

G. Zinner und M. Hitze

## Darstellung und Reaktionen von N<sup>2</sup>-unsubstituierten 3,5-Dioxo-1,2,4-oxadiazolidinen

### 40. Mitt. über Hydroxylamin-Derivate<sup>1)</sup>

Aus dem Institut für Pharmazeutische Chemie der Technischen Universität Braunschweig

(Eingegangen am 24. April 1969)

Die Behandlung N-carbamoylierter Hydroxycarbamate mit Chlorameisensäureäthylester führt nach alkalischer Hydrolyse zu N<sup>2</sup>-unsubstituierten Derivaten des 3,5-Dioxo-1,2,4-oxadiazolidins, von denen das Reaktionsverhalten bei der Aminomethylierung, sowie die Umsetzungen mit Isocyansäureestern, Xanthidrol und Diazomethan beschrieben werden.

### Synthesis and Reactions of N<sup>2</sup>-unsubstituted 3,5-Dioxo-1,2,4-oxadiazolidines

#### Part 40. Hydroxylamine-derivatives

Treatment of N-carbamoylized hydroxycarbamate with ethylchloroformate and following alkali hydrolysis leads to N<sup>2</sup>-unsubstituted derivatives of the 3,5-dioxo-1,2,4-oxadiazolidine. The reactions of these substances on the aminomethylation and with isocyanates, xanthidrol and diazomethane are described.

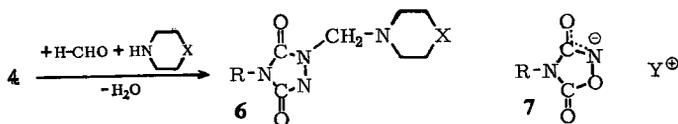
In einer früheren Mitteilung<sup>2)</sup> konnten wir als erstes und bisher einziges in 2-Stellung unsubstituiertes 3,5-Dioxo-1,2,4-oxadiazolidin das 4-Phenyl-Derivat (**4f**) beschreiben. Da bei der Herstellung gelegentlich Schwierigkeiten auftraten, suchten wir nach einem einfachen Syntheseweg, der auch auf andere Derivate übertragbar sein sollte. Wir fanden ihn durch Anwendung der Carbamat-Schutzfunktion, also ausgehend von den Alkylhydroxycarbamaten **1**, welche zunächst im wasserfreien Milieu mit 1 Mol der den gewünschten Substituenten tragenden Isocyansäureester zu den Alkoxy-carbonyl-hydroxyharnstoff-Derivaten **2** umgesetzt und dann in alkalischer Lösung mit Chlorameisensäureäthylester unter Carbonylierung zu **3** cyclisiert wurden. Die Schutzfunktion ließ sich alkalisch abspalten, nach dem Ansäuern erhielt man die gesuchten Ringverbindungen **4**.

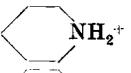
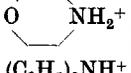
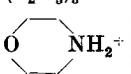
In Ergänzung der erwähnten Untersuchung<sup>2)</sup> wurden **4e** und **4f** mit Phenyl- und Cyclohexylisocyanat in die Carbamoyl-Derivate **5** übergeführt. Die IR-Spektren der neuen Verbindungen zeigen die unveränderte Lage der beiden Carbonyl-Banden des Ringsystems ( $5,5\ \mu + 5,7\ \mu$ ), die Bande der außerhalb des Ringes stehenden dritten Carbonylgruppe tritt bei  $5,8\ \mu$  auf.

<sup>1)</sup> 39. Mitt.: G. Zinner, R. Stoffel, M. Hitze und R.-O. Weber, Arch. Pharmaz. 302, 958 (1969).

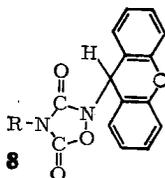
<sup>2)</sup> G. Zinner und R.-O. Weber, Arch. Pharmaz. 298, 580 (1965).





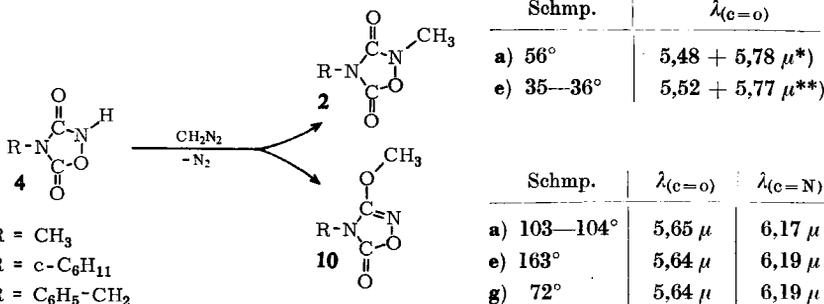
6	R	X	Schmp.	7	R	Y <sup>+</sup>	Schmp.
a)	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	O	87—88°	a)	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>		124—125°
b)	c-C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	O	117—118°	b)	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>		160—161°
c)	c-C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	CH <sub>2</sub>	94—95°	c)	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>3</sub> NH <sup>+</sup>	122—123°
d)	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CH <sub>2</sub>	O	103—104°	d)	c-C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>		114—115°

Mit methanolischer Xanthhydrollösung setzten sich die Ringverbindungen zu den in 2-Stellung xanthylierten Derivaten **8** um:



8	R	Schmp.
a)	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	133° (Zers.)
b)	c-C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	135—136° (Zers.)
c)	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	101° (Zers.)
d)	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CH <sub>2</sub>	100—101°

Bei der Methylierung der in 4-Stellung substituierten Derivate **4a** und **4e** mit Diazomethan ließen sich in jeweils 75% Gesamtausbeute die beiden isomeren Verbindungstypen **9** und **10**, von denen dem letzteren die Struktur eines 4-substituierten 3-Methoxy-5-oxo-1,2,4-oxadiazolins zukommt, im Mol-Verhältnis 4:1 erhalten. Aus dem Methylierungsansatz von **4g** wurde nur (in 12proz. Ausbeute) das Methoxy-Derivat **10g** isoliert.



\*) Auf authentischem Wege hergestellt von G. Zinner und R. Stoffel, Arch. Pharmaz. 302, 691 (1969), s. a. l. c.<sup>2</sup>).

\*\*\*) S. a. l. c.<sup>2</sup>) (Sdp.<sub>0,03</sub> 79°).

## Beschreibung der Versuche

## 1.) 4-Substituierte 3,5-Dioxo-1,2,4-oxadiazolidine (4)

0,05 Mol tert.-Butyl-N-hydroxycarbamat in 40 ml wasserfreiem Benzol versetzte man unter Rühren mit einer Lösung von 0,05 Mol des betreffenden Isocyan säureesters in 15 ml wasserfreiem Benzol und erwärmte 30 Min. auf 50° (bei 4a—d) bzw. auf dem siedenden Wasserbad (bei 4e—g). Das Benzol wurde i. Vak. entfernt, der Rückstand in Äthanol gelöst, mit 0,05 Mol Natronlauge (10proz.), dann tropfenweise mit 0,05 Mol Chlorameisensäure-äthylester, schließlich mit weiteren 0,05 Mol Natronlauge (10proz.) versetzt und 15 Min. auf dem Wasserbad erwärmt. Nach Entfernen des Äthanolis i. Vak. extrahierte man den Rückstand mit Wasser, säuerte die wäßrige Lösung mit 6 n HCl an, schüttelte mit Äther aus und gewann die Substanz aus der ätherischen Lösung:

4-Methyl-3,5-dioxo-1,2,4-oxadiazolidin (4a), Schmp. 90—92° (Chloroform und wenig Petroläther);  $\lambda_{(c=0)}$  5,54 + 5,81  $\mu$ ; Ausbeute 30% d. Th.

$C_3H_4N_2O_3$ (116,1)	Ber.: C 31,04	H 3,47	N 24,13
	Gef.: C 30,99	H 3,54	N 23,98

4-Äthyl-3,5-dioxo-1,2,4-oxadiazolidin (4b), Sdp.<sub>0,4</sub> 102—104°;  $n_D^{20}$  1,4701;  $\lambda_{(c=0)}$  5,51 + 5,77  $\mu$ ; Ausbeute 35% d. Th.

$C_4H_6N_2O_3$ (130,1)	Ber.: C 36,93	H 4,65	
	Gef.: C 36,93	H 5,08	

4-n-Propyl-3,5-dioxo-1,2,4-oxadiazolidin (4c), Sdp.<sub>0,1</sub> 88—90°;  $n_D^{20}$  1,4600;  $\lambda_{(c=0)}$  5,58 + 5,76  $\mu$ ; Ausbeute 38% d. Th.

$C_5H_8N_2O_3$ (144,1)	Ber.: C 41,67	H 5,59	
	Gef.: C 41,92	H 5,79	

4-n-Butyl-3,5-dioxo-1,2,4-oxadiazolidin (4d), Sdp.<sub>0,1</sub> 102—103°;  $n_D^{20}$  1,4675;  $\lambda_{(c=0)}$  5,50 + 5,80  $\mu$ ; Ausbeute 32% d. Th.

$C_6H_{10}N_2O_3$ (158,2)	Ber.: C 45,57	H 6,37	N 17,71
	Gef.: C 45,22	H 6,09	N 17,32

4-Cyclohexyl-3,5-dioxo-1,2,4-oxadiazolidin (4e), Schmp. 93—94° (Chloroform und Petroläther);  $\lambda_{(c=0)}$  5,52 + 5,85  $\mu$ ; Ausbeute 43% d. Th.

$C_8H_{12}N_2O_3$ (184,2)	Ber.: C 52,17	H 6,57	N 15,21
	Gef.: C 51,96	H 6,37	N 15,30

4-Phenyl-3,5-dioxo-1,2,4-oxadiazolidin (4f), Schmp. 134° (Chloroform und Petroläther); Ausbeute 28% d. Th.

$C_8H_6N_2O_3$ (178,2)	Ber.: C 53,94	H 3,39	N 15,72
	Gef.: C 54,02	H 3,54	N 15,91

4-Benzyl-3,5-dioxo-1,2,4-oxadiazolidin (4g), Schmp. 91—92° (Chloroform und Petroläther);  $\lambda_{(c=0)}$  5,51 + 5,81  $\mu$ ; Ausbeute 47% d. Th.

$C_9H_8N_2O_3$ (192,2)	Ber.: C 56,25	H 4,20	N 14,58
	Gef.: C 56,63	H 4,33	N 14,01

2.) Umsetzungen von 4 mit Isocyan säureestern zu 5 erfolgten in äquimolarem Ansatz mit Pyridin (5b) bzw. wasserfreiem Benzol (5c, d) als Lösungsmittel.

2-Cyclohexylcarbamoyl-4-phenyl-3,5-dioxo-1,2,4-oxadiazolidin (5b),

Schmp. 112—113° (Äthanol);  $\lambda_{(c=0)}$  5,45 + 5,72 + 5,82  $\mu$ ; Ausbeute 56% d. Th.

$C_{15}H_{17}N_3O_4$ (303,3)	Ber.: C 59,40	H 5,56	N 13,85
	Gef.: C 58,98	H 5,65	N 13,64

2-Phenylcarbamoyl-4-cyclohexyl-3,5-dioxo-1,2,4-oxadiazolidin (**5c**), Schmp. 114—116° (Äthanol);  $\lambda_{(c=O)}$  5,48 + 5,68 + 5,80  $\mu$ ; Ausbeute 47% d. Th.

$C_{15}H_{17}N_3O_4$ (303,3)	Ber.: C 59,40	H 5,65	N 13,85
	Gef.: C 59,41	H 5,55	N 13,75

2-Cyclohexylcarbamoyl-4-cyclohexyl-3,5-dioxo-1,2,4-oxadiazolidin (**5d**), Schmp. 105° (Äthanol);  $\lambda_{(c=O)}$  5,52 + 5,73 + 5,82  $\mu$ ; Ausbeute 59% d. Th.

$C_{16}H_{23}N_3O_4$ (309,4)	Ber.: C 58,24	H 7,49	N 13,58
	Gef.: C 58,17	H 7,53	N 13,70

3.) Aminomethylierung von **4** zu **6** erfolgte durch Umsetzung äquimolarer Mengen **4**, wäßriger Formaldehydlösung und Morpholin bzw. Piperidin in Äthanol.

2-Morpholinomethyl-4-n-butyl-3,5-dioxo-1,2,4-oxadiazolidin (**6a**), Schmp. 87—88° (Äthanol);  $\lambda_{(c=O)}$  5,53 + 5,76  $\mu$ ; Ausbeute 72% d. Th.

$C_{11}H_{19}N_3O_4$ (257,3)	Ber.: C 51,35	H 7,44	N 16,33
	Gef.: C 50,99	H 7,11	N 16,21

2-Morpholinomethyl-4-cyclohexyl-3,5-dioxo-1,2,4-oxadiazolidin (**6b**), Schmp. 117—118° (Äthanol);  $\lambda_{(c=O)}$  5,53 + 5,75  $\mu$ ; Ausbeute 80% d. Th.

$C_{15}H_{21}N_3O_4$ (283,3)	Ber.: C 55,11	H 7,47	N 14,83
	Gef.: C 54,86	H 7,40	N 15,10

2-Piperidinomethyl-4-cyclohexyl-3,5-dioxo-1,2,4-oxadiazolidin (**6c**), Schmp. 94—95° (Äthanol); Ausbeute 57% d. Th.

$C_{14}H_{23}N_3O_3$ (281,4)	Ber.: C 59,77	H 8,24	N 14,93
	Gef.: C 59,96	H 7,93	N 14,78

2-Morpholinomethyl-4-benzyl-3,5-dioxo-1,2,4-oxadiazolidin (**6d**), Schmp. 103 bis 104° (Äthanol);  $\lambda_{(c=O)}$  5,54 + 5,80  $\mu$ ; Ausbeute 73% d. Th.

$C_{14}H_{17}N_3O_4$ (291,3)	Ber.: C 57,72	H 5,88	N 14,42
	Gef.: C 58,09	H 5,88	N 14,33

4.) Amin-Salze **7** der Ringverbindungen **4** wurden ausgehend von **4f** aus dem Ansatz der Aminomethylierungsreaktion isoliert:

4-Phenyl-3,5-dioxo-1,2,4-oxadiazolidin, Piperidin-Salz (**7a**), Schmp. 124—125° (Äthanol und Äther); IR-Maxima bei 5,80 + 6,13 + 6,24  $\mu$ .

$[C_5H_{12}N]^+ [C_8H_5N_2O_3]^-$ (263,3)	Ber.: C 59,30	H 6,51	N 15,96
	Gef.: C 59,30	H 6,18	N 16,24

4-Phenyl-3,5-dioxo-1,2,4-oxadiazolidin, Morpholin-Salz (**7b**), Schmp. 160 bis 161° (Äthanol und sehr wenig Äther); IR-Maxima bei 5,80 + 6,13 + 6,23  $\mu$ .

$[C_4H_{10}NO]^+ [C_8H_5N_2O_3]^-$ (265,7)	Ber.: C 54,33	H 5,70	N 15,84
	Gef.: C 54,51	H 5,75	N 15,94

Aus äquimolaren Mengen **4f** und Triäthylamin in Äthanol erhielt man: 4-Phenyl-3,5-dioxo-1,2,4-oxadiazolidin, Triäthylamin-Salz (**7c**), Schmp. 122—123° (Äthanol und Äther), IR-Maxima bei 5,76 + 6,09 + 6,21  $\mu$ .

$[C_6H_{16}N]^+ [C_8H_5N_2O_3]^-$ (279,3)	Ber.: C 60,13	H 7,30	N 15,17
	Gef.: C 60,20	H 7,58	N 15,04

Aus äquimolaren Mengen **4e** und Morpholin in Äthanol erhielt man: 4-Cyclohexyl-3,5-dioxo-1,2,4-oxadiazolidin, Morpholin-Salz (**7d**), Schmp. 114—115° (Äthanol und Äther); IR-Maxima bei 5,85 + 6,20  $\mu$ .

$[C_4H_{10}NO]^+ [C_8H_{11}N_2O_3]^-$ (271,3)	Ber.: C 53,12	H 7,80	N 15,49
	Gef.: C 53,02	H 7,28	N 15,42

5.) Umsetzungen von **4** mit Xanthydrol in Methanol ergab aus **4f**: 4-Phenyl-2-xanthyl-3,5-dioxo-1,2,4-oxadiazolidin (**8a**), Schmp. 133° unter Zersetzung (Methanol);  $\lambda_{(c=O)}$  5,56 + 5,82  $\mu$ ; Ausbeute 73% d. Th.

$C_{21}H_{14}N_2O_4$ (358,4)	Ber.: C 70,39	H 3,94	N 7,82
	Gef.: C 70,23	H 4,10	N 7,82

aus **4e**: 4-Cyclohexyl-2-xanthyl-3,5-dioxo-1,2,4-oxadiazolidin (**8b**), Schmp. 135–136° unter Zersetzung (Methanol);  $\lambda_{(c=O)}$  5,54 + 5,81  $\mu$ ; Ausbeute 61% d. Th.

$C_{21}H_{20}N_2O_4$ (364,4)	Ber.: C 69,22	H 5,48	N 7,69
	Gef.: C 69,20	H 5,56	N 7,80

aus **4c**: 4-n-Propyl-2-xanthyl-3,5-dioxo-1,2,4-oxadiazolidin (**8c**), Schmp. 101° unter Zersetzung; Ausbeute 37% d. Th. Der 2,5 mol. Ansatz wurde nach Zugabe von 3 ml Eisessig 10 Min. a. d. Wasserbad erwärmt.

$C_{18}H_{16}N_2O_4$ (324,3)	Ber.: C 66,66	H 4,97	N 8,64
	Gef.: C 66,53	H 5,21	N 8,41

aus **4g**: 4-Benzyl-2-xanthyl-3,5-dioxo-1,2,4-oxadiazolidin (**8d**), Schmp. 100 bis 101° (Methanol);  $\lambda_{(c=O)}$  5,52 + 5,80  $\mu$ ; Ausbeute 87% d. Th.

$C_{22}H_{16}N_2O_4$ (372,4)	Ber.: C 70,96	H 4,33	N 7,52
	Gef.: C 71,01	H 4,31	N 7,50

6.) Umsetzung von **4a** mit Diazomethan in Äther:

a) aus der ätherischen Reaktionslösung kristallisierte schwerlöslich 4-Methyl-3-methoxy-5-oxo-1,2,4-oxadiazolin (**10a**), Schmp. 103–104° (Äther);  $\lambda_{(c=O)}$  5,65  $\mu$ ;  $\lambda_{(c=N)}$  6,17  $\mu$ ; Ausbeute 15% d. Th.

$C_4H_8N_2O_3$ (130,1)	Ber.: N 21,53	Gef.: N 21,64
------------------------	---------------	---------------

b) durch nachfolgendes Einengen der ätherischen Mutterlauge von a) erhielt man 2,4-Dimethyl-3,5-dioxo-1,2,4-oxadiazolidin (**9a**), Schmp. 56° (Äthanol);  $\lambda_{(c=O)}$  5,48 + 5,72  $\mu$ ; Ausbeute 60% d. Th.

7.) Umsetzung von **4e** mit Diazomethan in Äther:

a) aus der ätherischen Reaktionslösung kristallisierte schwerlöslich 4-Cyclohexyl-3-methoxy-5-oxo-1,2,4-oxadiazolin (**10e**), Schmp. 163° (Äther);  $\lambda_{(c=O)}$  5,64  $\mu$ ;  $\lambda_{(c=N)}$  6,19  $\mu$ ; Ausbeute 16% d. Th.

$C_9H_{14}N_2O_3$ (198,2)	Ber.: C 54,53	H 7,12	N 14,13
	Gef.: C 54,65	H 7,12	N 14,51

b) durch nachfolgendes Einengen der ätherischen Mutterlauge von a) erhielt man 4-Cyclohexyl-2-methyl-3,5-dioxo-1,2,4-oxadiazolidin (**9e**), Schmp. 35–36° (Äthanol);  $\lambda_{(c=O)}$  5,52 + 5,77  $\mu$ ; Ausbeute 61% d. Th.

$C_9H_{14}N_2O_3$ (198,2)	Ber.: C 54,53	H 7,12	N 14,13
	Gef.: C 54,81	H 7,02	N 13,66

8.) Umsetzung von **4g** mit Diazomethan in Äther:

Nach Abkühlung der ätherischen Reaktionslösung und Zusatz von Petroläther kristallisierte 4-Benzyl-3-methoxy-5-oxo-1,2,4-oxadiazolin (**10g**), Schmp. 72° (Äther/Petroläther);  $\lambda_{(c=O)}$  5,64  $\mu$ ;  $\lambda_{(c=N)}$  6,19  $\mu$ ; Ausbeute 12% d. Th.

$C_{10}H_{10}N_2O_3$ (206,2)	Ber.: C 58,25	H 4,89	N 13,59
	Gef.: C 58,13	H 4,83	N 13,54