

Arch. Pharm. (Weinheim) 311, 579–585 (1978)

Uwe Krüger und Gerwalt Zinner\*

## O-Acylierung von N-Cyanoalkyl-N-hydroxyharnstoffen

Institut für Pharmazeutische Chemie der Technischen Universität Braunschweig  
(Eingegangen am 21. Juli 1977)

Die Acylierung der Hydroxyharnstoffe 6 mit Säurechloriden liefert entweder die Imidazolidine 5 und Isoxazolidine 1 oder die Hydroxamsäuren 8. Bei Verwendung von Benzoesäureanhydrid wurde das N,O-Biscarbamoylhydroxylamin 9 isoliert. Mit Chlorameisensäureester gelangt man zu den 1,2,4-Oxadiazolidin-3,5-dionen 12; die Hydrolyse des als Nebenprodukt anfallenden 13 führt in zwei Stufen zum Hydroxyharnstoff 15.

### O-Acylation of N-Cyanoalkyl-N-hydroxyureas

Acylation of hydroxyureas 6 with acid chlorides leads to a mixture of imidazolidines 5 and isoxazolidines 1 or to hydroxamic acids 8. Using benzoic anhydride, N,O-biscarbamoylhydroxylamine 9 was obtained. Reaction of 6 with ethyl chloroformate yields 1,2,4-oxadiazolidine-3,5-diones 12, and hydrolysis of the by-product 13 leads to hydroxyurea 15.

Hydroxyharnstoffe lassen sich im allgemeinen mit reaktiven Säurederivaten an der Hydroxylgruppe zu O-Acylhydroxyharnstoffen umsetzen<sup>1-4</sup>. Bei der Untersuchung der Eigenschaften von  $\alpha$ -Hydroxylaminocarbonsäurenitrilen wurde nun festgestellt, daß die daraus gewonnenen Hydroxyharnstoffe 6<sup>5</sup> mit Säurechloriden und -anhydriden zwar reagierten, sich die erwarteten Verbindungen des Typs 4 aber nicht bildeten; je nach Reaktionsbedingungen wurden die in Schema I gezeigten Reaktionsprodukte isoliert.

\* Herrn Professor Dr. Dr. h. c. H. Böhme zum 70. Geburtstag

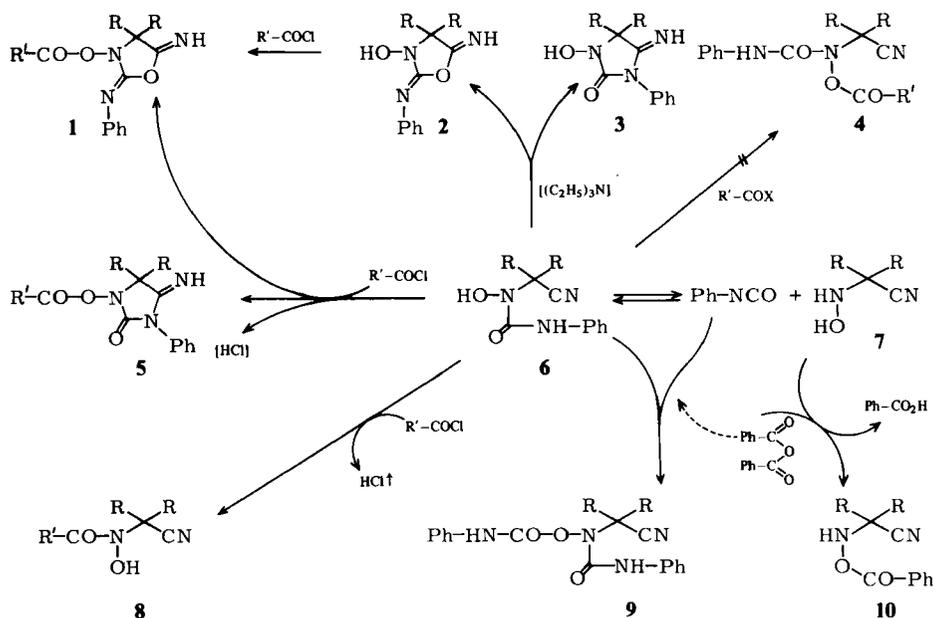
1 G. Zinner, Arch. Pharm. (Weinheim) 298, 580 (1965).

2 P. I. Svirskaya, Yu. A. Baskakov und A. I. Strebulaeva, Zh. Org. Khim. 5, 272 (1969) (russ.), 261 (engl.).

3 P. I. Svirskaya, Yu. A. Baskakov, A. I. Strebulaeva, A. F. Vasil'ev und P. V. Tibanov, Zh. Org. Khim. 5, 1861 (1969) (russ.), 1806 (engl.).

4 G. Zinner und B. Geister, Arch. Pharm. (Weinheim) 307, 39 (1974).

5 U. Krüger und G. Zinner, Arch. Pharm. (Weinheim) 311, 39 (1978).



A: -R,R- = -(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-

a: -R' = -C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>

-Ph = -C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>

B: -R = -CH<sub>3</sub>

b: -R' = -CH<sub>3</sub>

-X = -Cl oder R'-COO-

Die Acylierung der 1-(1-Cyanoalkyl)-1-hydroxyharnstoffe **6** mit Benzoylchlorid in Gegenwart äquimolarer Mengen Triäthylamin (TÄA) liefert neben geringen Mengen (3–5 %) der Isoxazolidine **1** im wesentlichen die Imidazolidine **5** in Ausbeuten von 50–80 %<sup>6</sup>.

Die beiden Ringtypen lassen sich anhand ihrer IR-Spektren unterscheiden, wobei die Carbonylabsorption der jeweils höchsten Wellenzahl (1760–1780 cm<sup>-1</sup>) der Esterfunktion zugeordnet wird. Die Verbindungen **5** zeigen außerdem die für das 4-Imino-2-imidazolidinon-Gerüst typischen Banden<sup>5</sup>: bei 1760 cm<sup>-1</sup> für die semicyclische (C=O)- und bei 1670 cm<sup>-1</sup> für die (C=N)-Doppelbindung.

Die isomeren 2,5-Diiminoisoxazolidine **1** absorbieren im Carbonylbereich bei etwa 1760 (Ester(C=O)) und 1720 cm<sup>-1</sup>. Ein Vergleich mit dem Spektrum der authentisch aus 3-Hydroxy-5-imino-4,4-pentamethylen-2-(phenylimino)isoxazolidin **2A** und Benzoylchlorid hergestellten Verbindung **1Aa** bestätigt diese Struktur.

Der Ringschluß wird offensichtlich durch das als Hilfsbase zugesetzte TÄA bewirkt, denn auch die eingesetzten Hydroxyharnstoffe lassen sich durch einfaches

6 Die Bildung von **5Aa** unter diesen Bedingungen wurde bereits kurz beschrieben<sup>8</sup>).

Erhitzen mit TAA in benzolischer Lösung cyclisieren. Hierbei entstehen die den Verbindungen **1** und **5** zugrundeliegenden Ringsysteme **2** und **3**<sup>5,7)</sup>.

Ersetzt man bei der Benzoylierung das TAA durch Natriumhydroxid, indem man in äthanolischer Lösung unter Zusatz von 10proz. NaOH arbeitet, so erhält man ausgehend von **6A** nur **1Aa**, während aus **6B** das 4-Imino-2-imidazolidinon **5Ba** entsteht.

Um die unerwünschte Cyclisierung der Hydroxyharnstoffe durch den Basenzusatz zu umgehen, kann der entstehende Chlorwasserstoff durch einen schwachen Stickstoffstrom aus dem Ansatz entfernt werden. Unter diesen Bedingungen tritt keine O-Acylierung der Hydroxyharnstoffe ein, sondern es bilden sich bei gleichzeitiger Verdrängung des Isocyanat-Restes die den verwendeten Säurechloriden entsprechenden N-(1-Cyanoalkyl)hydroxamsäuren **8**<sup>9)</sup>.

Auch durch eine Acylierung mit Carbonsäureanhydriden läßt sich die Verwendung von Hilfsbasen umgehen. Behandelt man die Hydroxyharnstoffe **6** in der Hitze mit Benzoesäureanhydrid, so erhält man die N,O-biscarbamoylierten Hydroxylamin-Derivate **9**, das erforderliche Phenylisocyanat muß aus der Ausgangssubstanz durch Dissoziation entstanden sein<sup>10)</sup>. Daneben bilden sich aus den Dissoziationsprodukten **7** und dem Benzoesäureanhydrid die O-benzoylierten Hydroxylamin-Derivate **10**<sup>11)</sup>. Die niedrige Ausbeute an **9** von nur etwa 30 % (ber. auf verfügbares Phenylisocyanat) läßt sich im Fall von **9A** auf über 70 % steigern, wenn dem Ansatz die benötigte Menge Phenylisocyanat zugesetzt wird<sup>12)</sup>. Dieser Befund spricht für eine katalytische Wirkung des Anhydrids, zumal die Verbindung **9** bislang auf anderem Weg noch nicht hergestellt werden konnte<sup>5)</sup>.

Die Synthese von Derivaten des 1,2,4-Oxadiazolidin-3,5-dions kann ebenfalls durch eine O-Acylierung der entsprechenden Hydroxyharnstoffe erfolgen<sup>13)</sup>. Im vorliegen-

7 Außer in Gegenwart von TAA cyclisieren die Hydroxyharnstoffe **6** auch bei der Umsetzung mit Isocyanaten; hierbei entstehen jedoch nur die (an der Hydroxylgruppe carbamoylierten) Derivate des Ringsystems **2**. Es ist zu beachten, daß das Imidazolidin **3A** sehr unbeständig ist und sich leicht in das isomere **2A** umlagert. **3B** kann dagegen rein gewonnen werden, während die Synthese von **2B** spezielle Reaktionsbedingungen erfordert<sup>5)</sup>.

8 G. Zinner und U. Krüger, Chemiker-Ztg. 99, 90 (1975).

9 Die Reaktionen von **6A** und **6B** mit Benzoyl- und Acetylchlorid ohne Zusatz von TAA wurden bereits beschrieben<sup>11)</sup>.

10 Eine derartige Dissoziation von Hydroxyharnstoffen wurde bereits mehrfach nachgewiesen<sup>17)–19)</sup>, sie liegt auch der Bildung der Hydroxamsäuren aus Hydroxyharnstoffen (s. o.) zugrunde<sup>8)11)</sup>.

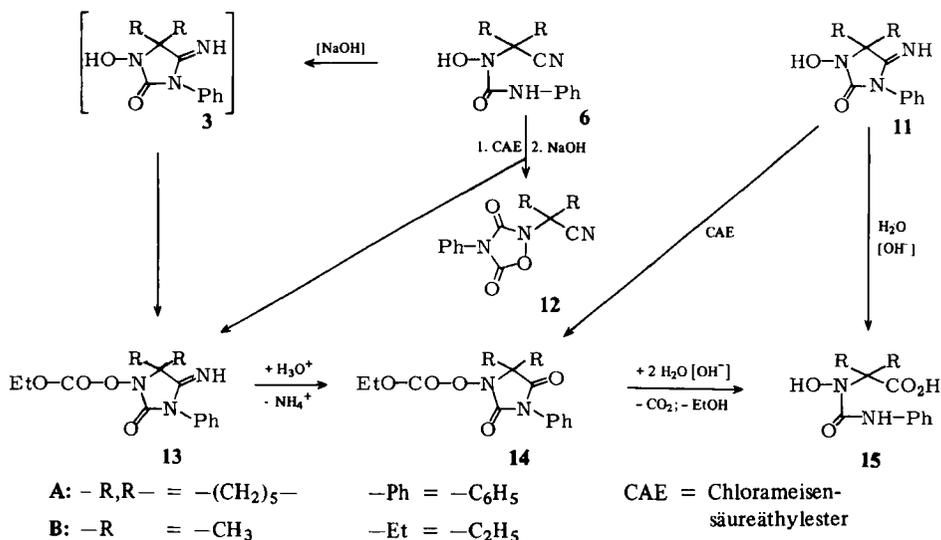
11 G. Zinner und U. Krüger, Chemiker-Ztg. 100, 546 (1976).

12 Dieses Verfahren scheint auf ganz wenige spezielle Fälle beschränkt zu sein, denn schon die Übertragung der Reaktion auf 1-(1-Cyanocyclohexyl)-3-cyclohexyl-1-hydroxyharnstoff scheitert: auch nach Zusatz der benötigten Menge Cyclohexylisocyanat wurde nur der unumgesetzte Hydroxyharnstoff zurückgewonnen.

13 Das Ringsystem des 1,2,4-Oxadiazolidin-3,5-dions wurde erstmals 1959, und zwar sowohl ausgehend von N-Alkylcarbhydroxamsäureestern durch Umsetzung mit Phenylisocyanat<sup>15)</sup> als auch aus 1-Alkyl-1-hydroxy-3-phenylharnstoff durch Acylierung mit Chlorameisensäure-ester<sup>16)</sup> synthetisiert.

den Fall wurden die Hydroxyharnstoffe **6** zunächst mit Natriumhydroxidlösung und dann mit Chlorameisensäureester behandelt. Unter diesen Bedingungen erfolgt jedoch die Cyclisierung zu **13** schneller als zu **12**<sup>14</sup>). Tropft man zu einer Mischung aus **6** und Chlorameisensäureester die benötigte Menge Natriumhydroxidlösung langsam zu, so läßt sich die Bildung von **13** etwas zurückdrängen und man erhält die gesuchten 1,2,4-Oxadiazolidin-3,5-dione **12** in Ausbeuten von über 20 %.

Die Struktur von **13** ergibt sich aus dem IR-Spektrum; es fehlen die für das 1,2,4-Oxadiazolidin-3,5-dion typischen Banden bei 1820 und 1750  $\text{cm}^{-1}$ <sup>20</sup>), dafür treten bei etwa 3250 (N–H), 1800 (C=O) und 1660  $\text{cm}^{-1}$  (C=N) drei neue Absorptionen auf. Außerdem läßt sich **13A** mit Essigsäure/konz. Salzsäure zu **14A** verseifen, welches auch durch Umsetzen von **11A** mit Chlorameisensäureester erhalten wird. Die Esterfunktion wird erst durch alkalische Hydrolyse gespalten, wobei sich gleichzeitig trotz milder Bedingungen der Ring öffnet; man erhält wie nach der gleichen Methode aus



14 Wahrscheinlich wird der Hydroxyharnstoff **6** zunächst durch das Natriumhydroxid zu **3** cyclisiert, welches im zweiten Schritt durch den Chlorameisensäureester an der Hydroxylgruppe acyliert wird.

15 G. Zinner, *Naturwissenschaften* **46**, 14 (1959).

16 G. Zinner, *Mitt. Dtsch. Pharm. Ges.* **29**, 176 (1959).

17 H. G. Aurich und H.-G. Scharpenberg, *Chem. Ber.* **106**, 1881 (1973).

18 N. V. Konstantinova, G. S. Shvindlerman und Y. A. Baskakov, *Zh. Org. Khim. (russ.)* **5**, 384 (1969); (engl.) **5**, 370 (1969).

19 N. V. Konstantinova, G. S. Shvindlerman, A. F. Vasilev und Y. A. Baskakov, *Zh. Org. Khim. (russ.)* **6**, 300 (1970); (engl.) **6**, 289 (1970).

20 G. Zinner, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **294**, 765 (1961).

**11A** den 1-(1-Carboxycyclohexyl)-1-hydroxy-3-phenylharnstoff (**15A**). Dieser ist durch eine schwache Farbreaktion mit Eisen(III)-chlorid, gute Alkalilöslichkeit und die erwarteten Banden im IR-Spektrum gekennzeichnet.

## Experimenteller Teil

Schmp.: Linström-Block, unkorrt. IR: Infragraph H 1200 (Hilger & Watts, England). Für alle neuen Verbindungen wurden zutreffende CHN-Analysen erhalten.

Die Herstellung der *Hydroxyharnstoffe* **6A** und **6B** erfolgte nach Lit.<sup>5)</sup>

### 1. Acylierungen unter Zusatz von Hilfsbasen

**Methode A:** Je 10 mmol **6**, TAA und Benzoylchlorid wurden in wasserfreiem Benzol erhitzt. Der nach dem Waschen des Niederschlags mit Wasser verbliebene Rückstand lieferte umkristallisiert aus Äthanol/Wasser (3 : 1) die Isoxazolidine **1**. Aus dem Filtrat wurden nach dem Einengen i. Vak. und Umkristallisieren aus Äther/Petroläther die Imidazolidine **5** isoliert.

**Methode B:** Je 10 mmol **2A**<sup>5)</sup>, TAA und Benzoylchlorid wurden in wasserfreiem Benzol erhitzt. Der Niederschlag wurde wie oben aufgearbeitet.

**Methode C:** 10 mmol **6** wurden in Äthanol mit 4,0 g (10 mmol) 10proz. NaOH sowie 10 mmol Benzoylchlorid versetzt und erhitzt. Man engte die filtrierte Mischung i. Vak. ein und kristallisierte den Rückstand aus Äthanol/Wasser (3 : 1) (**1Aa**) bzw. aus Äther (**1Ba**) um.

1.1 4-Imino-1-(phenylcarboxy)-2-(phenylimino)-1-aza-3-oxaspiro[4.5]decan (**1Aa**)

1.2 4-Imino-3-phenyl-1-(phenylcarboxy)-1,3-diazaspiro[4.5]decan-2-on (**5Aa**)

1.3 5-Imino-4,4-dimethyl-3-(phenylcarboxy)-2-(phenylimino)oxazolidin (**1Ba**)

1.4 4-Imino-5,5-dimethyl-3-phenyl-1-(phenylcarboxy)-2-imidazolidinon (**5Ba**)

### 2. Acylierungen ohne Zusatz von Hilfsbasen

**Methode D**<sup>8,11)</sup>: Je 10 mmol **6** und Benzoylchlorid bzw. Acetylchlorid erhitzte man unter Durchleiten getrockneten Stickstoffs in wasserfreiem Benzol so lange, bis sich im austretenden Gasstrom Chlorwasserstoff nicht mehr nachweisen ließ (3–4 h). Nach dem Erkalten isolierte man aus dem eingengten Filtrat die Hydroxamsäuren **8**. Umkristallisieren aus Äther/Petroläther.

**Methode E:** Je 5 mmol **6** und Benzoessäureanhydrid wurden in wasserfreiem Benzol bis zur klaren Lösung erhitzt. Nach dem Erkalten schieden sich die biscarbamoylierten Hydroxylamin-Derivate **9** ab. Umkristallisieren aus Methylenchlorid. Durch Einengen der Mutterlauge wurde ein Öl erhalten, welches bei –45° kristallisierte und nach dem Umkristallisieren aus Chloroform/Äther **10** lieferte.

2.1 *N*-(1-Cyanocyclohexyl)benzhydroxamsäure (**8Aa**)

2.2 *N*-(1-Cyanocyclohexyl)acethydroxamsäure (**8Ab**)

2.3 *N*-(1-Cyano-1-methyläthyl)benzhydroxamsäure (**8Ba**)

2.4 *N*-(1-Cyano-1-methyläthyl)acethydroxamsäure (**8Bb**)

2.5 *N*-(1-Cyanocyclohexyl)-*N*,*O*-bis(phenylcarbamoyle)hydroxylamin (**9A**)

2.6 *O*-Benzoyl-*N*-(1-cyanocyclohexyl)hydroxylamin (**10A**)

2.7 *N*-(1-Cyano-1-methyläthyl)-*N*,*O*-bis(phenylcarbamoyl)hydroxylamin (9B)2.8 *O*-Benzoyl-*N*-(1-cyano-1-methyläthyl)hydroxylamin (10B)

	Methode	Ausb. %	Schmp. °	IR (KBr) cm <sup>-1</sup>			Summenformel	Mol.-Masse	
				(C=O)	(C=O)	(C=N)			
1.1	1Aa	A	15 <sup>a)</sup>	223–226	1760	—	1720	C <sub>21</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	(363,4)
1.2	5Aa	A	80	123–126	1780	1760	1670	C <sub>21</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	(363,4)
1.3	1Ba	A	3	245–247	1760	—	1720	C <sub>18</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	(323,4)
1.4	5Ba	A	50 <sup>b)</sup>	157–159	1780	1760	1670	C <sub>18</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	(323,4)
2.1	8Aa	D	55	123–125	1600 <sup>c)</sup>	—	—	C <sub>14</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	(244,3)
2.2	8Ab	D	40	112–115	1620 <sup>d)</sup>	—	—	C <sub>9</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	(182,2)
2.3	8Ba	D	— <sup>e)</sup>	124–126 <sup>f)</sup>	1620 <sup>f)</sup>	—	—	C <sub>11</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	(204,2)
2.4	8Bb	D	— <sup>e)</sup>	— <sup>f)</sup>	1620 <sup>f)</sup>	—	—	C <sub>6</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	(142,2)
2.5	9A	E	30	152–155	1770	1660	—	C <sub>21</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>	(378,4)
2.6	10A	E	55	97–99	1730	—	—	C <sub>14</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	(244,3)
2.7	9B	E	30	143–144	1780	1670	—	C <sub>18</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>	(338,4)
2.8	10B	E	60	59–61	1720	—	—	C <sub>11</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	(204,2)

a) Nach Methode B 80 % und nach Methode C 50 %; b) nach Methode C 75 %; c) mit Schulter bei 1620 cm<sup>-1</sup>; d) mit Schulter bei 1640 cm<sup>-1</sup>; e) die Verbindungen konnten aus den Reaktionsansätzen nicht isoliert werden, ihr Vorliegen wurde aus dem positiven Ausfall der Farbreaktion mit Eisen(III)-chlorid (rot) geschlossen; f) diese Daten wurden unserer früheren Veröffentlichung<sup>11)</sup> entnommen.

## 3. Umsetzung der Hydroxyharnstoffe 6 mit Natriumhydroxid und Chlorameisensäureester

3.1 Je 10 mmol 6 wurden in Äthanol mit 4,0 g (10 mmol) 10proz. NaOH, dann mit 10 mmol Chlorameisensäureäthylester versetzt und erhitzt. Der nach Abziehen des Lösungsmittels verbliebene Rückstand wurde mit Chloroform aufgenommen, filtriert, eingengt und das aus 13 bestehende Öl zur Kristallisation gebracht. Umkristallisieren aus Äthanol.

3.2 Durchführung wie 3.1, jedoch zunächst Zugabe von Chlorameisensäureäthylester und dann 10proz. NaOH. Aus dem erhaltenen Öl schied sich nach Lösen in Äthanol und Zusatz von Petroläther ausgehend von 6A das Oxadiazolidindion 12A und ausgehend von 6B das Imidazolidinon 13B ab. Aus der Mutterlauge konnte jeweils die entsprechende Verbindung 13A bzw. 12B isoliert werden.

## 3.1.1 1-(Äthoxycarbonyl)-4-imino-3-phenyl-1,3-diazaspiro[4.5]decan-2-on (13A)

## 3.1.2 1-(Äthoxycarbonyl)-4-imino-5,5-dimethyl-3-phenyl-2-imidazolidinon (13B)

## 3.2.1 2-(1-Cyanocyclohexyl)-4-phenyl-1,2,4-oxadiazolidin-3,5-dion (12A)

## 3.2.2 2-(1-Cyano-1-methyläthyl)-4-phenyl-1,2,4-oxadiazolidin-3,5-dion (12B)

## 4. 1-(Äthoxycarbonyloxy)-3-phenyl-1,3-diazaspiro[4.5]decan-2,4-dion (14A)

a. 6 mmol 13A wurden in einer Mischung aus 75proz. Essigsäure und konz. Salzsäure (2 : 1) erhitzt, in Wasser gegossen und mit Äther extrahiert. Umkristallisieren aus Äther/Petroläther.

b. Je 1 mmol 11A<sup>5)</sup>, TÄA und Chlorameisensäureäthylester wurden in wasserfreiem Benzol umgesetzt. Die filtrierte Lösung wurde i. Vak. eingengt und der Rückstand umkristallisiert.

5. 1-(1-Carboxycyclohexyl)-1-hydroxy-3-phenylharnstoff (15A)

a. Aus 1,5 mmol 14A in Äthanol/10proz. NaOH bei Raumtemp. Nach Abziehen des Äthanol und Ansäuern wurde mit Äther extrahiert.

b. Aus 2 mmol 11A<sup>5)</sup> analog Vorschrift a.

	Ausb. %	Schmp. °	IR (KBr) cm <sup>-1</sup> (C=O) (C=O)		Summenformel (Mol.-Masse)
3.1.1	13A 65 <sup>a)</sup>	87– 89	1790	1740 <sup>b)</sup>	C <sub>17</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> (331,4)
3.1.2	13B 70 <sup>c)</sup>	103–105	1800	1770 <sup>d)</sup>	C <sub>14</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> (291,3)
3.2.1	12A 30	93– 94	1820	1760	C <sub>15</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> (285,3)
3.2.2	12B 20	106–107	1820	1750 <sup>e)</sup>	C <sub>12</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> (245,2)
4.	14A 40 <sup>f)</sup>	81– 83	1780	1720	C <sub>17</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> (332,4)
5.	15A 40 <sup>g)</sup>	103 (Zers.)	1710	1640	C <sub>14</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> (278,3)

a) Nach 3.2 40 %; b) 1660 cm<sup>-1</sup> (C=N); c) nach 3.2 60 %; d) zusätzlich 1740 cm<sup>-1</sup> (C=O) und 1680 cm<sup>-1</sup> (C=N); e) mit Schulter bei 1730 cm<sup>-1</sup>; f) nach b. 60 %; g) nach b. 35 %.

Anschrift: Dr. U. Krüger und Prof. Dr. G. Zinner, Beethovenstraße 55, 3300 Braunschweig.

[Ph 885]