

- 12 H. Möhrle und H. Baumann, Arch. Pharm. (Weinheim) 301, 465 (1968).
- 13 S. Winstein und R. Boschan, J. Am. Chem. Soc. 72, 4669 (1950).
- 14 Dissertation B. Schmidt, FU Berlin 1975.
- 15 H. Gnichtel, Chem. Ber. 103, 2411 (1970).
- 16 Dissertation B. Grimm, FU Berlin 1978.
- 17 A.L. Allewelt und A.L. Day, J. Org. Chem. 6, 384 (1941).
- 18 W.E. Goode, J. Am. Chem. Soc. 70, 3946 (1948).
- 19 H. Korten und R. Scholl, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 34, 1901 (1901).

[Ph 121]

Arch. Pharm. (Weinheim) 319, 787–790 (1986)

N-Phenylcarbamoyloxy-isopropylamin: Bildungsmöglichkeit durch Isomerisierung und authentische Synthesen

Gerwalt Zinner*, Hartmut Grigat und Manfred Psiorz

Institut für Pharmazeutische Chemie der Technischen Universität, Beethovenstraße 55, D-3300 Braunschweig
Eingegangen am 18. Juli 1985

Für die Titelverbindung **2a** werden 2 authentische Synthesen beschrieben, und die Möglichkeit ihrer Bildung durch thermisch induzierte ($N \rightarrow O$)-Umlagerung aus *N*-Hydroxy-*N*'-isopropyl-*N*'-phenylharnstoff (**1a**) wird untersucht.

1-Methyl-*N*-(phenylaminocarbonyloxy)ethanamine: Authentic Syntheses and Possible Formation by Isomerisation

The title compound **2a** was synthesized by two authentic methods, and used as reference substance in the investigation of its possible formation in the thermically induced isomerization of *N*-hydroxy-*N*'-isopropyl-*N*'-phenylurea (**1a**).

Hydroxyharnstoffe **1**, die am Hydroxylamin-*N*-Atom mit einer sterisch anspruchsvollen Gruppe $\text{\textcircled{R}}$ substituiert sind, lagern in die funktionsisomeren *O*-Carbamoylhydroxylamine **2** um. Dies wurde unabhängig voneinander vor rund 12 Jahren in zwei Arbeitskreisen gefunden^{1,2)}. Dabei haben Aurich und Scharpenberg¹⁾ überzeugend dargelegt, daß die ($N \rightarrow O$)-Umcarbamoylierung über Abspaltung und Readdition von Isocyanat abläuft.

Es zeigt sich, daß die von beiden Arbeitskreisen aufgeführten Substituenten $\text{\textcircled{R}}$ solche mit einem die Bindung zum Hydroxylamin-*N* vollziehenden (*tert-C*)-Atom sind, lediglich *N*-Hydroxy-*N*-isopropyl-*N'*-phenylharnstoff (**1a**) erfüllt mit seinem bindenden *sec-C* diese Eigenschaft nicht. Allerdings wurde hier das Umlagerungsprodukt nicht isoliert, sondern nur sein Vorliegen – zusammen mit *N,N'*-Diphenylharnstoff (DPH) und anderen Zersetzungsprodukten – aus spektroskopischen Befunden [IR(KBr) $\nu_{(\text{C}=\text{O})}$ 1720 cm^{-1} und $^1\text{H-NMR}$] gefolgert¹⁾.

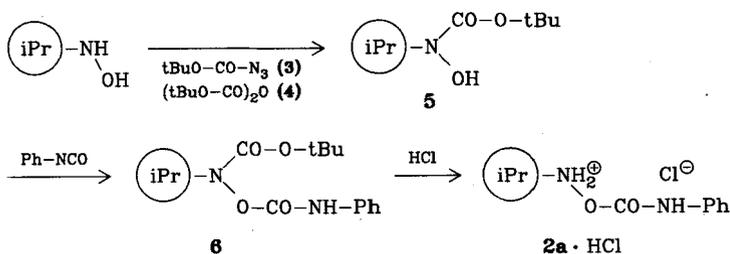


a) $\text{\textcircled{R}}$ = Isopropyl (iPr), R' = Phenyl (Ph)

Ziel der erneuten Untersuchung war, die Substanz mit der Struktur des erwarteten Umlagerungsproduktes **2a** authentisch darzustellen, seine Eigenschaften zu studieren, und schließlich mit ihr als Referenzsubstanz die Möglichkeit einer Bildung durch Umlagerung aus **1a** chromatographisch zu prüfen.

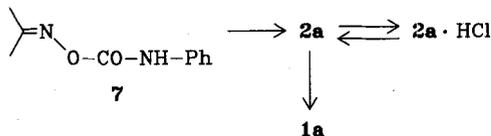
Synthesen von **2a**

1. Weg: Für eine authentische Synthese bot sich zunächst ein Verfahren an, mit dem wir bereits 1969³⁾ *N*-Boc-geschütztes *N*-Isopropylhydroxylamin (**5**) hergestellt haben, nunmehr vereinfacht nach Tamura et al.⁴⁾ durch Einsatz von Di-*tert*-butyldicarbonat (**4**) an Stelle von *tert*-Butylazidoformat (**3**). Umsetzung von **5** mit Phenylisocyanat bei Raumtemperatur führte zu **6**, aus dem sich in Nitromethan durch Einleiten von HCl die Schutzfunktion abspalten und das Hydrochlorid der gesuchten Substanz **2a** isolieren läßt.



2. Weg: Auf noch einfacherem Wege sollte der Strukturtyp **2** durch (C=N)-Hydrierung entsprechend *O*-carbamoylierter Oxime zugänglich sein, wenn, wie in der Literatur für Oxime selbst und vereinzelt für *O*-acylierte Oxime beschrieben, geeignete Borhydrid-Verbindungen eingesetzt werden. Wir wählten $\text{Na}[\text{BH}_3(\text{CN})]$ und die Reaktionsführung in Anlehnung an Borch, Bernstein und Durst⁵⁾ und erhielten ausgehend von *O*-Phenylcarbamoylacetonoxim (**7**) ein Rohprodukt, in dem ein positiver Ausfall der Eisen(III)-Farbreaktion die Anwesenheit von **1a** vermuten ließ. Dieses wurde durch

DC-Vergleich sicher nachgewiesen und schließlich mittels Chloroform-Extraktion isoliert. Dieser Befund zeigt, daß die bei *N*-Substitution mit *tert*-C erfolgende (*N*→*O*)-Umlagerung hier bei mit *sec*-C substituiertem *N* umgekehrt von *O* zu *N* abgelaufen war.



Über die nur bei Typ **2** ausreichende Protonierungsmöglichkeit wurde mittels HCl auch hier das schon auf dem 1. Weg erhaltene **2a**-Hydrochlorid isoliert. Schonende Deprotonierung mit Natriumhydrogencarbonat führte schließlich zur Isolierung von **2a**, das analysenrein (C,H,N) und mit den zu erwartenden spektroskopischen Befunden (IR, ¹H-NMR, MS) erhalten wurde, aber nur geringe Beständigkeit aufweist, besonders in Lösung, denn bei der Anfertigung eines DC waren schon Spuren von **1a** erkennbar.

Nachweis der (*N*→*O*)-Umlagerung von **1a** und **2a**

Die Zugänglichkeit der Substanz **2a** auf authentischen Wegen ermöglichte nunmehr die Sicherung des Befundes von *Aurich* und *Scharpenberg*¹⁾, an **1a** eine (*N*→*O*)-Umlagerung erhalten zu haben, wenn auch ohne Isolierung des Umlagerungsproduktes. So wurde **1a** unter den gleichen Reaktionsbedingungen behandelt und dc untersucht: während nach 1 Std. Rückflußerhitzens in Benzol **2a** nicht feststellbar war, trat es in einer nach weiteren 2 Std. entnommenen Probe deutlich auf, identifiziert durch Referenzsubstanz.

Aus **1a** läßt sich durch thermische Behandlung also tatsächlich eine teilweise (*N*→*O*)-Umlagerung feststellen. Anders als bei den Verbindungen mit (*tert*-C)-*N*-Substitution liegt aber hier größere Beständigkeit auf der Seite des Hydroxyharnstoffs, denn authentisch hergestelltes **2a** lagert bereits in der Kälte zu **1a** um.

Experimenteller Teil

N-*tert*-Butoxycarbonyl-*N*-phenylcarbamoyloxy-isopropylamin (**6**)

110 mmol Di-(*tert*-butyl)dicarbonat in 20 ml THF tropfte man unter Rühren und Eiskühlung in eine mit je 15 ml Wasser und THF bereitete Lösung von 100 mmol *N*-Isopropylhydroxylamin, rührte noch 2 h bei Eiskühlung und weitere 2 h bei Raumtemp., brachte i. Vak. zur Trockne, nahm das verbleibende Öl (= **5**) in 75 ml Chloroform auf und tropfte 100 mmol Phenylisocyanat hinzu. Anderntags entfernte man das Lösungsmittel i. Vak., nahm den öligen Rückstand in Petrolether auf und ließ auskristallisieren. Ausb. 68 %; Schmp. 112°. IR(KBr) [cm⁻¹]: 3300 (NH), 1788 (C=O), 1665 (C=O), 1600 (Aromat). C₁₅H₂₂N₂O₄ (280.3) Ber. C 61.2 H 7.53 N 9.5 Gef. C 60.5 H 7.54 N 9.3.

O-(Phenylcarbamoyl)acetoxim (**7**) wurde nach *Goldschmidt*⁶⁾ hergestellt. Schmp. 108–110° (Benzol). IR(KBr) [cm⁻¹]: 3220 (NH), 1705 (C=O), 1645 (C=N). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ[ppm] = 2.06 (d, J = 3 Hz, 6H); 7.02–7.56 (m, 5H arom.); 8.24 (s, NH).

(C=N)-Hydrierung von 7 mit Na[BH₃(CN)]

Zu einer Lösung von 50 mmol **7** gab man 2,5 g Na[BH₃(CN)] und einige Tropfen Bromkresolgrün-Indikatorlösung, tropfte unter Rühren 2 N-HCl zu bis zum Umschlag nach Gelb und hielt durch weiteres Zutropfen auf dem Gelbton. Nach Beendigung der Reaktion verdampfte man das Methanol, nahm den Rückstand in 200 ml Wasser auf, versetzte mit NaOH bis pH 10 und schüttelte 5mal mit je 50 ml Chloroform aus, trocknete die Lösung über Natriumsulfat und gewann daraus 8,4 g eines Rohprodukts, in dem sich durch DC („DC-Fertigfolie F 1500 LS 254 Kieselgel“; Schleicher und Schüll; 9 T. Chloroform + 1 T. Ethanol) außer **7** und **1a** (dies auch kenntlich an einer schwachen Blaufärbung mit FeCl₃-Lösung in Ethanol) *N*-Phenylcarbamoyloxy-isopropylamin (**2a**) nachweisen ließ. Präparativ wurde **2a** aus benzol. Lösung des Rohprodukts durch Einleiten von trockenem HCl als **2a**-Hydrochlorid abgetrennt, Schmp. 130–132° (Ethanol/Ether). IR(KBr) [cm⁻¹]: 1775 (C=O). Beim Aufbewahren allmähliche Zersetzung. C₁₀H₁₅ClN₂O₂ (230.7) Ber. C 52.1 H 6.55 Cl 15.4 N 12.1 Gef. C 51.8 H 6.65 Cl 15.1 N 12.0. Die gleiche Substanz wurde durch Einleiten von trockenem HCl in die mit Nitromethan bereitete Lösung von **6** erhalten. Gef. C 52.5 H 6.71 N 12.1. Aus der wäßrigen Lösung frisch bereiteten **2a**-Hydrochlorids wurde **2a** mit der äquimol. Menge Natriumhydrogencarbonat freigesetzt und mit Dichlormethan extrahiert. Nach dem Trocknen (Natriumsulfat) gewann man es als Festsubstanz mit Schmp. 33–35°. Farbreaktion mit FeCl₃-Lösung in Ethanol negativ. IR(KBr) [cm⁻¹]: 3270 (breit, NH), 1720 (C=O). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ[ppm] = 1.18 (d, J = 7 Hz, [(CH₃)₂CH]); 3.08–3.55 (m, [(CH₃)₂CH-NH]); 6.45 (d, J = 4.5 Hz, [CH-NH-O]); 6.98–7.50 (m, 5H arom.); 8.36 (s, CO-NH). – MS (70 eV): m/e = 194 (32 %, M⁺), 137 (28 %, M⁺ – C₃H₇N), 119 (70 %, PhNCO⁺), 93 (100 %). C₁₀H₁₄N₂O₂ (194.2) Ber. C 61.8 H 7.27 N 14.4 Gef. C 62.0 H 7.31 N 14.4.

N-Hydroxy-*N*-isopropyl-*N'*-phenylharnstoff (**1a**) wurde wie früher beschrieben⁷⁾ hergestellt. Schmp. 119° (Zers.); 118.2° im METTLER FP 61, vorgeheizt auf 110° mit 3°/min. IR(KBr) [cm⁻¹]: 3400 (NH), 3150 (breit, OH), 1625 (C=O). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ[ppm] = 1.12 (d, J = 6 Hz, [(CH₃)₂CH]); 4.29–4.59 (m, [(CH₃)₂CH-NH]); 6.53 (s, N-OH); 6.97–7.35 (m, 5H arom.); 7.85 (s, CO-NH). – MS (70 eV): m/e = 194 (83 %, M⁺), 155 (36 %), 119 (99 %, PhNCO⁺), 60 (100 %).

Untersuchung der „Umlagerung“⁽¹⁾ von 1a

0,1 g **1a** wurden in 25 ml Benzol zum Rückfluß erhitzt¹⁾. Nach 3 h untersuchte man mit **1a** (CHCl₃), **2a** (CHCl₃) und *DPH* (CHCl₃ + wenig EtOH) als Referenzsubstanzen dc auf DC-Folie „Polygram® SIL G/UV₂₅₄“, Macherey-Nagel; Fließmittel: 95 T. Chloroform + 5 T. Ethanol; Detektion: **1a** mit FeCl₃ in Ethanol (Blaufärbung), R_f 0,37; *DPH* durch UV, R_f 0,43; **2a** mit Iod (Gelbbraunfärbung), R_f 0,50.

Literatur

- 1 H.G. Aurich und H.-G. Scharpenberg, Chem. Ber. 106, 1881 (1973).
- 2 G. Zinner und B. Geister, Arch. Pharm. (Weinheim) 307, 39 (1974).
- 3 G. Zinner und M. Hitze, Arch. Pharm. Ber. Dtsch. Pharm. Ges. 302, 916 (1969).
- 4 Y. Tamura, H. Ikeda, I. Morita, H. Tsubouchi und M. Ikeda, Chem. Pharm. Bull. 30, 1221 (1982).
- 5 R.F. Borch, M.D. Bernstein und H.D. Durst, J. Am. Chem. Soc. 93, 2897 (1971).
- 6 H. Goldschmidt, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 22, 3103 (1889).
- 7 G. Zinner, Arch. Pharm. Ber. Dtsch. Pharm. Ges. 296, 420 (1963).