aufgeführten Derivate **10.**

2.2.3. *Methode c):* In 80 ml Benzol bringt man je 0,1 mol Hydroxylamin(base) und Isocyanat **2** zur Reaktion (30 min, 50°, Rühren), setzt nach dem Abkühlen je 0,2 mol Triethylamin und Chlorameisensäurealkylester hinzu, rührt erneut 30 min, filtriert und behandelt das Filtrat 30 min bei 50° mit einer Lösung von 4,0 g NaOH in 30 ml Wasser. Den beim Einengen i. Vak. erhaltenen Rückstand löst man in 100 ml Wasser, reinigt durch Ausethern (verwerfen), säuert mit HCl auf pH 2 an und extrahiert das Reaktionsprodukt **10** (s. Tab.) erschöpfend mit Ether; Umkristallisieren aus Chloroform/Petrolether.

2.3. N-Carbamoyl-N-carbamoyloxy-carbamate **11**

Isocyanat **2** läßt man mit der halbmolaren Menge *N*-Hydroxy-carbamat **1** bei Raumtemp. in 30 ml Lösungsmittel (für **11a–h** Benzol, für **11i–r** Aceton) reagieren; Umkristallisieren aus Dichlormethan/Ether/Petrolether. S. Tab.

2.4. 4-substituierte 2-Carbamaoyl-1,2,4-oxadiazolidin-3,5-dione **12**

2.4.1. **2** läßt man mit der halbmolaren Menge *N*-Hydroxy-carbamat **1** (-ethyl- oder -phenyl) unter Triethylamin-Katalyse bei Rückfluß in Benzol **(12e)** bzw. Dioxan **(12f–j)** reagieren; Umkristallisieren wie 2.3. S. Tab.

2.4.2. Aus äquimolaren Mengen N-Carbamoyloxy-carbamat **7** (s. 2.1.) und **2** erhält man unter Triethylamin-Katalyse bei Rückfluß in Benzol die Substanzen **12a–e.** S. Tab.

2.5. *Bestimmung der pK_a-Werte von* **10** erfolgte in carbonatfreiem Ethanol-Wasser-Gemisch (1 + 1) durch Titration mit 0,1N-NaOH bei 25° (Potentiograph Metrohm E 436).

Tabelle der Derivate **7, 10, 11, 12**

Substituenten-Schlüssel: Me = Methyl / Et = Ethyl / i-Pr = Isopropyl / t-Bu = *tert*-Butyl / Ch =. Cyclohexyl / 2-Ox = 2-Oxanyl / MOM = Methoxymethyl / Ph = Phenyl / 2-Tol = 2-Tolyl / 4-Tol = 4-Tolyl / 3-Cl-Ph = 3-Chlorphenyl / 3-TMF-Ph = 3-(Trifluormethyl)phenyl.

	R'	R	Ausb. %	Schmp.° * Sdp.° (Torr) ** n_D^{20}	IR [cm^{-1}] (KBr) * (Film)	Summenformel (Mol.-Masse)
7a	i-Pr	Ph	96	131–133	1760 1742 1712	$C_{11}H_{14}N_2O_4$ (238,2)
7b	i-Pr	Ch	95	87– 89	1780 1750 1720	$C_{11}H_{20}N_2O_4$ (244,3)
7c	i-Pr	Me	98	*124–126 (1,4) ** 1,4555	*1740	$C_6H_{12}N_2O_4$ (176,2)
7d	i-Pr	Et	95	*110–120 (1,0) ** 1,4534	*1720	$C_7H_{14}N_2O_4$ (190,2)
7e	i-Pr	i-Pr	75	* 98–100 (1,3) ** 1,4414	*1730	$C_8H_{16}N_2O_4$ (204,2)
7f	i-Pr	2-Ox	91	98–100	1770	$C_{10}H_{18}N_2O_5$ (246,3)
7g	i-Pr	3-Cl-Ph	51	132–133	1762 1752 1708	$C_{11}H_{13}ClN_2O_4$ (172,7)
7h	i-Pr	2-Tol	65	89– 91	1765	$C_{12}H_{16}N_2O_4$ (225,3)
7i	Et	Ph	9	90– 92	1795	$C_{10}H_{12}N_2O_4$ (224,2)
7j	Et	Ch	95	98– 99	1748 1715	$C_{10}H_{18}N_2O_4$ (230,3)
7k	Et	2-Tol	90	88– 90	1762 1750 1705	$C_{11}H_{14}N_2O_4$ (226,2)
7l	Et	3-Cl-Ph	30	137–139	1765 1728 1618	$C_{10}H_{11}ClN_2O_5$ (258,7)
7m	t-Bu	2-Ox	80	108–110	1770 1750	$C_{11}H_{20}N_2O_5$ (260,3)
7n	t-Bu	Ph	96	120–123	1778 1760 1731 1695	$C_{12}H_{16}N_2O_4$ (252,3)
7o	t-Bu	Ch	99	101–103	1766 1722 1627	$C_{12}H_{22}N_2O_4$ (258,3)
7p	t-Bu	3-Cl-Ph	80	110–113	1769 1755 1712	$C_{12}H_{15}ClN_2O_4$ (286,7)

	R'	R	Ausb. %	Schmp.° * Sdp.° (Torr) ** n_D^{20}	IR [cm^{-1}] (KBr) * (Film)	Summenformel (Mol.-Masse)
7q	Ph	2-Ox	17	85– 87	1775 1740	$C_{13}H_{16}N_2O_5$ (280,3)
7r	Ph	Ch	70	81– 83	1730	$C_{14}H_{18}N_2O_4$ (278,3)
7s	Ph	2-Tol	87	110–113	1770	$C_{15}H_{14}N_2O_4$ (286,3)
7t	Ph	Me	15	95– 97	1770 1740	$C_9H_{10}N_2O_4$ (202,2)
7u	Ph	3-Cl-Ph	7	84– 87	1765 1730	$C_{14}H_{11}ClN_2O_4$ (306,7)
7v	Ph	t-Bu	71	83– 86	1780 1740 1710	$C_{12}H_{16}N_2O_4$ (252,3)

	R	Ausb. [%] nach Methode a) b) c)	Schmp.° * Sdp.° (Torr) ** n_D^{20}	IR [cm^{-1}] (KBr) * (Film)	Summenformel (Mol.-Masse)
10a	2-Ox	a) 75 b) 60	Rohprodukt	1815 1755	$C_7H_{10}N_2O_4$ (186,2)
10b	Ch	a) 49 b) 55 c) 76	96– 98	1810 1710	$C_8H_{12}N_2O_3$ (184,2)
10c	Me	a) 65 b) 75 c) 58	100–103	1805	$C_3H_4N_2O_3$ (116,1)
10d	Et	a) 46 b) 23	*106 (1,0) ** 1,4701	*1815 1730	$C_4H_6N_2O_3$ (130,1)
10e	i-Pr	a) 9 b) 15	*108 (1,2) ** 1,4600	*1810 1725	$C_5H_8N_2O_3$ (144,1)
10f	Ph	a) 45 b) 85 c) 78	133	1825 1755 [12] 1715	$C_8H_6N_2O_3$ (178,2)
10g	3-Cl-Ph	a) 50 b) 82 c) 24	143–145	1820 1730	$C_8H_5ClN_2O_3$ (212,6)
10h	4-Tol	a) 35 b) 46	135–137	1820 1740	$C_9H_8N_2O_3$ (192,2)
10i	3-TFM-Ph	b) 15 c) 23	164	1820 1735	$C_9H_5F_3N_2O_3$ (246,1)

	R'	R	Ausb. [%]	Schmp.°	IR [cm^{-1}] (KBr)	Summenformel (Mol.-Masse)
11a	i-Pr	2-Ox	51	128–130	1780 1730 1700	$C_{16}H_{27}N_3O_7$ (373,4)
11b	i-Pr	Ch	93	123–125	1790 1730 1690	$C_{18}H_{31}N_3O_5$ (369,5)
11c	i-Pr	2-Tol	85	70	1785 1730 1700	$C_{20}H_{23}N_3O_5$ (385,4)
11d	i-Pr	3-Cl-Ph	90	106–108	1799 1780 1735	$C_{18}H_{17}Cl_2N_3O_5$ (426,3)
11e	t-Bu	2-Ox	37	124–126	1790 1740 1705	$C_{17}H_{29}N_3O_7$ (387,4)
11f	t-Bu	Ph	32	140–142	1795 1735 1700	$C_{19}H_{21}N_3O_5$ (371,4)
11g	t-Bu	Ch	55	110–112	1780 1720 1682	$C_{19}H_{31}N_3O_5$ (381,5)
11h	t-Bu	MOM	65	97– 99	1790 1730 1695	$C_{11}H_{21}N_3O_7$ (307,3)
11i	Et	2-Ox	68	140–142	1790 1735 1708	$C_{15}H_{25}N_3O_7$ (359,4)
11j	Et	Ph	79	125–127	1798 1740 1700	$C_{17}H_{17}N_3O_5$ (343,4)
11k	Et	Ch	62	127–130	1780 1730 1700	$C_{17}H_{29}N_3O_5$ (355,3)
11l	Et	Me	55	108–110	1780 1735 1695	$C_7H_{13}N_3O_5$ (219,2)
11m	Et	2-Tol	43	100–103	1785 1740 1700	$C_{17}H_{21}N_3O_5$ (347,4)
11n	Et	Et	69	73– 75	1780 1730 1695	$C_9H_{17}N_3O_5$ (247,3)

	R'	R	Ausb. [%]	Schmp.°	IR [cm⁻¹] (KBr)	Summenformel (Mol.-Masse)
11o	Ph	2-Ox	40	130–131	1795 1745 1725	$C_{19}H_{25}N_3O_7$ (407,4)
11p	Ph	Ph	61	128–131	1780 1750 1728	$C_{21}H_{17}N_3O_5$ (391,4)
11q	Ph	2-Tol	33	110–111	1840 1755 1710	$C_{23}H_{21}N_3O_5$ (419,4)
11r	Ph	Me	80	103–105	1785 1740 1705	$C_{11}H_{13}N_3O_5$ (267,2)
12a	2-Ox	Me	20	103–105	1840 1828 1750	$C_9H_{13}N_3O_5$ (243,2)
12b	2-Ox	Ph	72	124–125	1835 1822 1770 1740	$C_{14}H_{15}N_3O_5$ (305,3)
12c	Ch	Me	50	126–128	1820 1810 1745 1720	$C_{10}H_{15}N_3O_4$ (241,3)
12d	Ch	Ph	40	104–106	1830 1815 1745 1730	$C_{15}H_{17}N_3O_4$ (303,3)
12e	Ph	Ph	74	137–139	1840 1780 1760 1710	$C_{15}H_{11}N_3O_4$ (297,3)
12f	Ch	Ch	60	100–102	1815 1750 1722	$C_{15}H_{23}N_3O_4$ (309,4)
12g	Me	Me	79	106–109	1830 1770 1695	$C_5H_7N_3O_4$ (173,1)
12h	2-Tol	2-Tol	46	126–128	1840 1760	$C_{17}H_{15}N_3O_4$ (325,4)
12i	4-Tol	4-Tol	50	132–133	1835 1755	$C_{17}H_{15}N_3O_4$ (325,4)
12j	3-Cl-Ph	3-Cl-Ph	66	126–128	1835 1755	$C_{15}H_9Cl_2N_3O_4$ (366,2)

Von **7g, 7r, 7t, 10b, 10f, 11p, 11q, 11s, 12e, 12h** wurden Massenspektren (70 eV) aufgenommen; alle zeigen **10** als Bruchstück und belegen den von **7** über **11** und **12** zu **10** formulierten Reaktionsverlauf.

Literatur und Bemerkungen

1 G. Zinner, Naturwissenschaften *46,* 14 (1959); Arch. Pharm. (Weinheim) *294,* 765 (1961).
2 I. Murakoshi, F. Kato, J. Haginiwa und T. Takemoto, Chem. Pharm. Bull. *22,* 473 (1974); T. Takemoto, K. Koike, T. Nakajima und S. Arihari, Yakugaku Zasshi *95,* 448 (1975).
3 R. H. Evans, A. A. Francis, K. Hunt, M. R. Martin und J. C. Watkins, J. Pharm. Pharmacol. *30,* 364 (1978).
4 G. Zinner und R. Stoffel, Arch. Pharm. (Weinheim) *302,* 691 (1969).
5 G. Zinner und M. Hitze, Arch. Pharm. (Weinheim) *303,* 139 (1970).
6 G. Zinner und R.-O. Weber, Arch. Pharm. (Weinheim) *298,* 580 (1965).
7 s. auch dessen Verwendung bei [8] [dort nach der Halbtrivialnomenklatur als (2-Tetrahydropyranyl)isocyanat bezeichnet]; die Hantzsch-Widman-Benennung lautet nach den vorläufigen Empfehlungen für eine Revision dieses Nomenklatur-Systems[9] (2-Oxixanyl)isocyanat.
8 G. Zinner, M. Menzel und G. Isensee, Chem.-Ztg. *103,* 18 (1979).
9 Pure Appl. Chem. *51,* 1996 (1979).
10 Die frühere Interpretation über N-carbamoylierte Derivate **6** beruhte auf dem Eisen(III)-Test des Reaktionsansatzes[5].
11 Bei der früheren Versuchsdurchführung[5] erhält man eine erheblich bessere Ausbeute durch Erhöhung des Alkalizusatzes von den dort angegebenen insgesamt 2 auf 3, besser 4 Val.
12 Die anderen Derivate **10** weisen nur *zwei* [C=O]-Banden auf. Das Auftreten einer *dritten* Bande bei **10f** läßt sich durch teilweises Vorliegen eines [C-3/N-2]-Lactim-Tautomers erklären (Methylierungsverhalten[6]); Festlegung der Lactam-Form durch N-2-Substitution führt zu Derivaten mit nur 2 [C=O]-Absorptionen. Nach Methode b) kann **10f** jedoch auch in einer Form gewonnen werden, der die Bande bei 1715 cm^{-1} fehlt.

[Ph 276]

Arch. Pharm. (Weinheim) *314,* 302–307 (1981)

Intramolekulare Aromatenalkylierungen, 11. Mitt.[1]

Synthese von 4-Methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-octahydro-5,10b-butanobenzo[f]chinolinen

Wolf Dammertz[2] und Eberhard Reimann*

Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität, Sophienstr. 10, D-8000 München 2
Eingegangen am 2. Juni 1980

Die Titel-Verbindungen **4a–c** sind durch intramolekulare Cyclisierung der Benzyl-octahydrocyclohepta-pyridine **9a, b** darstellbar, die ihrerseits durch die Stufenfolge **5** → **9** erhältlich sind. Die Strukturen von **4** werden ^1H- und ^{13}C-spektroskopisch abgesichert.

0365-6233/81/0404-0302 $ 02.50/0

© Verlag Chemie, GmbH, Weinheim 1981