Arch. Pharm. (Weinheim) *313*, 35–39 (1980)

Über die cyclische „Carbonylierung" in der Reihe der 1,2-Dihydroxylaminoalkane

Gerwalt Zinner*, Jürgen Schmidt und Willy Kilwing

Institut für Pharmazeutische Chemie der Technischen Universität Braunschweig, Beethovenstraße 55, 3300 Braunschweig.
Eingegangen am 30. März 1979

Bei der Einwirkung von Phosgen oder *N,N'*-Carbonyldiimidazol auf das bifunktionelle Hydroxylamin **1** entsteht das Derivat **3** des 1,2,5-Oxadiazin-6-ons, welches mit Isocyanaten und Säurechloriden umgesetzt wird.

Cyclic "Carbonylation" in the 1,2-Bis(hydroxylamino)alkane Series

Phosgene or *N,N'*-carbonyldiimidazole react with the hydroxylamine **1** to yield the derivative **3** of the 1,2,5-oxadiazin-6-one system. The reactivity of **3** towards isocyanates and carboxylic chlorides was investigated.

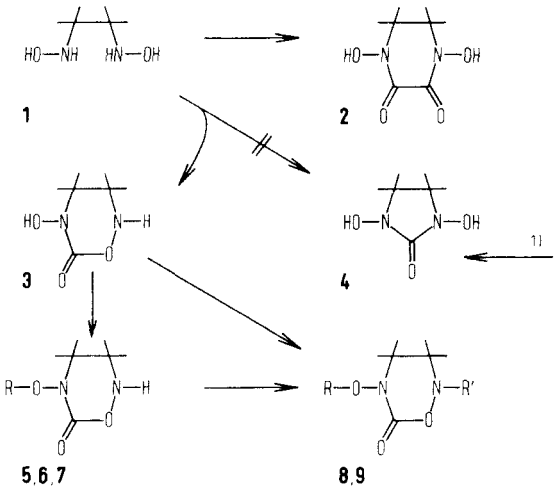
Wie wir bereits berichteten, konnte das als Beispiel eines 1,2-Dihydroxylaminoalkans dienende 2,3-Dihydroxylamino-2,3-dimethylbutan **(1)** zwar zu **2** cyclisch oxalyliert[1], nicht jedoch mit Phosgen und auch *N,N'*-Carbonyldiimidazol zu dem nur auf anderem Wege zugänglichen[1] 1,3-Dihydroxy-4,4,5,5-tetramethyl-2-imidazolidinon **(4)** cyclisch „carbonyliert" werden, vielmehr entstand dabei unter N- und O'-Acylierung das 6-ringgliedrige 5-Hydroxy-3,3,4,4-tetramethyl-2,3,4,5-tetrahydro-6*H*-1,2,5-oxadiazin-6-on **(3)**[2].

Mit dem *Phosgen*-Verfahren wurde **3** nur in Ausbeuten von 30–35 % erhalten; doppelt ergiebig verlief die Umsetzung mit *N,N'-Carbonyldiimidazol* in Tetrahydrofuran, die bei Umkristallisieren aus Chloroform das Imidazolium-Salz von **3** lieferte. Der Möglichkeit zur Salzbildung an der Hydroxamsäure-Funktion entspricht die Umsetzung mit Diazomethan zum Methylester **5**.

Mit je 4 aliphatischen und aromatischen Isocyanaten wurden, auch bei deren Überschuß und der Verwendung von Katalysatoren (Triethylamin, 4-Dimethylaminopyridin, „Dabco", Tributylmethoxyzinn) nur die Derivate einer mono-Umsetzung an der [N–OH]-Gruppe zu **6** erhalten, kenntlich an der kurzwelligen Lage der Carbamoyl-Bande bei 1780 bis 1760/cm und der kürzerwelligen Verschiebung der cyclischen Carbonyl-Bande um etwa 20/cm gegenüber **3**. Dies entspricht dem offenkettigen Verbindungstyp[3] wie

0365-6233/80/0101-0035 $ 02.50/0

© Verlag Chemie, GmbH, Weinheim 1980



	R		R	R'
5	Methyl	**7a**	Acetyl	
6a	Methylcarbamoyl	**7b**	Benzoyl	
6b	Ethylcarbamoyl	7c	4-Nitrobenzoyl	
6c	Propylcarbamoyl	**7d**	4-Chlorbenzoyl	
6d	tert-Butylcarbamoyl	8	Cyclohexylcarbamoyl	R
6e	Phenylcarbamoyl	**9a**	Acetyl	R
6f	3-Chlorphenylcarbamoyl	**9b**	4-Chlorbenzoyl	Acetyl
6g	4-Chlorphenylcarbamoyl			
6h	3,4-Dichlorphenylcarbamoyl			

z.B. Me–N(CO_2Et)–O–CO–NH–Et mit 1785 und 1730/cm. Bei der Umsetzung mit Cyclohexylisocyanat wurde dagegen auch unter Eiskühlung im äquimolaren Ansatz nur das Produkt **8** einer [1 + 2]-Umsetzung isoliert.

In der Reihe der Säurechloride wurden mit Acetylchlorid sowohl die mono-Acylierung zu **7a** als auch (im Molverhältnis 1:2 und Gegenwart von Triethylamin) die bis-Acylierung zu **9a** erzielt. Benzoylchlorid, 4-Nitrobenzoylchlorid und 4-Chlorbenzoylchlorid ergaben nur die mono-Acylierungsprodukte **7**, jedoch konnte **7d** mit Acetylchlorid zusätzlich an der [NH]-Gruppe zu **9b** acyliert werden.

Für Sachbeihilfen danken wir dem Fonds der Chemie, für die Aufnahme der ^{1}H-NMR-Spektren dem Institut für Organische Chemie der TU Braunschweig und der Gesellschaft für Biotechnologische Forschung, Braunschweig-Stöckheim.

Experimenteller Teil

Von allen mit Summenformel und Mol.-Masse beschriebenen Substanzen wurden zutreffende elementaranalytische Daten (C,H,N; gegebenenfalls Cl) erhalten. HSR (Hydroxamsäure-Reaktion) bedeutet: Farbreaktion mit Eisen(III)-chlorid.

1. 5-Hydroxy-3,3,4,4-tetramethyl-2,3,4,5-tetrahydro-6H-1,2,5-oxadiazin-6-on **(3)**

a) durch Zutropfen von 25 mmol Phosgen (gelöst in Benzol) zu 25 mmol 2,3-Dihydroxylamino-2,3-dimethybutan **(1)** und 50 mmol Triethylamin in 50 ml Benzol (0°, 2 h Rühren), Zugabe von 10 ml Ethanol zum eingeengten Filtrat. Ausb. 31 %;
b) durch Zutropfen (0°, Rühren) von 25 mmol Phosgen (gelöst in Dioxan) zu 25 mmol **1** und 45 mmol Kaliumacetat in 22 ml Dioxan + 8 ml Wasser, 1 h Nachrühren bei Raumtemp., Einengen i.Vak. zur Trockne und Ausziehen mit warmem Chloroform. Ausb. 33 %;
c) durch portionsweise Zugabe (Raumtemp., Rühren) von 27 mmol *N,N'*-Carbonyldiimidazol zu 25 mmol **1** in 50 ml THF, nach 3 h i.Vak. einengen, mit Chloroform/Petrolether (1:1) kristallisieren lassen, aus Ethanol bei 40° schonend umkristallisieren. Ausb. 66 %; Schmp. 125–126° (in verschlossener Kapillare; im offenen Röhrchen sublimiert die Substanz ab 134°); HSR violett; IR (KBr): 3220, 3120 (OH, NH), 1680/cm (C=O); IR (25 mg in 1 ml THF): 3550 (OH), 3200 (NH), 1700/cm (C=O); ^{1}H-NMR (DMSO-D_6): δ (ppm) = 1,06 (s, 2 CH_3), 1,17 (s, 2 CH_3), 7,69 (s, NH), 9,47 (s, OH); $C_7H_{14}N_2O_3$ (174,2).
d) Ansatz c) ergab beim Umkristallisieren aus Chloroform (statt Ethanol) das Imidazolium-Salz von **3**, Ausb. 80 %; Schmp. 104°; HSR violett; IR (KBr): 3200, 3100 (NH), 2600–2300 (NH^+), 1660/cm (C=O); $C_{10}H_{18}N_4O_3$ (242,3). Umkristallisieren aus Ethanol ergab **3**.

2. 5-Methoxy-3,3,4,4-tetramethyl-2,3,4,5-tetrahydro-6H-1,2,5-oxadiazin-6-on **(5)**

aus **3** in Methanol mit Diazomethan in Ether; Ausb. 96 %; Schmp. 85° (Benzol); HSR negativ; IR (KBr): 3200 (NH), 1730–1700/cm (C=O); ^{1}H-NMR (DMSO-D_6): δ (ppm) = 1,07 (s, 2 CH_3), 1,22 (s, 2 CH_3), 3,73 (s, CH_3O), 7,92 (s, NH); $C_8H_{16}N_2O_3$ (188,2).

3. 5-Carbamoyloxylierte 3,3,4,4-Tetramethyl-2,3,4,5-tetrahydro-6H-1,2,5-oxadiazin-6-one **(6)**

aus äquimol. Mengen **3** und Isocyanat in THF; HSR negativ:

3.1. mit Methylisocyanat (5 min 60°):

5-Methylcarbamoyloxy- **(6a)**; Ausb. 55 %; Schmp. 122–123° (Benzol/THF); IR (KBr): 3340, 3240 (NH), 1760, 1700/cm (C=O); $C_9H_{17}N_3O_4$ (231,3).

3.2. mit Ethylisocyanat (5 min 60°):

5-Ethylcarbamoyloxy- **(6b)**; Ausb. 70 %; Schmp. 121–122° (Benzol); IR (KBr): 3280, 3210 (NH), 1760, 1700/cm (C=O); $C_{10}H_{19}N_3O_4$ (245,3).

3.3. mit Propylisocyanat (5 min 60°):

5-Propylcarbamoyloxy- **(6c)**; Ausb. 80 %; Schmp. 120–121° (Benzol); IR (KBr): 3300 (Schulter), 3240 (NH), 1760, 1700/cm (C=O); $C_{11}H_{21}N_3O_4$ (259,3).

3.4. mit *tert*-Butylisocyanat (5 min 60°):

5-tert-Butylcarbamoyloxy- **(6d)**; Ausb. 92 %; Schmp. 135° (Benzol); IR (KBr): 3280, 3200 (NH), 1770, 1700/cm (C=O); $C_{12}H_{23}N_3O_4$ (273,3).

3.5. mit Phenylisocyanat (2 h Rückfluß):

5-Phenylcarbamoyloxy- **(6e)**; Ausb. 86 %; Schmp. 136° (Benzol); IR (KBr): 3270 (NH), 1765, 1705/cm (C=O); $C_{14}H_{19}N_3O_4$ (293,3).

3.6. mit 3-Chlorphenylisocyanat (2 h Rückfluß):

5-(3-Chlorphenylcarbamoyloxy)- **(6f)**; Ausb. 74 %; Schmp. 138–139° (Ethylacetat); IR (KBr): 3240 (NH), 1780, 1705/cm (C=O); $C_{14}H_{18}ClN_3O_4$ (327,7).

3.7. mit 4-Chlorphenylisocyanat (2 h Rückfluß):

5-(4-Chlorphenylcarbamoyloxy)- **(6g)**; Ausb. 39 %; Schmp. 110–111° (Benzol/Petrolether); IR (KBr): 3220 (NH), 1780, 1730/cm (C=O); $C_{14}H_{18}ClN_3O_4$ (327,7).

3.8. mit 3,4-Dichlorphenylisocyanat (10 min Rückfluß):

5-(3,4-Dichlorphenylcarbamoyloxy)- **(6h)**; Ausb. 76 %; Schmp. 112–114° (Ethylacetat); IR (KBr): 3220 (NH), 1780, 1705/cm (C=O); $C_{14}H_{17}Cl_2N_3O_4$ (362,2).

4. 5-Acyloxylierte 3,3,4,4-Tetramethyl-2,3,4,5-tetrahydro-6H-1,2,5-oxadiazin-6-one **(7)**

Aus 2,5 mmol **3** und 2,6 mmol Triethylamin in 20 ml THF, langsames Zutropfen von 2,5 mmol Säurechlorid, 10 min Erwärmen auf 65°, anderntags Aufarbeiten; HSR negativ.

4.1. mit Acetylchlorid: *5-Acetoxy-***(7a)**; Ausb. 87 %; Schmp. 106–107° (Benzol/Petrolether); IR (KBr): 3220 (NH), 1800, 1700/cm (C=O); $C_9H_{16}N_2O_4$ (216,2).

4.2. mit Benzoylchlorid: *5-Benzoyloxy-* **(7b)**; Ausb. 86 %; Zers.-Schmp. 165–166° (Benzol); IR (KBr): 3240 (NH), 1770, 1705/cm (C=O); $C_{14}H_{18}N_2O_4$ (278,3).

4.3. mit 4-Nitrobenzoylchlorid: *5-(4-Nitrobenzoyloxy)-* **(7c)**; Ausb. 77 %; Zers.-Schmp. 174° (Benzol); IR (KBr): 3210 (NH), 1765, 1705/cm (C=O); $C_{14}H_{17}N_3O_6$ (323,3).

4.4. mit 4-Chlorbenzoylchlorid: *5-(4-Chlorbenzoyloxy)-* **(7d)**; Ausb. 67 %; Zers.-Schmp. 159–161° (Benzol/Petrolether); IR (KBr): 3230 (NH), 1775, 1705/cm (C=O); $C_{14}H_{17}ClN_2O_4$ (312,7).

5. 2-Cyclohexylcarbamoyl-5-cyclohexylcarbamoyloxy-3,3,4,4-tetramethyl-2,3,4,5-tetrahydro-6H-1,2,5-oxadiazin-6-on **(8)**

wurde in Ausb. von 70–80 % aus **3** und Cyclohexylisocyanat, auch im Mol-Verhältnis 1:1 und bei Eiskühlung (THF) erhalten. Schmp. 142–143° (Benzol/Petrolether); IR (KBr): 3390, 3210 (NH), 1780, 1700/cm (C=O); $C_{21}H_{36}N_4O_5$ (424,5).

6. 5-Acetoxy-2-acetyl-3,3,4,4-tetramethyl-2,3,4,5-tetrahydro-6H-1,2,5-oxadiazin-6-on **(9a)**

Aus 2,5 mmol **3** und 5 mmol Triethylamin in 20 ml THF, langsames Zutropfen von 5 mmol Acetylchlorid, 10 min Erwärmen auf 65°, anderntags Aufarbeiten; Ausb. 81 %; Schmp. 111–112° (Benzol/Petrolether); HSR negativ; IR (KBr): 1795, 1750, 1685/cm (C=O); $C_{11}H_{18}N_2O_5$ (258,3).

7. 2-Acetyl-5-(4-chlorbenzoyloxy)-3,3,4,4-tetramethyl-2,3,4,5-tetrahydro-6H-1,2,5-oxadiazin-6-on **(9b)**

Aus 2 mmol **7d** (s. 4.4) und 2 mmol Triethylamin in 20 ml THF, langsames Zutropfen von 2 mmol Acetylchlorid, 10 min Erwärmen auf 65°, anderntags Aufarbeiten; Ausb. 77 %; Schmp. 172–173° (Benzol); HSR negativ; IR (KBr): 1780, 1745, 1685/cm (C=O); $C_{16}H_{19}ClN_2O_5$ (354,8).

Literatur

1 J. Schmidt und G. Zinner, Arch. Pharm. (Weinheim) *312*, 1019 (1979).
2 G. Zinner und J. Schmidt, Chem.-Ztg. *99*, 245 (1975).
3 G. Zinner, Arch. Pharm. (Weinheim) *294*, 765 (1961).

[Ph 103]

Arch. Pharm. (Weinheim) *313*, 39–47 (1980)

Über die N/O-Acylierung von 2,3-Dihydroxylamino-2,3-dimethylbutan

Gerwalt Zinner* und Jürgen Schmidt

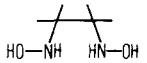
Institut für Pharmazeutische Chemie der Technischen Universität Braunschweig, Beethovenstraße 55, 3300 Braunschweig.
Eingegangen am 30. März 1979

Das Reaktionsverhalten von 2,3-Dihydroxylamino-2,3-dimethylbutan **(1)** bei Malonylierung, Aroylierung und Carbamoylierung wird beschrieben.

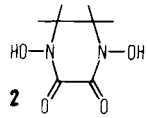
N/O-Acylation of 2,3-Bis(hydroxylamino)-2,3-dimethylbutane

The malonylation, aroylation and carbamoylation of 2,3-bis(hydroxylamino)-2,3-dimethylbutane **(1)** is described.

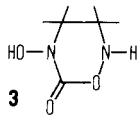
Vor einiger Zeit wurde gefunden, daß Hydroxylamine, die am *N*-Atom mit *tert*-*C* monosubstituiert sind, bevorzugte O-Acylierung erlitten**[1]. In diesem Zusammenhang war das an beiden *N*-Atomen entsprechend substituierte 2,3-Dihydroxylamino-2,3-dimethylbutan **(1)**, von dem wir bereits die zu **2** und **3** führenden cyclischen Acylierungsreaktionen beschrieben haben[3], von besonderem Interesse:



1



2



3

** G. Zinner und B. Geister[1]; in der Carbamoylierungsreaktion wurde dieser Effekt zuvor auf „sperrige Alkylgruppen" zurückgeführt[2].

0365-6233/80/0101-0039 $ 02.50/0

© Verlag Chemie, GmbH, Weinheim 1980