Arch. Pharm. (Weinheim) *314*, 2–9 (1981)

N-Hydroxy*iso*harnstoffe aus der Reaktion *N*-substituierter Hydroxylamine mit Cyansäureestern

Michael Neitzel* und Gerwalt Zinner

Institut für Pharmazeutische Chemie der Technischen Universität Braunschweig, Beethovenstraße 55, D-3300 Braunschweig
Eingegangen am 6. Februar 1980.

Addition von *N*-substituierten Hydroxylaminen an Cyansäureester (Phenyl-, 2,2,2-Trichlorethyl- und 2,2,2-Trifluorethylcyanat) liefert die *N*-Hydroxy*iso*harnstoffe **4, 5** mit entsprechender Substitution.

N-Hydroxyisoureas by Reaction of N-Substituted Hydroxylamines with Cyanates

The *N*-hydroxy*iso*ureas **4,5** carrying various substituents were prepared by addition of *N*-substituted hydroxylamines to cyanates (phenyl cyanate, 2,2,2-trichloroethyl cyanate, 2,2,2-trifluoroethyl cyanate).

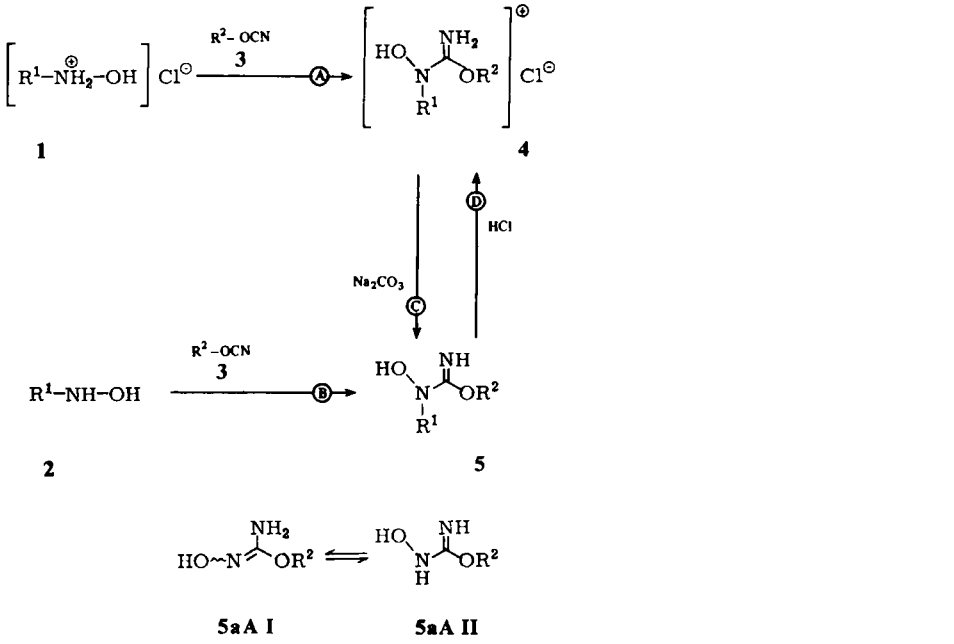
Die Titelverbindungen (*N*-unsubstituiert) wurden vor längerer Zeit durch Addition von Hydroxylamin an Cyansäureester bekannt[1], begründet durch die bevorzugte Verwendung von Arylcyanaten, jedoch vornehmlich mit *O*-Arylsubstitution[2,3]. *N-1-substituierte* Hydroxy*iso*harnstoffe sind mit einer Ausnahme (Additionsprodukte von Phenylcyanaten an *N*-Phenylhydroxylamine mit wechselndem Arylsubstitutionsmuster beider Reaktanten[1]) in der Gesamtheit dieser zahlenmäßig bescheidenen Verbindungsklasse nicht vertreten.

Frühere Untersuchungen über das Reaktionsverhalten von Cyansäureestern [und zwar Phenylcyanat **(3A)**, 2,2,2-Trichlorethylcyanat **(3B)** und 2,2,2-Trifluorethylcyanat **(3C)**] gegenüber *N*-Nucleophilen (Hydrazinderivate[4–7]) werden nun mit der Darstellung *N*-1-substituierter Hydroxyisoharnstoffe aus *N*-substituierten Hydroxylaminen bzw. deren Salzen und den Cyanaten **3** fortgesetzt.

Einheitliche Synthesewege zu den Hydrochloriden **4** bzw. den Basen **5** konnten aufgrund mangelnder Stabilität einzelner Verbindungen und damit verbundener präparativer Schwierigkeiten nicht beschritten werden; über die eingeschlagenen Darstellungsweisen informiert Tab. 1.

So gelang eine Ausfällung von **5aC** aus **4aC** mittels Na_2CO_3-Lösung in Anlehnung an die von *Grigat, Pütter* und *König*[1] vorgegebene Verfahrensweise nicht. Ebensowenig konnten aus **4cA, 4cB** und **4cC** die *N*-Hydroxy*iso*harnstoffe **5c** durch Alkalisieren (Weg C) gewonnen werden trotz zahlreicher Versuche mit Variation von Base, Lösungsmittel und Reaktionsbedingungen. **5cA** wurde daher aus *N*-Methylhydroxylamin-Base und **3A** dargestellt; die aus dem Ether-Ethanol-Reaktionsgemisch analysenrein zu gewinnende Substanz zersetzte sich innerhalb weniger Stunden.

0365-6233/81/0101-0002 $ 02.50/0
© Verlag Chemie, GmbH, Weinheim 1981



Tab. 1: *Synthesewege und Schmelzpunkte*

4,5	R^1	R^2	(*)	4 Schmp.°+)	(*)	5 Schmp.°+)	
aA	H	C_6H_5	(A)	140[1)]	(A, C)	100[1)]	
aB	H	Cl_3CCH_2			(A, C)	92[1)]	
aC	H	CF_3CH_2	(A)	104		–[++)]	
bA	C_6H_5	C_6H_5	(B, D)	172–174 (Ch/PE)	(B)	119	(El)
bB	C_6H_5	Cl_3CCH_2	(B, D)	152–154 (Er/El)	(B)	77–80	(PE)
bC	C_6H_5	CF_3CH_2	(B, D)	172	(B)	116	(Be)
cA	CH_3	C_6H_5	(A)	155[8)] (Ch/El)	(B)	72	
cB	CH_3	Cl_3CCH_2	(A)	140–142 (Ch/Er)		–[++)]	
cC	CH_3	CF_3CH_2	(A)	139–140 (Ch/Er)		–[++)]	
dA	*t*-C_4H_9	C_6H_5	(A)	167–168 (Er/El)	(B)	128	(Be)
dB	*t*-C_4H_9	Cl_3CCH_2	(A)	161 (Er/El)	(B)	144	(Be)
dC	*t*-C_4H_9	CF_3CH_2	(A)	157–158 (Er)	(B)	123	(Be)
eA	1-C_6H_{10}-1-CN	C_6H_5				–[+++)]	
eB	1-C_6H_{10}-1-CN	Cl_3CCH_2			(B)	99–106	
eC	1-C_6H_{10}-1-CN	CF_3CH_2			(B)	116	(Be)

(*) Syntheseweg (-wege), s. Formelschema.

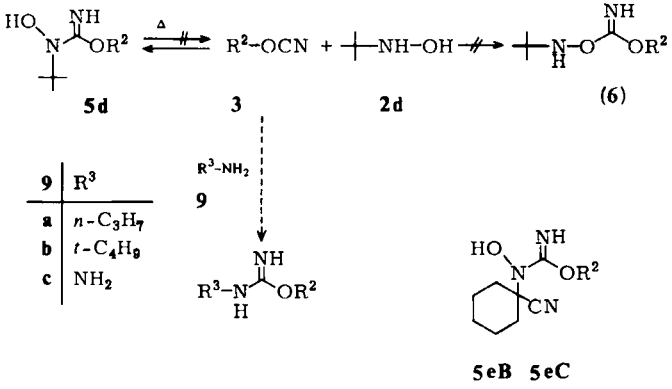
+) Umkristallisiert oder umgefällt aus: Be = Benzol, Ch = Chloroform, El = Ethanol, Er = Ether, PE = Petrolether. Wenn keine Angabe, fiel die Verbindung analysenrein an **(4bC)** oder konnte wegen mangelnder Stabilität nicht umkristallisiert werden **(4bA, 5cA, 5eB).**

++) Base unbeständig.

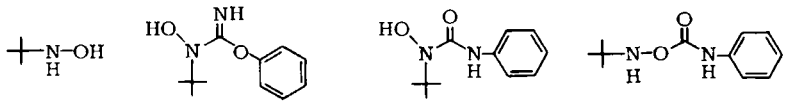
+++) Konnte nicht erhalten werden.

N-Phenylhydroxylamin und **3** ergaben in glatter Reaktion die Verbindungen **5b**, die mit Hydrogenchlorid in die Salze **4b** überführt wurden (Weg B, D). Einwirkung von *tert*-Butylhydroxylamin **(2d)** sowie dessen Hydrochlorid **1d** auf **3** ergab die *N*-Hydroxy*iso*-harnstoffderivate **4d** und **5d**.

Weder bei der unter üblichen Bedingungen (Zutropfen der Cyanatlösung zum Hydroxylamin bei Raumtemperatur) vorgenommenen Herstellung noch bei einstündigem Rückflußerhitzen der Basen **5dA, 5dB** und **5dC** in Chloroform gab es Anhaltspunkte (NMR- oder IR-spektral) für das Auftreten der *O*-Carbimidoylderivate **6**, deren Bildung aufgrund der Befunde bei Hydroxyharnstoffen mit Substitution durch ein *tert*-C-Atom in Betracht gezogen werden mußte[9]. Eine *zeitweilige* Spaltung in *tert*-Butylhydroxylamin und Cyanesterkomponente, bei der diese nicht zur *O*-Carbimidoyl-, sondern wieder zur ursprünglichen *N*-Carbimidoylverbindung rekombinieren, konnte ebenfalls ausgeschlossen werden. Zu diesem Zweck wurde das Rückflußerhitzen der Verbindungen **5dA, 5dB** und **5dC** wiederholt in Gegenwart eines Nucleophils **9**, das größere Basizität als **2d**[10] aufweist und daher bevorzugt mit dissoziierendem **3** reagieren würde. Die intakten *N*-Hydroxy*iso*harnstoffe **5d** wurden jedoch vollständig und unverändert zurückgewonnen.



Einheitliche Produktbildung zu **4d** bzw. **5d** und deren Stabilität wird belegt durch die ^{1}H-NMR-Spektren mit *einem* Signal für *t*-C_4H_9, dessen chemische Verschiebung zudem mit der Signallage der *tert*-Butylprotonen im *N*-Hydroxyharnstoff **7** (isomer zu **5dA**) gut vergleichbar ist. Bei Entstehen der *O*-Carbimidoylverbindung **6** war Resonanz bei höherem Feld zu erwarten, da die entschirmende Wirkung des direkt benachbarten Carbimidoylsubstituenten entfällt und die ursprüngliche Signallage der Protonen in **2d** beobachtet werden sollte (vgl. Tab. 2).



2d **5dA** **7** **8**

Einsatz des α-Hydroxylaminocarbonitrils, in dem ebenfalls *N*-Substitution durch ein *tertiäres* Kohlenstoff-Atom gegeben ist, lieferte nur mit **3B** und **3C** definierte Produkte.

Tab. 2: *Lage der tert-Butylprotonen im ^{1}H-NMR-Spektrum*

2d	5dA	5dB	5dC	7	8
1,13 (b)	1,48 (a)	1,37 (b)	1,31 (b)	1,36+) (b)	1,15+) (b)

+) nach Lit.[9a].
Lösungsmittel: (a) $CDCl_3/CD_3OD$; (b) $CDCl_3$

Einwirkung von *Iso*cyanat auf *N*-Hydroxy*iso*harnstoffe **5** führt – entgegen den experimentellen Angaben in Lit.[1] – zur *O*-Acylierung; die erhaltenen Verbindungen zeigen interessante Ringschlußreaktionen[11].

IR-spektroskopische Eigenschaften der *N*-Hydroxy*iso*harnstoffe

In **5aA** wird aufgrund fehlender *N*-Substitution Prototropie und damit die Existenz von zwei tautomeren Konstitutionen [Hydroxyimino- (I) und Imino- (II)] ermöglicht, während sämtliche übrigen Derivate **5** in der Imino-Form II fixiert sind.

Für **5aA** bevorzugen wir die Hydroxyiminoform I und begründen dies mit deutlich abweichenden IR-Eigenschaften dieser Verbindung gegenüber den nicht tautomeriefähigen **5b** bis **5e**; darüberhinaus sprechen hierfür auch die im Protonenresonanzspektrum von **5aA** (Lösungsmittel $CDCl_3$ oder $(CD_3)_2SO$) registrierten Signalintensitäten im Verhältnis 5:2:1.

Der IR-Doppelbindungsbereich (s. Tab. 3) sämtlicher *N*-Hydroxy*iso*harnstoffe mit substituiertem Hydroxylamin-Stickstoff (**5b** bis **5e**) ist gekennzeichnet durch zwei Absorptionen annähernd gleicher Intensität, deren Frequenz in keinem der Beispiele die Wellenzahl 1665 cm^{-1} übersteigt. Protonierung eines Stickstoffs (Imidostickstoff) äußert sich erwartungsgemäß in einer kurzwelligen Verschiebung der (C=N)-Absorption, die jetzt (Ausnahme **4bB**) als eine Bande erscheint.

Tab. 3: *IR-spektroskopische Daten von* **4** *und* **5** *(KBr)*

4, 5	4 C=N$^+$	5 =N-H		5 O-H	5 C=N
aA	1675	3470/3300/3160+)			1695
aC	1680				
bA	1660	3320	3080	2800–2500	1640/1585
bB	1675/1650	3315	3100	2850–2550	1625/1595
bC	1655	3305	3080	2800–2500	1610/1590
cA	1685	3320	3100	2900–2400	1660–1600
cB	1690				
cC	1680				
dA	1665	3315	3100	2810	1640/1615
dB	1650	3320	3100	2820	1640/1610
dC	1665	3325	3100	2800	1660/1615
eB	–	3320	3130	2900	1660/1650
eC	–	3310	3080	2720	1665/1630

+) Zuordnung (N-H bzw. O-H) wurde nicht getroffen.

In auffälligem Gegensatz hierzu stehen die Daten von **5aA** und **4aA**, von denen letzteres hinsichtlich der (C=N)-Frequenz (1675 cm^{-1}) als Salz noch in die vorgenannten Hydrochloride einzureihen ist, dessen zugehörige Base **5aA** aber eine *kürzer*wellige Bandenlage (1695 cm^{-1}) erreicht.

Gleichermaßen weicht **5aA** auch im *N*H/*O*H-Valenzschwingungsbereich von den in der Iminoform vorliegenden **5b** bis **5e** ab, deren Spektren einen untereinander äußerst einheitlichen Habitus aufweisen. Im einzelnen zeigen diese als KBr-Preßlinge in einem engen Frequenzbereich von 3315 $\pm$ 10 cm^{-1} eine scharfe, intensive Absorption für die *N*H-Schwingung der Imidogruppe. Zwei breite, deutlich getrennte Banden treten mit Maxima bei 3100 und zwischen 2900 und 2500 cm^{-1} auf und werden durch die in Wasserstoffbrückenbindungen unterschiedlicher Stabilität einbezogene Hydroxylgruppe erklärt.

Für die Existenz einer *intra*molekularen[12] Wasserstoffbrücke, die die ausgeprägte Frequenzverschiebung in den Bereich 2900 bis 2500 cm^{-1} vermuten ließ, neben einer *inter*molekularen Assoziatbildung, charakterisiert durch die Bande bei 3100 cm^{-1}, gab es keinen Anhaltspunkt. Orientierende Untersuchungen in dieser Richtung wurden an den Verbindungen **5dA, 5dB** und **5dC** in $CHCl_3$ vorgenommen. Resultat des geänderten Aggregatzustandes der Probe war völliges Fehlen der Absorption bei 2800 cm^{-1}, während die Schwingung mit Maximum bei 3100 cm^{-1} in konzentrierter Lösung noch beobachtet werden konnte, mit fortlaufender Verdünnung jedoch an Intensität abnahm und schließlich völlig verschwand. Beide Befunde lassen sich nur mit der Existenz *inter*molekularer Assoziate im Festzustand vereinbaren; diese brechen in Lösung auf, dementsprechend wurde eine kurzwellige OH-Bande bei 3560 cm^{-1} beobachtet. Lage und Intensität der NH-Valenzschwingung bleiben weitgehend unbeeinflußt vom Aggregatzustand.

Farbreaktion der *N*-Hydroxy*iso*harnstoffe mit Eisen(III)-chlorid

Analog den strukturell verwandten Amidoximen[13] geben die *N*-Hydroxy*iso*harnstoffe **5b** bis **5e** mit Eisen(III)-chlorid (0,25 g $FeCl_3 \cdot 6\,H_2O$ in 100 ml Ethanol 90 %) eine positive Farbreaktion, und zwar zunächst rotviolett bei einem Verhältnis Fe^{3+} zu *N*-Nydroxy*iso*harnstoff von ca. 1:3, bei weiterer Zugabe von Fe^{3+} grün. Die Bindung des Eisen(III)-Ions erfolgt vermutlich über Hydroxylamin-Sauerstoff und Iminogruppe, deren formaler Ersatz durch die isoelektronische (C=O)-Gruppe zur Klasse der ebenfalls Farbkomplexe bildenden Hydroxamsäuren und verwandter Verbindungen führt[14].

Experimenteller Teil

Schmp.: (Tab. 1) Linström-Block, unkorr. *IR:* (Tab. 3) Hilger & Watts H 1200, Leitz-Unicam SP 200 G. *^{1}H-NMR:* Varian T 60 (TMS int. Stand.).
3A = Phenylcyanat, **3B** = 2,2,2-Trichlorethylcyanat, **3C** = 2,2,2-Trifluorethylcyanat.

1. Umsetzungen von N-Phenylhydroxylamin mit Cyansäureestern

Zu 1,09 g (10 mmol) N-Phenylhydroxylamin in 20 ml Ether werden unter Eiskühlung 10 mmol des Cyansäureesters (**3A, 3B, 3C** in je 5 ml Ether) zugetropft. Das Produkt fällt aus. Bildet sich kein Niederschlag, wird eingeengt und zur Reinigung mehrmals mit kaltem Petrolether gewaschen. Nach Einleiten von Hydrogenchlorid in eine etherische Lösung der Basen **5** resultieren die Hydrochloride **4**.

1-Hydroxy-1,2-diphenylisoharnstoff **(5bA)**

Ausb. 2,20 g (96 %). $C_{13}H_{12}N_2O_2$ (228,3) Ber.: C 68,4 H 5,30 N 12,3; Gef.: C 68,1 H 5,45 N 12,3. *Hydrochlorid* **4bA**: $C_{13}H_{12}N_2O_2 \cdot HCl$ (264,7) Ber.: C 59,0 H 4,95 N 10,6; Gef.: C 58,7 H 4,93 N 10,6.

1-Hydroxy-1-phenyl-2-(2,2,2-trichlorethyl)isoharnstoff **(5bB)**

Ausb. 0,40 g (14 %). $C_9H_9Cl_3N_2O_2$ (283,5) Ber.: C 38,1 H 3,20 Cl 37,5 N 9,9; Gef.: C 38,8 H 3,36 Cl 37,6 N 9,7.
Hydrochlorid **4bB**: $C_9H_9Cl_3N_2O_2 \cdot HCl$ (320,0) Ber.: C 33,8 H 3,15 N 8,8; Gef.: C 34,4 H 2,78 N 8,7.

1-Hydroxy-1-phenyl-2-(2,2,2-trifluorethyl)isoharnstoff **(5bC)**

Ausb.: 1,44 g (62 %). $C_9H_9F_3N_2O_2$ (234,2) Ber.: C 46,2 H 3,87 F 24,3 N 12,0; Gef.: C 46,1 H 4,26 F 23,5 N 11,9.
Hydrochlorid **4bC**: $C_9H_9F_3N_2O_2 \cdot HCl$ (270,6) Ber.: C 39,9 H 3,72 N 10,4; Gef.: C 40,0 H 3,61 N 10,3.

2. Umsetzungen von N-Methylhydroxylamin mit Cyansäureestern

Zu einer Suspension von 1,67 g (20 mmol) N-Methylhydroxylammoniumchlorid in 30 ml Ethanol wasserfrei werden bei Raumtemp. unter Rühren 20 mmol des Cyansäureesters (**3A, 3B, 3C** in je 10 ml Ethanol wasserfrei) getropft. Der Ansatz wird 30 min nachgerührt, das Ethanol i. Vak. entfernt, der kristalline Rückstand mit 30 ml Ethanol-Ether (1:9) verrieben und abgesaugt.

1-Hydroxy-1-methyl-2-phenylisoharnstoffhydrochlorid **(4cA)**

Ausb. 2.95 g (73 %). $C_8H_{10}N_2O_2 \cdot HCl$ (202,7) Ber.: C 47,4 H 5,47 N 13,8; Gef.: C 47,2 H 5,66 N 14,1.

1-Hydroxy-1-methyl-2-(2,2,2-trichlorethyl)isoharnstoffhydrochlorid **(4cB)**

Ausb. 3,65 g (71 %). $C_4H_7Cl_3N_2O_2 \cdot HCl$ (257,9) Ber.: C 18,6 H 3,13 N 10,9; Gef.: C 18,2 H 3,12 N 10,7. – ^{1}H-NMR [$(CD_3)_2SO$]: δ (ppm) = 3,40 (s; 3H, CH_3-N), 5,47 (s; 2H, Cl_3C-CH_2-O), 9,20–10,10 (2H, NH_2).

1-Hydroxy-1-methyl-2-(2,2,2-trifluorethyl)isoharnstoffhydrochlorid **(4cC)**

Ausb. 3,25 g (78 %). $C_4H_7F_3N_2O_2 \cdot HCl$ (208,6) Ber.: C 23,0 H 3,87 N 13,4; Gef.: C 23,0 H 4,07 N 13,6. – ^{1}H-NMR [$(CD_3)_2SO$]: δ = 3,33 (s; 3H, CH_3-N), 5,40 (q; 2H, CF_3-CH_2-O), 8,65–11,65 (~ 2H, NH_2).

1-Hydroxy-1-methyl-2-phenylisoharnstoff **(5cA)**

Zu 0,47 g (10 mmol) N-Methylhydroxylamin in 10 ml Ethanol wasserfrei werden unter Eiskühlung 10 mmol **3A**, gelöst in 20 ml Ether wasserfrei, getropft. Es wird 30 min nachgerührt im Eisbad und der Niederschlag zweimal mit wenig kaltem Ether nachgewaschen. Substanz zersetzt sich innerhalb weniger Std. Ausb. 0,89 g (54 %). $C_8H_{10}N_2O_2$ (166,2) Ber.: C 57,8 H 6,07 N 16,9; Gef.: C 57,9 H 6,20 N 16,8.

3. Umsetzungen von tert-Butylhydroxylamin mit Cyansäureestern

Zur Darstellung der 1-Hydroxyisoharnstoff-*Basen* werden 0,89 g (10 mmol) *tert*-Butylhydroxylamin in einer zur vollständigen Lösung gerade erforderlichen Menge Benzol (etwa 20–30 ml) gelöst und 10

mmol des Cyansäureesters (**3A, 3B, 3C**) unter Rühren langsam zugetropft. Der entstehende Kristallbrei ist analysenrein. Gewinnung von weiterem Produkt durch Einengen des Lösungsmittels (umkristallisieren aus Benzol).
Zur Darstellung der *Hydrochloride* werden zu 1,25 g (10 mmol) *tert*-Butylhydroxylammoniumchlorid in 20 ml Methanol 10 mmol des Cyansäureesters (**3A, 3B, 3C** in je 10 ml Ether) getropft. Lösungsmittel werden i. Vak. entfernt; die resultierenden Öle kristallisieren oder werden mit Ether zur Kristallisation gebracht.

1-tert-Butyl-1-hydroxy-2-phenylisoharnstoff (**5dA**)

Ausb. 1,78 g (86 %). $C_{11}H_{16}N_2O_2$ (208,3) Ber.: C 63,4 H 7,74 N 13,5; Gef.: C 63,5 H 7,70 N 13,5. – ^{1}H-NMR ($CDCl_3$-CD_3OD): δ = 1,48 (s; 9H, *t*-Bu), 7,00–7,60 (m; 5H, Arom.)
Hydrochlorid **4dA:** Ausb. 2,25 g (92 %). $C_{11}H_{16}N_2O_2 \cdot HCl$ (244,7) Ber.: C 54,0 H 7,00 Cl 14,5 N 11,5; Gef.: C 54,0 H 7,55 Cl 14,6 N 11,4.

1-tert-Butyl-1-hydroxy-2-(2,2,2-trichlorethyl)isoharnstoff (**5dB**)

Ausb. 2,00 g (76 %). $C_7H_{13}Cl_3N_2O_2$ (263,6) Ber.: C 31,9 H 4,97 Cl 40,4 N 10,6; Gef.: C 31,8 H 5,08 Cl 40,3 N 10,4. – IR (5 · 10^{-2} M in $CHCl_3$): 3570 (OH), 3350 (NH); 1640 cm^{-1} (C=N). – ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1,37 (s; 9H, *t*-Bu), 4,83 (s; 2H, Cl_3CCH_2-O).
Hydrochlorid **4dB:** Ausb. 2,35 g (78 %). $C_7H_{13}Cl_3N_2O_2 \cdot HCl$ (300,0) Ber.: C 28,0 H 4,70 Cl 47,3 N 9,3; Gef.: C 27,8 H 4,85 Cl 47,8 N 9,4.

1-tert-Butyl-1-hydroxy-2-(2,2,2-trifluorethyl)isoharnstoff (**5dC**)

Ausb. 1,78 g (83 %) $C_7H_{13}F_3N_2O_2$ (214,2) Ber.: C 39,3 H 6,12 N13,1; Gef.: C 39,2 H 6,42 N 13,0. – IR (5 · 10^{-2} M in $CHCl_3$): 3560 (OH), 3340 (NH); 1645 cm^{-1} (C=N). – ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1,31 (s; 9H, *t*-Bu), 4,57 (q; 2H, CF_3CH_2-O).
Hydrochlorid **4dC:** Ausb. 1,70 g (68 %). $C_7H_{13}F_3N_2O_2 \cdot HCl$ (250,7) Ber.: C 33,5 H 5,63 N 11,2; Gef.: C 33,4 H 5,62 N 11,3.

Thermische Belastung von ***5dA–5dC*** *im Lösungsmittel*

Aus einer Lösung von **5dA, 5dB** und **5dC** in Chloroform wurden die Verbindungen nach 1h Rückflußerhitzen quantitativ zurückgewonnen.

Thermische Belastung von ***5dA–5dC*** *in Gegenwart eines Nucleophils*

Je 5 mmol **5dA, 5dB** und **5dC** wurden in 20 ml Chloroform mit je 5 mmol Propylamin (**9a**), *tert*-Butylamin (**9b**) sowie Hydrazinhydrat (**9c**) 1h bei 50° gehalten (Intensivkühler). Nach Beseitigung des Lösungsmittels und der Nucleophile i. Vak. wurden **5dA, 5dB** und **5dC** quantitativ zurückgewonnen.

4. Umsetzungen von 1-Hydroxylaminocyclohexancarbonitril mit Cyansäureestern

Zu 1,40 g (10 mmol) 1-Hydroxylaminocyclohexancarbonitril in 100 ml Benzol läßt man bei Raumtemp. und unter Rühren 10 mmol des Cyansäureesters (**3B, 3C** in je 10 ml Benzol) tropfen.

1-(1-Cyanocyclohexyl)-1-hydroxy-2-(2,2,2-trichlorethyl)-isoharnstoff (**5eB**)

Reinigen durch Waschen mit Benzol. Ausb. 1,80 g (57 %). $C_{10}H_{14}Cl_3N_3O_2$ (314,6) Ber.: C 38,2 H 4,49 N 13,4; Gef.: C 38,2 H 4,43 N 13,2.

1-(1-Cyanocyclohexyl)-1-hydroxy-2-(2,2,2-trifluorethyl)-isoharnstoff **(5eC)**

Ausb. 2,10 g (79 %). $C_{10}H_{14}F_3N_3O_2$ (265,2) Ber.: C 45,3 H 5,32 F 21,5 N 15,8; Gef.: C 45,7 H 5,30 F 21,8 N 15,8. – ^{1}H-NMR [$(CD_3)_2SO$]: δ = 0,8–2,2 (m; 10 H, $(CH_2)_5$), 4,83 (q; 2H, CF_3CH_2–O), 7,27 und 10,12 (s; je 1H, NH und OH).

Literatur

1 E. Grigat, R. Pütter und C. König, Chem. Ber. *98*, 144 (1965).

2 Aus der aliphatischen Reihe wurden das 2,2,2-Trichlorethylderivat [1] und das Ethylderivat beschrieben: D. Martin, A. Weise, H.J. Niklas und S. Rackow, Chem. Ber. *100*, 3756 (1967).

3 Einen einfachen Weg zu *O*-Alkylderivaten über eine Hydroxylaminolyse von Isoharnstoffen fanden: G. Zinner und G. Nebel, Arch. Pharm. (Weinheim) *303*, 385 (1970).

4 G. Zinner und I. Holdt, Arch. Pharm. (Weinheim) *307*, 644 (1974).

5 G. Zinner, I. Holdt und G. Nebel, Arch. Pharm. (Weinheim) *307*, 889 (1974).

6 G. Zinner, M. Neitzel und I. Holdt, Arch. Pharm. (Weinheim) *311*, 1050 (1978).

7 M. Neitzel und G. Zinner, Arch. Pharm. (Weinheim) *313*, 867 (1980).

8 Dissertation, *G. Nebel*, Darstellung und Reaktionen von Kohlensäurealkylesteramidoximen und ähnlichen Verbindungen, Braunschweig 1969.

9 Hydroxyharnstoffe, die am Hydroxylamin-Stickstoff ein tertiäres C-Atom tragen (z.B. *tert*Butyl-, 1-Adamantyl-Substitution), erfahren beim Erhitzen in Lösung (N→O)-Umacylierung, die über eine Spaltung in Isocyanat und Hydroxylamin mit anschließender Rekombination zum stabileren *O*-Carbamoylhydroxylamin verläuft: a) H.G. Aurich und H.G. Scharpenberg, Chem. Ber. *106*, 1881 (1973); b) G. Zinner und B. Geister, Arch. Pharm. (Weinheim) *307*, 39 (1974).

10 pK_a von **2d**: 6,16, potentiometrisch bei 23° in Anlehnung an: A. Albert und E.P. Serjeant, The Determination of Ionization Constants, 2. Aufl., S. 9, Chapman and Hall Ltd., Edinburgh 1971.

11 M. Neitzel und G. Zinner, Arch. Pharm. (Weinheim), *314*, 10 (1981).

12 Über Assoziatbildung in Amidoximen s.: W.H. Prichard, Detection and determination of imidic acid derivates, in S. Patai, The chemistry of amidines and imidates, S. 157–188, sowie S. 166–168, John Wiley & Sons, London–New York–Sydney–Toronto 1975.

13 F. Tiemann, Ber. Dtsch. Chem. Ges. *17*, 128 (1884).

14 Eine Zusammenfassung zur Farbreaktion mit Eisen(III)-chlorid s.: G. Zinner und E.-U. Ketz, Pharm. Ztg. *121* 910 (1976).

[Ph 233]