

G. Zinner und O. Hantelmann

Hydroxylamine in der Vierkomponenten-Kondensation nach Ugi, III¹⁾

Aus dem Institut für Pharmazeutische Chemie der Technischen Universität Braunschweig
(Eingegangen am 6. August 1974).

Durch Hydrolyse geeigneter Nitronen wurden die auf direktem Wege nicht zugänglichen Hydroxylamin-Derivate **6** und **7** hergestellt und mittels *Ugi*-Reaktion in die unsymmetrisch substituierten Produkte **8–11** übergeführt. O.N-Cycloalonylierung führte zu Derivaten des 3.4-Isoxazolidindions.

Hydroxylamines in the Four-Component Condensation (*Ugi*-Reaction), III¹⁾

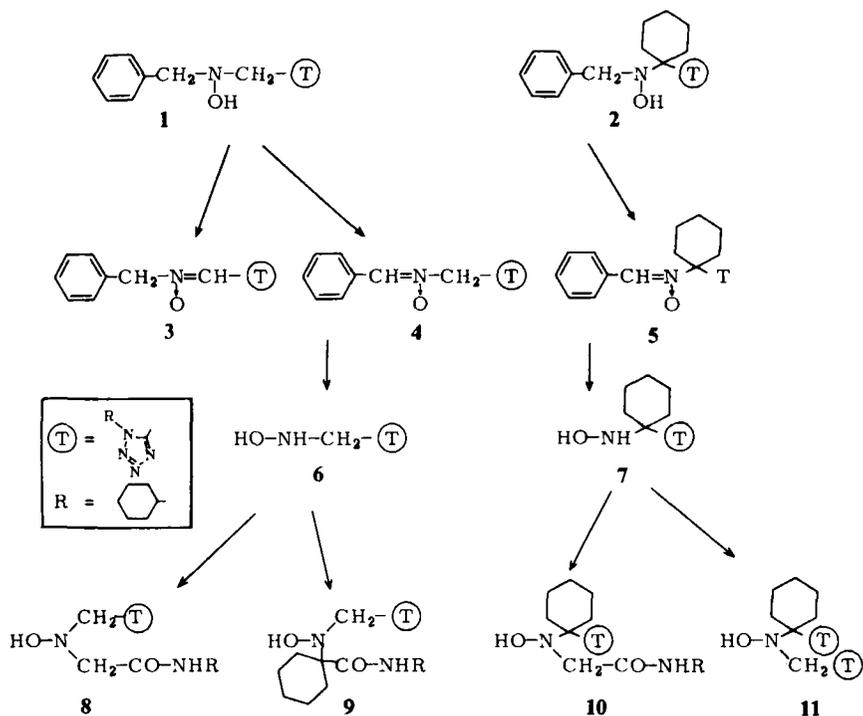
The hydroxylamine derivatives **6** and **7**, not accessible by direct synthesis via the *Ugi* reaction, were prepared by hydrolysis of appropriate nitrones. The *Ugi* reaction yields the unsymmetrically substituted products **8–11**, and O.N-cycloacylation with malonyl chlorides leads to derivatives of 3.5-isoxazolidindione.

Wie im II. Teil dieser Reihe¹⁾ beschrieben, ließen sich mit unsubstituiertem Hydroxylamin in der Tetrazol-Variante der Vierkomponenten-Kondensation nach *Ugi*²⁾ nur die Produkte einer doppelten Reaktion erhalten. Um zu den einer einfachen Umsetzung entsprechenden Verbindungen zu gelangen, haben wir die mit N-Benzylhydroxylamin hergestellten *Ugi*-Produkte **1** und **2**¹⁾ zu Nitronen **3–5**³⁾ dehydriert und durch Hydrolyse von **4** und **5** die Produkte **6** und **7** als Vertreter der gewünschten Substanzklasse erhalten⁴⁾.

Bei erneutem Einsatz dieser Tetrazol-Derivate in die *Ugi*-Reaktion ließen sich, je nach Anwendung der Säureamid- oder abermals der Tetrazol-Variante, Verbindungen herstellen, die unsymmetrische Produkte der bis-Tetrazol-Reihe sind

- 1 II. Teil: G. Zinner, D. Moderhack, O. Hantelmann und W. Bock, Chem. Ber. 107, 2947 (1974).
- 2 G. Gokel, G. Lüdke und I. Ugi, Four-Component Condensations and Related Reactions, in I. Ugi, Isonitrile Chemistry, S. 145–199, Academic Press, New York und London 1971.
- 3 G. Zinner und O. Hantelmann, Arch. Pharmaz. 307, 780 (1974).
- 4 Über einige Acylierungsreaktionen von **6** (z.T. mit unerwartetem Ergebnis) haben wir bereits berichtet: G. Zinner und O. Hantelmann, Chemiker-Ztg. 97, 269 (1973).

(wie 11)⁵), oder sowohl der Tetrazol- als auch der Säureamid-Reihe angehören (wie 8 und das Isomeren-Paar 9 und 10).

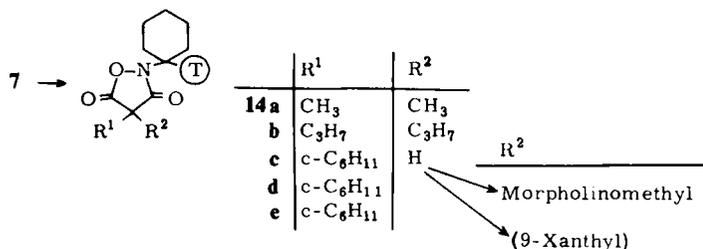
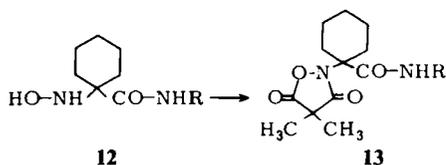


Im Gegensatz zu 7 ließ sich das ihm entsprechende Derivat 12 der Säureamid-Reihe (in 17 proz. Ausbeute) durch ein-fache *Ugi*-Reaktion erhalten⁶). Beide Verbindungen gaben mit Malonylchloriden die unter cyclischer O.N.-Bisacyclierung entstehenden Derivate 13⁶) und 14a–c des 2,4-Isoxazolidindions⁷), von denen 14c als CH-acide Substanz mit Morpholin und Formaldehyd in 14d und mit Xanthhydrol in 14e übergeführt wurde.

5 Über unsymmetrische Produkte der bis-Säureamid-Reihe siehe: G. Zinner, D. Moderhack und W. Kliegel (Teil I dieser Reihe) Chem Ber. 102, 2536 (1969).

6 D. Moderhack, Dissertation Braunschweig 1969.

7 Über dieses Ringsystem siehe: G. Zinner und R. Moll, Arch. Pharmaz. 299, 562 (1966); G. Zinner und H. Ruthe, Chemiker-Ztg. 97, 383 (1973); G. Zinner, H. Ruthe und D. Böse, Pharmazie 29, 16 (1974) und dort angegebene Lit..



Beschreibung der Versuche

Die Schmp. wurden im Linström-Block bestimmt und nicht korrigiert.

Spaltung von C-Phenyl-N-(1-cyclohexyl-5-tetrazolylmethyl)-nitron (4)³⁾ und C-Phenyl-N-[1-(1-cyclohexyl-5-tetrazolyl)cyclohexyl]-nitron (5)³⁾

erfolgte durch Erwärmen in konz. Salzsäure; man entfernte den Benzaldehyd durch Ausäthern und gewann durch Einengen der Lösung die Hydrochloride von **6** (79 % Ausb.) und **7** (57 % Ausb.), die mit Kaliumcarbonat in die freien Basen übergeführt wurden:

N-(1-Cyclohexyl-5-tetrazolylmethyl)-hydroxylamin (6)

Schmp. 103–104° (Methylenchlorid/Petroläther).

C₈H₁₅N₅O (197.2) Ber.: C 48.72 H 7.67 N 35.57; Gef.: C 48.69 H 7.43 N 35.76.
Hydrochlorid Schmp. 140° (Äthanol).

(C₈H₁₆N₅O) Cl (233.7) Ber.: C 41.12 H 6.89 N 29.73; Gef.: C 41.12 H 6.90 N 35.76.

N-[1-(1-Cyclohexyl-5-tetrazolyl)cyclohexyl]-hydroxylamin (7)

Schmp. 154–155° (Dioxan/Petroläther).

C₁₃H₂₃N₅O (165.4) Ber.: C 58.84 H 8.75 N 26.40; Gef.: C 59.17 H 8.42 N 26.53.
Hydrochlorid Schmp. 153–154° (Äthanol).

(C₁₃H₂₄N₅O) Cl (301.8) Ber.: C 51.73 H 8.01 N 23.20; Gef.: C 52.22 H 7.81 N 23.06.

N-Cyclohexylcarbamoylmethyl-N-(1-cyclohexyl-5-tetrazolyl)-hydroxylamin (8)

Zu einer Mischung von 2 mmol **6** · HCl (in 5 ml Methanol) und 2 mmol Formaldehyd (in 2 ml Wasser) tropfte man unter Eiskühlung und Rühren 2 mmol Cyclohexylisocyanid, rührte 2 h bei Raumtemp. weiter und ließ im Kühlschrank auskristallisieren. Ausb. 70 %; Schmp. 91–95° (Methylenchlorid/Petroläther).

C₁₆N₂₈N₆O₂ (336.4) Ber.: C 56.94 H 8.39 N 24.95; Gef.: C 56.76 H 8.27 N 24.87.

N-(1-Cyclohexylcarbamoylcyclohexyl)-*N*-(1-cyclohexyl-5-tetrazolylmethyl)-hydroxylamin (9)

Wie für 8 beschrieben aus 2 mmol 6 · HCl (in 5 ml Methanol und 2 ml Wasser), 2 mmol Cyclohexanon (in 5 ml Methanol) und 2 mmol Cyclohexylisocyanid. Ausb. 64 %; Schmp. 176–178° (Methylenchlorid/Petroläther).

C₂₁H₃₆N₆O₂ (404.6) Ber.: C 62.35 H 8.97 N 20.77; Gef.: C 62.32 H 9.17 N 20.73.

N-Cyclohexylcarbamoylmethyl-*N*-[1-(1-cyclohexyl-5-tetrazolyl)cyclohexyl]-hydroxylamin (10)

Wie für 8 beschrieben aus 2 mmol 7 · HCl (in 5 ml Methanol), 2 mmol Formaldehyd (in 2 ml Wasser) und 2 mmol Cyclohexylisocyanid. Ausb. 66 %; Schmp. 215–217° (Äthanol).

C₂₁H₃₆N₆O₂ (404.6) Ber.: C 62.35 H 8.97 N 20.77; Gef.: C 61.70 H 8.74 N 20.76.

N-[1-(1-Cyclohexyl-5-tetrazolyl)cyclohexyl]-*N*-(1-cyclohexyl-5-tetrazolylmethyl)-hydroxylamin (11)

Wie für 8 beschrieben aus 2 mmol 7 · HCl (in 10 ml Methanol), 2 mmol Formaldehyd (in 2 ml Wasser), 2 mmol Natriumazid (in 3 ml Wasser) und 2 mmol Cyclohexylisocyanid. Ausb. 79 %; Schmp. 223–226° (Äthanol).

C₂₁H₃₅N₉O (429.6) Ber.: C 58.72 H 8.21 N 29.35; Gef.: C 58.38 H 8.16 N 18.98.

1-Hydroxylamino-cyclohexan(*N*-cyclohexyl)carboxamid (12)⁶⁾

Zu einer Lösung von 60 mmol Hydroxylamin-hydrochlorid und 60 mmol Cyclohexanon in 10 ml Methanol und 3 ml Wasser tropfte man unter Eiskühlung und Rühren 50 mmol Cyclohexylisocyanid, ließ 5 h bei Raumtemp. stehen, versetzte mit 150 ml 2 N HCl, schüttelte mit Äther aus, alkalisierte die wäsr. Phase mit konz. wäsr. Ammoniaklösung und extrahierte wiederholt mit Methylenchlorid. Man trocknete über Kaliumcarbonat, entfernte das Lösungsmittel und ließ aus Methylenchlorid/Petroläther frakt. kristallisieren. Ausb. 17 %; Schmp. 149° (Äthanol).

C₁₃H₂₄N₂O₂ (240.3) Ber.: C 64.97 H 10.07 N 11.66; Gef.: C 65.00 H 10.43 N 11.59.

2-(1-Cyclohexylcarbamoylcyclohexyl)-4,4-dimethyl-3,5-isoxazolidindion (13)⁶⁾

In eine Lösung von 5 mmol 12 in 20 ml wasserfreiem Methylenchlorid und 10 mmol Pyridin tropfte man bei 10–20° 5 mmol Dimethylmalonylchlorid (in 5 ml Methylenchlorid), erwärmte 45 min zum Rückfluß und fällte anderntags nach Abtrennen des Pyridinhydrochlorids mit Petroläther. Ausb. 69 %; Schmp. 206–207° (Methylenchlorid/Petroläther); IR (KBr): 3375 (NH), 1815 (cycl. Ester), 1725 (cycl. Amid), 1665 und 1535 cm⁻¹ (Amid-I und -II).

C₁₈H₂₈N₂O₄ (336.4) Ber.: C 64.26 H 8.39 N 8.33; Gef.: C 64.29 H 8.14 N 8.26.

2-[1-(1-Cyclohexyl-5-tetrazolyl)cyclohexyl]-4,4-dimethyl-3,5-isoxazolidindion (14a), *2*-[1-(1-Cyclohexyl-5-tetrazolyl)cyclohexyl]-4,4-dipropyl-3,5-isoxazolidindion (14b), *4*-Cyclohexyl-2-[1-(1-Cyclohexyl-5-tetrazolyl)cyclohexyl]-3,5-isoxazolidindion (14c)

Wie für 13 beschrieben aus 5 mmol 7 in 100 ml wasserfreiem Benzol, 10 mmol Triäthylamin und 5 mmol Dimethylalonylchlorid (für 14a), Dipropylmalonylchlorid (für 14b) bzw. Cyclohexylmalonylchlorid (für 14c).

14a: Ausb. 72 %; Schmp. 130–133° (Methylenchlorid/Petroläther); IR (KBr): 1818 (cycl. Ester), 1842 cm⁻¹ (cycl. Amid).

C₁₈H₂₇N₅O₃ (361.5) Ber.: C 59.81 H 7.67 N 19.38; Gef.: C 59.67 H 7.58 N 19.09.

14b: Ausb: 50 %; Schmp. 153–155° (Methylenchlorid/Petroläther); IR (KBr): 1808 und 1730 cm⁻¹.

C₂₂H₃₅N₅O₃ (417.6) Ber.: C 63.28 H 8.45 N 16.77; Gef.: C 63.24 H 8.51 N 16.58.

14c: Ausb. 55 %; Schmp. 75–77° (Methylenchlorid/Petroläther); IR (KBr): 1799 und 1739 cm⁻¹

C₂₂H₃₃N₅O₃ (415.5) Ber.: C 63.59 H 8.00 N 16.85; Gef.: C 64.01 H 8.00 N 16.65.

4-Cyclohexyl-2-[1-(1-cyclohexyl-5-tetrazolyl)cyclohexyl]-4-morpholinomethyl-3,5-isoxazolidindion (14d)

Zu einer Lösung von 1 mmol Morpholin und 1 ml wäbr. Formaldehydlösung in 5 ml Methanol tropfte man eine Lösung von 1 mmol **14c** in 20 ml Methanol. Ausb. 58 %; Schmp. 145–147° (Methylenchlorid/Petroläther).

C₂₇H₄₂N₆O₄ (514.7) Ber.: C 63.01 H 8.23 N 16.33; Gef.: C 62.64 H 8.14 N 16.74.

4-Cyclohexyl-2-[1-(1-cyclohexyl-5-tetrazolyl)cyclohexyl]-4-(9-xanthy)-3,5-isoxazolidindion (14e)

Zu einer Lösung von 1 mmol **14c** in 10 ml Methanol gab man 1 mmol Xanthhydrol (in 2,5 ml Methanol) und 1 ml Eisessig, ließ 2 d bei Raumtemp. stehen, eingte i. Vak. ein, nahm den öligen Rückstand in wenig Methylenchlorid auf und ließ auskristallisieren. Ausb. 57 %; Schmp. 174–176° (Benzol/Petroläther).

C₃₅H₄₁N₅O₄ (595.9) Ber.: C 70.57 H 6.94 N 11.75; Gef.: C 70.36 H 6.46 N 11.85.

Anschrift: Prof. Dr. G. Zinner, 33 Braunschweig, Beethovenstr. 55

[Ph 468]

H. Weber

Die Decker-Oxidation 2-substituierter N-Alkylpyridiniumverbindungen, 1. Mitt.

Reaktionsverhalten von 1-Methyl-2-alkyl- und 1-Methyl-2-hydroxyalkylpyridiniumsalzen

Aus dem Institut für Pharmazie der Freien Universität Berlin
(Eingegangen am 14. August 1974).

Im Gegensatz zu Literaturangaben führt die alkalische Hexacyanoferrat(III)-Oxidation einer Reihe von 1-Methyl-2-alkyl- und 1-Methyl-2-hydroxyalkylpyridiniumsalzen nach der *Decker*-Methode unter Verlust des 2-Substituenten zu 1-Methyl-2-pyridon. Einige der untersuchten Imoniumsalze verändern sich schon in wäbrigem Alkali ohne Oxidationsmittel, so daß mit der Reaktion von Folgeprodukten gerechnet werden muß.

Decker-Oxidation of 2-Substituted N-Alkylpyridinium Compounds

Alkaline hexacyanoferrate(III)-oxidation of the title compounds only yields 1-methyl-2-pyridone. Some of the investigated immonium salts form secondary products in alkaline medium without any oxidizing agent, consecutive reactions of which must be regarded.