G. Zinner und U. Dybowski

Die Reaktion von N.N'-Dihydroxyaminalen mit Isocyansäureestern

47. Mitt. über Hydroxylamin-Derivate¹⁾

Aus dem Institut für Pharmazeutische Chemie der Technischen Universität Braunschweig.
(Eingegangen am 8. Januar 1971).

Die Einwirkung von 2 Mol Isocyansäureester auf 9 verschiedene N.N'-Dihydroxyaminalen (1) wird untersucht. Sie führt unter N→O-Umlagerung zu 3, oder unter Spaltung der Molekel zu den carbamoylierten Hydroxylaminen 5 und 6, oder zum 2.4-disubst. 1.2.4-Oxadiazolidon-(5) 4 als Cycloadditionsprodukt des Isocyansäureesters mit einem bei der Spaltung intermediär gebildeten Formaldehydnitron 8.

Reaction of N.N'-Dihydroxyaminals with Isocyanates

Reaction of 2 moles of isocyanates with N.N'-dihydroxyaminals (1) leads by means of N→O-rearrangement to 3; or to the carbamoylated hydroxylamines 5 and 6; or to 2.4-disubstituted 1.2.4-oxadiazolidone-(5) 4 as cycloaddition-product of isocyanate with methylene nitron 8.

Wie wir vor einiger Zeit berichtet haben²⁾, wurden bei der Einwirkung von 2 Mol Isocyansäureestern (2) auf N.N'-Dihydroxyaminalen³⁾ (1a, b, d) verschiedenartige Reaktionsprodukte 3–7 isoliert, von denen neben den durch N→O-Umlagerung gebildeten 1.3-disubstituierten 1-[N-(Carbamoyloxy)-aminomethoxy]-harnstoff-Derivaten (3) vor allem die 2.4-disubstituierten 1.2.4-Oxadiazolidon-(5)-Derivate (4) Interesse verdienen, da sie als Cycloadditionsprodukte der Isocyansäureester und intermediär gebildeter Formaldehydnitronen (8) erscheinen.

1 46. Mitt.: G. Zinner, W. Kliegel, M. Hitze und R. Vollrath, *Liebigs Ann. Chem.* 745,207(1971).

2 G. Zinner und W. Kliegel, *Arch. Pharmaz.* 299, 977 (1966).

3 G. Zinner und W. Kliegel, *Chem. Ber.* 99, 2686 (1966).

In Tab. 1 sind die Ergebnisse der neuen Untersuchungen zusammengefaßt; die Ausbeuten wurden abgerundet, sie sind abhängig von der Reaktionszeit und der Isolierungsmethode.

Tabelle 1: Ausbeuten und Schmelzpunkte der bei der Einwirkung von 2 Mol 2 auf 1 isolierten Verbindungen 3–6.

R R' *)	3		4		5		6	
	Schmp.	Ausb.	Schmp.	Ausb.	Schmp.	Ausb.	Schmp.	Ausb.
A a x	74° (Be)	50 %						
B a z			88–89° (Ät)	10 %	144–145° (Ät)	25 %		
C b x	84° (Be)	25 %						
D b z			78° (Ät)	15 %	139° (Ät)	35 %		
E c z			44° (Ät)	10 %	120° (Ät)	45 %		
F d x							138–139° (Be)	95 %
G d z			108° (Ät)	20 %	145° (Ät)	40 %		
H e y			105° (Ät)	30 %			136° (Be)	30 %
I f x					125° (Ät)	20 %		
K f y			141–142° (Ät)	40 %				
L g y			96–97° (Ät)	20 %	160° (Ch)	35 %		
M g z			113° (Ät)	30 %	157–158° (Ät)	65 %		
N h x					160–162° (Ät)	15 %		
O h y			167–169° (Ät)	10 %	167° (Ät)	40 %		
P i x							100–101° (Be)	95 %
Q i y	85°	70 %						
R i z					Zers. ab 141° (Ch)	45 %		

Umkristallisieren: (Ät) = Äthanol, (Be) = Benzol, (Ch) = Chloroform

*) Bedeutung von a–i und x–z ist unter dem ersten Formelbild angegeben

1.2. *N,N'*-Dihydroxy-bis(*tert.*-butylamino)-methan (**1e**)

2,5 g (20 mMol) *N*-*tert.*-Butylhydroxylamin-hydrochlorid in 20 ml Wasser versetzt man mit 10 mMol Formaldehydlösung und 1,4 g (10 mMol) Kaliumcarbonat in 20 ml Wasser. Nach Sättigen mit NaCl scheidet sich das Reaktionsprodukt ab, es wird abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Schmp. 100–101° (ohne Umkrist.); Ausb. 0,7 g (37 % d. Th.).

$C_9H_{22}N_2O_2$ (190,3)	Ber.: C 56,81	H 11,65	N 14,72
	Gef.: C 57,13	H 11,38	N 14,62

1.3. *N,N'*-Dihydroxy-bis(1-adamantyl-amino)-methan (**1f**)

2,0 g (10 mMol) 1-Hydroxylamino-adamantan-hydrochlorid in 15 ml Äthanol werden mit 0,7 g (5 mMol) Kaliumcarbonat in 3 ml Wasser und 5 mMol Formaldehydlösung versetzt. Man erwärmt 15 Min. auf 50–60°, verdünnt mit 10 ml Wasser und saugt nach 12stdg. Stehen im Kühlschrank das Reaktionsprodukt ab. Schmp. 181° (Äthanol + Wasser); Ausb. 0,9 g (52 % d. Th.).

$C_{21}H_{34}N_2O_2$ (346,5)	Ber.: C 72,79	H 9,89	N 8,09
	Gef.: C 72,91	H 9,61	N 7,78

2. Spaltung der *N,N'*-Dihydroxyaminale (**1**) mit Isocyansäureestern (**2**)

Reaktionspartner sowie Schmelzpunkte und Ausbeuten sind aus Tab. 1 ersichtlich; Summenformel, Mol.-Gew. und Analysendaten aus Tab. 2.

2.1. 20 mMol **1** in 30 ml Benzol werden mit 40 mMol **2** versetzt. Am nächsten Tag gibt man 30 ml Petroläther hinzu, trennt den dabei gebildeten Niederschlag ab und arbeitet die Mutterlauge auf:

- F gibt aus dem Niederschlag **6**
- H aus dem Niederschlag **6** und der Mutterlauge **4**
- I aus dem Niederschlag **5**
- K aus Niederschlag und Mutterlauge **4**
- L aus dem Niederschlag **5** und der Mutterlauge **4**
- N aus dem Niederschlag **5**
- O aus dem Niederschlag **5** und der Mutterlauge **4**.

2.2. 20 mMol **1** in 30 ml Benzol werden mit 40 mMol **2** versetzt. Nach 24 stdg. Stehen im Kühlschrank setzt man 50 ml Petroläther hinzu, trennt den gebildeten Niederschlag ab und arbeitet die Mutterlauge auf:

- A gibt aus dem Niederschlag **3**
- B, D, E, G und M geben aus den Niederschlägen **5** und aus den Mutterlauge **4**.

2.3. Reaktion C: 20 mMol **1b** in 30 ml Benzol werden mit 40 mMol **2x** versetzt und im Kühlschrank stehen gelassen. Nach 5 Tagen trennt man die ausgefallenen Kristalle ab und gewinnt weitere gleiche Substanz **3** aus der Mutterlauge.

2.4 Reaktion Q: 10 mMol **1i** in 30 ml Benzol werden mit 10 mMol **2y** versetzt. Aus der sich langsam gelb färbenden Lösung scheidet sich Substanz **3** ab, die man durch Waschen mit Benzol reinigt.

2.5. 10 mMol **1i** in 30 ml Benzol werden mit 20 mMol **2** versetzt. Aus der sich langsam gelb färbenden Lösung scheidet sich bei P Substanz **6** und bei R Substanz **5** ab, die man durch Umkristallisieren reinigt. Die Mutterlauge engt man ein und versetzt den öligen Rückstand mit etwas Äthanol, dabei fällt 1.2-Bis(phenylnitrono)-äthan (**9i**) in gelben Kristallen aus, Schmp. 178° (Äthanol) Lit. 183–184°⁹⁾⁵⁾, 182–183°⁴⁾; Ausb. bei P 34 %, bei R 25 %.

$C_{14}H_{12}N_2O_2$ (240,3)	Ber.: C 69,99	H 5,03	N 11,66
	Gef.: C 69,51	H 5,04	N 11,32

Tabelle 2: Summenformeln, Mol.-Gew. und Analysedaten der bei der Spaltung isolierten Substanzen 3 – 6.

A 3 a x	$C_7H_{16}N_4O_4$	(220.2)	Ber.: C 38.18 H 7.32 N 25.44 Gef.: C 38.35 H 7.10 N 25.43
B 4 a z	$C_9H_9ClN_2O_2$	(212.6)	Ber.: C 50.84 H 4.27 N 13.17 Gef.: C 50.96 H 4.49 M 13.08
5 a z	$C_8H_9ClN_2O_2$	(200.6)	Ber.: C 47.89 H 4.52 N 13.96 Gef.: C 48.17 H 4.54 N 13.90
C 3 b x	$C_9H_{20}N_4O_4$	(248.3)	Ber.: C 43.54 H 8.12 N 22.57 Gef.: C 43.12 H 7.77 N 22.73
D 4 b z	$C_{10}H_{11}ClN_2O_2$	(226.7)	Ber.: C 52.99 H 4.89 N 12.36 Gef.: C 53.30 H 4.80 N 12.42
5 b z	$C_9H_{11}ClN_2O_2$	(214.7)	Ber.: C 50.36 H 5.17 N 13.05 Gef.: C 49.99 H 5.43 N 12.68
E 4 c z	$C_{11}H_{12}ClN_2O_2$	(240.7)	Ber.: C 54.89 H 5.44 N 11.64 Gef.: C 54.73 H 5.39 N 11.69
5 c z	$C_{10}H_{13}ClN_2O_2$	(228.7)	Ber.: C 52.52 H 5.73 N 12.25 Gef.: C 52.63 H 5.47 N 11.92
F 6 d x	$C_7H_{15}N_3O_3$	(189.2)	Ber.: C 44.43 H 7.99 N 22.21 Gef.: C 44.56 H 7.69 N 22.23
G 4 d z	$C_{11}H_{13}ClN_2O_2$	(240.7)	Ber.: C 54.89 H 5.44 N 11.64 Gef.: C 55.03 H 5.66 N 11.44
5 d z	$C_{10}H_{12}ClN_2O_2$	(228.7)	Ber.: C 52.52 H 5.73 N 12.25 Gef.: C 52.37 H 5.83 N 12.12
H 4 e y	$C_{12}H_{16}N_2O_2$	(220.3)	Ber.: C 65.43 H 7.32 N 12.72 Gef.: C 65.63 H 7.30 N 12.56
6 e y	$C_{18}H_{21}N_3O_3$	(327.4)	Ber.: C 66.04 H 6.47 N 12.84 Gef.: C 65.79 H 6.60 N 12.54
I 5 f x	$C_{12}H_{20}N_2O_2$	(224.3)	Ber.: C 64.26 H 8.99 N 12.49 Gef.: C 63.88 H 9.00 N 12.09
K 4 f y	$C_{18}H_{22}N_2O_2$	(298.4)	Ber.: C 72.46 H 7.43 N 9.39 Gef.: C 72.74 H 7.19 N 9.19
L 4 g y	$C_{15}H_{14}N_2O_2$	(254.3)	Ber.: C 70.85 H 5.55 N 11.02 Gef.: C 70.86 H 5.54 N 10.99
5 g y	$C_{14}H_{14}N_2O_2$	(242.3)	Ber.: N 11.56 Gef.: N 11.72
M 4 g z	$C_{15}H_{13}ClN_2O_2$	(288.8)	Ber.: C 62.40 H 4.54 N 9.70 Gef.: C 62.44 H 4.61 N 9.72
5 g z	$C_{14}H_{13}ClN_2O_2$	(276.7)	Ber.: C 60.76 H 4.74 N 10.12 Gef.: C 61.16 H 4.71 N 10.14

N 5 h x	$C_{15}H_{16}N_2O_2$	(256.3)	Ber.: C 70.29 H 6.29 N 10.93 Gef.: C 70.16 H 6.03 N 10.77
O 4 h y	$C_{21}H_{18}N_2O_2$	(330.4)	Ber.: C 76.34 H 5.49 N 8.48 Gef.: C 75.92 H 5.72 N 8.28
5 h y	$C_{20}H_{18}N_2O_2$	(318.4)	Ber.: C 75.45 H 5.70 N 8.80 Gef.: C 75.20 H 5.98 N 8.54
P 6 i x	$C_{10}H_{13}N_3O_3$	(223.2)	Ber.: C 53.80 H 5.87 N 18.83 Gef.: C 53.29 H 6.01 N 18.55
Q 3 i y	$C_{27}H_{24}N_4O_4$	(468.5)	Ber.: C 69.22 H 5.16 N 11.96 Gef.: C 69.48 H 5.15 N 12.13
R 5 i z	$C_{13}H_{11}ClN_2O_2$	(262.7)	Ber.: C 59.44 H 4.22 N 10.67 Gef.: C 59.29 H 4.25 N 10.56

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

[Ph 990]

G. Rücker, P. N. Natarajan und A. F. Fell

Massenspektrometrie von Hydantoinen*) **)

Institut für Pharmazeutische Chemie der Westfäl. Wilhelms-Universität Münster; School of Pharmacy, University of Singapore; Department of Pharmacy, Heriot-Watt-University, Edinburgh (Eingegangen am 12. Januar 1971)

Es wird das Verhalten von 26 verschieden substituierten Hydantoinen im Massenspektrometer untersucht. Substituenten in 1- bzw. 3-Stellung sowie 5-ständige Aryl-Reste werden vor der Aufspaltung des Hydantoin-Ringes nicht eliminiert. Andere 5-Substituenten können sowohl als Radikal als auch im Verlaufe einer Mc Lafferty-Umlagerung abgespalten werden. Der Zerfall des Hydantoin-Ringes wird durch α -Spaltungen an den CO-Gruppen unter Eliminierung von CO und (oder) RNCO bzw. CONRCO bestimmt.

Mass Spectrometry of Hydantoins

The behavior of 26 differently substituted hydantoins in the mass spectrometer is examined. Substituents in 1- and 3-position and aryl groups in 5-position as well are not eliminated before the cleavage of the hydantoin ring. Other 5-substituents are split off as radicals or by Mc Lafferty rearrangement. The cleavage of the hydantoin ring is characterized by α -fission at the CO-group with loss of CO and/or RNCO or CONRCO.

* Herrn Prof. Dr. Dr. h. c. K. E. Schulte zum 60. Geburtstag gewidmet.

** X. Mitt.: Zur Anwendung der Kernresonanz- und Massenspektrometrie in der Pharmazie. IX. Mitt.¹⁾

1 G. Rücker, G. Bohn und A. F. Fell, Arch. Toxikol. 27, 168 (1971).