

Arbeitsvorschriften und Meßwerte · Procedures and Data

(O-Arylcarbamoyl)acetonoxime aus 3-Aryl-1-(1-methoxy-1-methyl-ethoxy)harnstoffen und 3-Aryl-1-hydroxyharnstoffen

Anmerkungen zu einem Patentanspruch

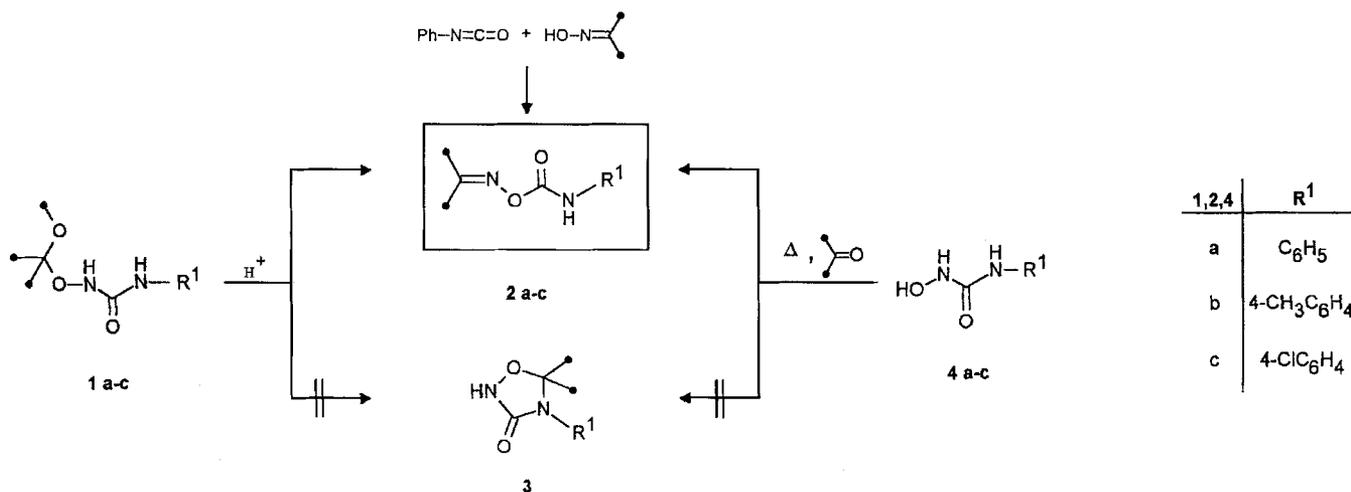
Detlef Geffken und Jörg Froböse

Hamburg, Institut für Pharmazie der Universität

Eingegangen am 17. Februar 1993

(O-Arylcarbamoyl)acetonoximes from 3-Aryl-1-(1-methoxy-1-methylethoxy)ureas and 3-Aryl-1-hydroxyureas – Some Remarks on a Patent Claim

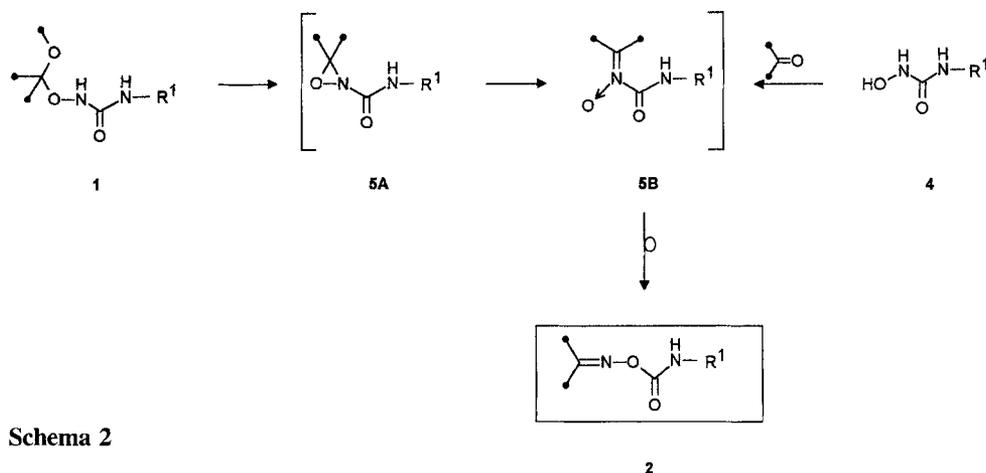
Die unter milden hydrolytischen Bedingungen leicht abtrennbare (1-Methoxy-1-methyl-ethoxy)-Gruppe gewährt einen ausgezeichneten temporären Verschuß der freien Hydroxamsäurefunktion [1]. Wie wir nun bei unseren Untersuchungen an den Harnstoffderivaten **1** fanden, bietet diese Schutzgruppe darüber hinaus ein Acetonäquivalent für die intramolekulare Umlagerung von **1** in das O-carbamoylierte Acetonoxim **2**.



Schema 1

Löste man die Harnstoffe **1a–c** in HCl-gesättigtem Dichlormethan, so resultierten binnen 15 min kristalline Körper, welche nicht die für **1** typische Farbreaktion mit Eisen(III)chlorid zeigten und denen aufgrund der spektroskopischen Daten die Konstitution **2** zuzuordnen war. Tatsächlich erwies sich das Produkt aus der Umsetzung von Phenylisocyanat mit Acetonoxim als

identisch mit dem Umlagerungsprodukt von **1a**. Keine Hinweise boten die Reaktionslösungen von **1a–c** auf das Vorliegen eines heterocyclischen Körpers mit der 1,2,4-Oxadiazolidin-3-on-Struktur **3**. Verbindungen dieses heterocyclischen Systems, denen ausgeprägte Wirkungen gegen phytopathogene Pilze zugeschrieben werden, finden sich bemerkenswerterweise



Schema 2

se in einer Patentschrift [2] als Reaktionsprodukte der Umsetzung von 3-Aryl-1-hydroxyharnstoffen mit Aceton beschrieben. Die auffallende Übereinstimmung der Schmelztemperaturen von **2a-c** mit den korrespondierenden Verbindungen in [2] weckte unseren Zweifel an der Richtigkeit der postulierten 1,2,4-Oxadiazolidinonstruktur **3**, weshalb wir **4a-c** gemäß der Patentvorschrift mit Aceton behandelten. Tatsächlich erhielten wir auch aus diesen Umsetzungen ausschließlich und in hoher Ausbeute die carbamoylierten Acetonoxime **2a-c** und kein ringgeschlossenes Produkt. Offenkundig unterbleibt also der a priori denkbare Ringschluß von **4** zum cyclischen O,N-Acetal **3**, da die Carbonylverbindung bevorzugt mit dem (NH-OH)-Strukturelement reagiert, was im übrigen vor geraumer Zeit bereits von eigener Seite an bifunktionellen Hydroxamsäuren beobachtet wurde [3].

Thermisch erweist sich die Schutzgruppe in **1** als bemerkenswert stabil; nach mehrstündigem Erhitzen in Cyclohexan oder Toluol lag **1** unverändert vor. Die nahezu spontan ablaufende Umlagerung von **1** in Gegenwart von Protonen legt eine Um-acetalisierung über **5A** und Äquilibrierung zum N-Carbamoylnitron **5B** nahe, welches sich durch (N → O)-Wanderung der Carbamoylgruppe unter Ausbildung von **2** stabilisiert. Dieser Reaktionsmechanismus wird gestützt durch zahlreiche Literaturbefunde über Umlagerungen rasch vergänglicher N-Acyl(carbamoyl)nitronen [4], die in Einzelfällen auch durch geeignete Abfangexperimente indirekt nachgewiesen werden konnten [5].

Auf der Grundlage der hier dargestellten Ergebnisse erscheint der in [2] erhobene Anspruch auf ein Herstellungsverfahren für das bislang nur wenig erschlossene Ringsystem der 1,2,4-Oxadiazolidin-3-one [6] revisionsbedürftig; die phytoprotektiven Eigenschaften der im Patent beschriebenen Stoffe sind tatsächlich in der Struktur **2** begründet, und die Verwendung von O-carbamoylierten Oximen im Pflanzenschutz ist seit langem gut dokumentiert [8].

Beschreibung der Versuche

IR: Philips Pye-Unicam SP3-300. – ¹H-NMR: Bruker AC 250 P, TMS als inn. Standard. – ¹³C-NMR: Bruker AC 250 TMS als inn. Standard. – Schmelzpunkte: Mettler FP 62.

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Herstellung der Harnstoffe (1a-c)

10 mmol O-(1-Methoxy-1-methylethyl)hydroxylamin [1] werden in 10 ml absol. Dichlormethan unter Rühren und Eiskühlung tropfenweise mit einer Lösung von 10 mmol des betreffenden Isocyanats in 10 ml Dichlormethan versetzt. Anschließend wird 1h bei Raumtemperatur belassen, i. Vak. eingedampft und der feste Rückstand umkristallisiert.

1-(1-Methoxy-1-methylethoxy)-3-phenylharnstoff (1a)

Ausb.: 94%. – Fp. 127°C (Et₂O/Petrolether). – IR (KBr): 3400, 3220 (NH) und 1665 cm⁻¹ (C=O). – ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 1,36 (s,6H,CH₃), 3,21 (s,3H,OCH₃), 6,97-7,59 (m, 5 arom. H), 8,62 (s,NH).

C ₁₁ H ₁₆ N ₂ O ₃	Ber. C 58,91	H 7,19	N 12,49
(224,3)	Gef. C 58,95	H 7,18	N 12,30

1-(1-Methoxy-1-methylethoxy)-3-(4-methylphenyl)harnstoff (1b)

Ausb.: 92%. – Fp. 136°C (Et₂O/Petrolether). – IR (KBr): 3400, 3220 (NH) und 1665 cm⁻¹ (C=O). – ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 1,63 (s,6H,CH₃), 2,22 (s,3H,CH₃), 3,20 (s,3H,OCH₃), 7,26 (AB-System, δ_A = 7,12, δ_B = 7,40, 4 arom. H), 8,35 (s,NH), 8,90 (s,NH).

C ₁₂ H ₁₈ N ₂ O ₃	Ber. C 60,49	H 7,61	N 11,76
(238,3)	Gef. C 60,36	H 7,39	N 11,54

3-(4-Chlorphenyl)-1-(1-methoxy-1-methylethoxy)harnstoff (1c)

Ausb.: 89%. – Fp. 54°C (Et₂O/Petrolether). – IR (KBr): 3380, 3280 (NH), 1660 cm⁻¹ (C=O). – ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 1,40 (s,6H,CH₃), 3,26 (s,3H,OCH₃), 7,50 (AB-Signal, δ_A = 7,37, δ_B = 7,63), 8,67 (s,NH), 9,10 (s,NH).

C ₁₂ H ₁₅ ClN ₂ O ₃	Ber. C 51,07	H 5,84	N 10,83
(258,7)	Gef. C 50,96	H 5,73	N 10,79

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Umlagerung von 1a–c in die O-(Arylcarbamoyl)acetonoxime (2a–c)

5 mmol des betreffenden Harnstoffs **1** werden in 15 ml HCl-gesättigtem Dichlormethan gelöst und 5 min bei Raumtemperatur belassen. Anschließend wird i. Vak. eingedampft und der feste Rückstand aus Toluol/Petrolether umkristallisiert.

O-(Phenylcarbamoyl)acetonoxim (**2a**)

Aus **1a**. – Ausb.: 86%. – Fp. 109°C (Lit. Schmp. [7] 110–111°C. – IR (KBr) 3250 (NH), 1700 (C=O) und 1645 cm⁻¹ (C=N). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 2,03 (s, CH₃), 2,06 (s, CH₃), 6,98–7,58 (m, 5 arom. H), 8,24 (s, NH). – ¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 16,96 (q, CH₃), 21,91 (q, CH₃), 119,56, 123,98 und 128,99 (d, Aryl-C), 137,31 (s, Aryl-C), 152,41 (s, C=O), 161,52 (s, C=N).

C ₁₀ H ₁₂ N ₂ O ₂	Ber. C 62,49	H 6,29	N 14,57
(192,2)	Gef. C 62,55	H 6,32	N 14,50

O-(4-Methylphenylcarbamoyl)acetonoxim (**2b**)

Aus **1b**. – Ausb.: 88%. – Fp. 111°C – IR (KBr): 3260 (NH), 1710 (C=O) und 1645 cm⁻¹ (C=N). – ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 2,00 (s, 6H, CH₃), 2,30 (s, CH₃), 7,30 (AB-System, δ_A = 7,18, δ_B = 7,42), 9,53 (s, NH). – ¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 16,45 (q, CH₃), 20,19 (q, CH₃), 21,38 (q, CH₃), 119,13 (d, Aryl-C), 128,95 (d, Aryl-C), 133,69 und 134,66 (s, Aryl-C), 152,47 (s, C=O), 161,26 (s, C=N).

C ₁₁ H ₁₄ N ₂ O ₂	Ber. C 64,06	H 6,84	N 13,59
(206,2)	Gef. C 64,18	H 6,73	N 13,40

O-(4-Chlorphenylcarbamoyl)acetonoxim (**2c**)

Aus **1c**. – Ausb.: 85%. – Fp. 116°C (Lit. [8] Fp. 117,5°C). – IR (KBr): 3250 (NH), 1710 (C=O) und 1640 cm⁻¹. – ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) 2,00 (s, 6H, CH₃), 7,50 (AB-Signal, δ_A = 7,42, δ_B = 7,58), 9,80 (s, NH). – ¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 17,11 (q, CH₃), 21,99 (q, CH₃), 120,80 (d, Aryl-C), 129,07 (d, Aryl-C), 129,13 (s, Aryl-C), 135,88 (s, Aryl-C), 152,21 (s, C=O), 161,73 (s, C=N).

C ₁₀ H ₁₁ ClN ₂ O ₂	Ber. C 52,99	H 4,89	N 12,36
(226,7)	Gef. C 52,84	H 4,76	N 12,25

Umsetzung von Acetonoxim mit Phenylisocyanat

10 mmol Acetonoxim werden in 10 ml. absol. Dichlormethan gelöst und unter Rühren tropfenweise mit 10 mmol Phenyliso-

cyanat in 5 ml absol. Dichlormethan versetzt. Man beläßt 30 min bei Raumtemperatur und dampft i. Vak. ein. Es resultiert *O*-(Phenylcarbamoyl)acetonoxim (**2a**) (94%), identisch mit der vorn beschriebenen Substanz.

Umsetzung der 3-Aryl-1-hydroxyharnstoffe (4a-c) mit Aceton nach [2]

5 mmol des betreffenden Hydroxyharnstoffs **4** [9] werden gemäß [2] mit 8 g Aceton rückfließend erwärmt.

Aus **4a** resultiert *O*-(Phenylcarbamoyl)acetonoxim (**2a**) (85%), identisch mit der vorn beschriebenen Verbindung.

Aus **4b** resultiert *O*-(4-Methylphenylcarbamoyl)acetonoxim (**2b**) (80%), identisch mit der vorn beschriebenen Verbindung.

Aus **4c** resultiert *O*-(4-Chlorphenylcarbamoyl)acetonoxim (**2c**) (82%), identisch mit der vorn beschriebenen Verbindung.

Literatur

- [1] E. R. Squibb & Sons, Inc. (Erf. R. H. Mueller, J.-M. Drossard und P.H. Ermann) EP 0 170 280 (1. August 1985) Chem. Abstr. **105** (1986) P 78811w; K. Mori, K. Koseki, Tetrahedron **44** (1988) 6013; J. Froböse, Dissertation Hamburg, 1992
- [2] Eszkmagyarország, Vegyimvkek (Erf. P. Agocs, A. Gajdaszci, Z. Pinter, S. Nagy und J. Fabian) D.O.S. 2625848 (9. Juni 1976) [Chem. Abstr. **86** (1977) 89838a]
- [3] D. Geffken, Arch. Pharm. (Weinheim) **316** (1983) 874
- [4] O. Exner, Collect. Czech. Chem. Comm. **21** (1956) 1500; V. P. Taschchi, I. I. Orlova, Y. G. Putsykin, A. F. Rukasow, Dokl. Akad. Nauk SSSR **266** (1982) 1167; P. F. Alewood, I. C. Calder, R. Fernando, K. Healy, R. Richardson, Tetrahedron **26** (1985) 2467
- [5] D. Griller, M.J. Perkins, J. Am. Chem. Soc. **102** (1980) 1354; S. A. Hussain, A. H. Sharma, M. J. Perkins, J. Chem. Soc., Chem. Comm. **1979**, 289
- [6] R. Becker, W. Rohr, Liebigs Ann. Chem. **1981**, 191
- [7] A. Jumar, P. Held, W. Schulze, Dtsch. Pat. (DDR) 33,853 (5. Nov. 1964) [Chem. Abstr. **63** (1965) 8266a]
- [8] A. Jumar, H. Gruenzel, Dtsch. Pat. (DDR), 32,540 (25. Nov. 1964) [Chem. Abstr. **63** (1965) 8978a]
- [9] BASF AG (Erf. G. Steinbrunn) DBP 1,127,344 (12. April 1962) [Chem. Abstr. **57** (1962) 9741i]

Korrespondenzanschrift:

Prof. Dr. Detlef Geffken

Institut für Pharmazie der Universität Hamburg

Bundesstr. 45

D-20146 Hamburg, Bundesrepublik Deutschland