

G. Zinner und G. Nebel

Kohlensäure-alkylester-amidoxime (N-Hydroxy-O-alkyl-isoharnstoffe)

42. Mitt. über Hydroxylamin-Derivate¹⁾

Aus dem Institut für Pharmazeutische Chemie der Technischen Universität Braunschweig

(Eingegangen am 1. Juli 1969)

Durch Hydroxylaminolyse der Hydrochloride von O-Alkylisoharnstoffen erhält man die in der Überschrift genannten Verbindungen, von denen einige Acylierungs- und Folgereaktionen beschrieben werden. Die Umsetzung von O-Methylisoharnstoff mit Benzohydroximsäurechlorid führt zu 5-Amino-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol.

1-Hydroxy-2-alkyl-pseudoureas. Part 42. Hydroxylamine-derivatives

Hydrochlorides of 2-alkylated pseudoureas on treatment with hydroxylamine yield the compounds named in the heading; some acylating and subsequent reactions of these compounds are described. Treatment of 2-methyl-pseudourea with benzoyl chloride oxime leads to 5-amino-3-phenyl-1,2,4-oxadiazole.

Die Verbindungsklasse der Kohlensäureester-amidoxime (N-Hydroxy-isoharnstoffe) wurde vor einigen Jahren durch Addition von Hydroxylamin an Cyansäureester zugänglich²⁾, vornehmlich jedoch nur in der Reihe der O-Aryl-Derivate³⁾.

Wir fanden nun einen einfachen Weg zur Herstellung der aliphatischen Vertreter, der die Verwendung von Cyansäurealkylestern umgeht und an ihrer Stelle die leicht zugänglichen O-Alkyl-isoharnstoffe (I) einsetzt. Es empfiehlt sich, deren Hydrochloride in absol. Äthanol mit Hydroxylamin zur Reaktion zu bringen.

*) Aus der aliphatischen Reihe sind nur 2 Vertreter beschrieben: das Trichloräthyl-Derivat²⁾ und das Äthyl-Derivat³⁾.

¹⁾ 41. Mitt.: G. Zinner, G. Nebel und M. Hitze, Arch. Pharmaz. 303, 317 (1970).

²⁾ E. Grigat, R. Pütter und C. König, Chem. Ber. 98, 144 (1965).

³⁾ D. Martin, A. Weise, H. J. Niklas und S. Rackow, Chem. Ber. 100, 3756 (1967).

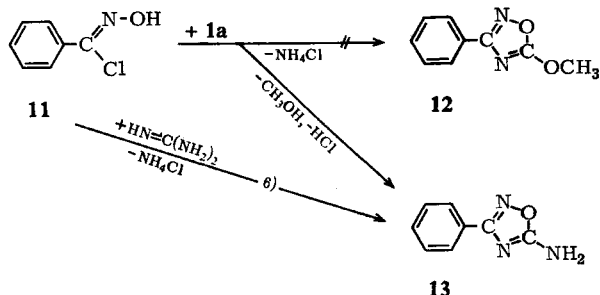
⁴) F. Eloy und R. Lenaers, Chem. Reviews 62, 155 (1962).

gegenüber den nicht-cyclischen Acylverbindungen längerwellig nach 6,54—6,59 μ verschoben.

Durch Methylierung der Säureamidgruppe mit Diazomethan wurde **8d**, durch Xanthylierung **9e** und durch Morpholinomethylierung **10e** hergestellt; dabei verschwindet die (N-H)-Bande, (F), (D) und (E)*** bleiben gegenüber **6** praktisch unverändert.

Umsetzung von **2** mit Phenylboronsäure führte zu 4-Alkoxy-3-phenyl-1,3,5,2-oxadiazaborolen (**7**), wie es dem Reaktionsverhalten der O,N'-unsubstituierten Amidoxime entspricht⁶). Im IR-Spektrum erscheint die (N-H)-Bande scharf ausgeprägt bei 2,95 μ .

Während bei der Hydroxylaminolyse der O-Alkyl-isoharnstoffe die Alkoxy-Gruppe erhalten blieb, isolierten wir nach der Umsetzung von O-Methyl-isoharnstoff (**1a**) mit Benzhydroximsäurechlorid (**11**) nicht das 3-Methoxy- (**12**), sondern das unter Abspaltung von Methanol entstandene 5-Amino-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol (**13**), eine bereits aus **11** und Guanidin hergestellte Substanz⁶).



Beschreibung der Versuche

1. Kohlensäure-alkylester-amidoxime (**2**)

Aus 35,0 g (0,5 Mol) Hydroxylammoniumchlorid, in 20 ml absol. Äthanol suspendiert, setzt man mit der äquimol. Menge Natriumäthylatlösung die Base frei (gegen Phenolphthalein), gibt noch eine Spatelspitze Hydroxylammoniumchlorid und anschließend unter Rühren und Eiskühlung die Lösung von 0,5 Mol O-Alkyl-isoharnstoff-hydrochlorid im betreffenden Alkohol hinzu. Nach 1 Std. Rühren erwärmt man 30 Min. auf 40°, trennt nach dem Erkalten den Niederschlag ab, engt das Filtrat ein und läßt im Kühlschrank erstarren. Zur weiteren Reinigung wird das Reaktionsprodukt in 50 ml absol. Äther gelöst und von den ätherunlöslichen Stoffen abgetrennt.

Kohlensäure-äthylester-amidoxim (**2b**)

Schmp. 49—50° (Äther und Petroläther); Ausbeute 10,4 g (20%).

$\text{C}_3\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_2$ (104,1)

Ber.: C 34,61

H 6,64

Gef.: C 34,18

H 7,38

***) Bande (E) ist jedoch bei **9e** und **10e** nach 6,66 μ verschoben.

⁵) A. Dornow und K. Fischer, Chem. Ber. **99**, 68 (1966).

⁶) F. Eloy und R. Lenaers, Helv. chim. Acta **49**, 1430 (1966).

Kohlensäure-propylester-amidoxim (2c)

Schmp. 54—55° (Methylenchlorid und Petroläther); Ausbeute 14,8 g (25%).

$C_4H_{10}N_2O_2$ (118,1)	Ber.: C 40,67	H 8,53	N 23,71
	Gef.: C 40,55	H 8,45	N 23,98

Kohlensäure-isopropylester-amidoxim (2d)

Schmp. 60—61° (Methylenchlorid und Petroläther); Ausbeute 33,6 g (57%).

$C_4H_{10}N_2O_2$ (118,1)	Ber.: C 40,67	H 8,53	N 23,71
	Gef.: C 40,49	H 8,45	N 24,09

Kohlensäure-butylester-amidoxim (2e)

Schmp. 66—67° (Methylenchlorid und Petroläther); Ausbeute 26,4 g (40%).

$C_5H_{12}N_2O_2$ (132,2)	Ber.: C 45,44	H 9,15	N 21,20
	Gef.: C 45,39	H 9,08	N 20,56

Kohlensäure-cyclohexylester-amidoxim (2f)

Schmp. 56—57° (Äther und Petroläther); Ausbeute 34,8 g (44%).

$C_7H_{14}N_2O_2$ (158,2)	Ber.: C 53,15	H 8,75	N 17,71
	Gef.: C 53,79	H 8,72	N 18,15

2. Kohlensäure-alkylester-(O-äthoxycarbonyl-amidoxime) (3)

0,1 Mol Kohlensäure-alkylester-amidoxim (vorstehend beschrieben) löst man in 50 ml absol. Äther, gibt 10,1 g (0,1 Mol) Triäthylamin hinzu und läßt unter Rühren bei 0 bis 5° 11,0 g (0,1 Mol) Chlorameisensäureäthylester eintropfen. Nach weiteren 30 Min. Rühren trennt man vom Niederschlag ab und entfernt den Äther.

Kohlensäure-äthylester-(O-äthoxycarbonyl-amidoxim) (3b)

Schmp. 67° (Methylenchlorid und Petroläther); Ausbeute 16,5 g (94%).

$C_6H_{12}N_2O_4$ (176,2)	Ber.: C 40,90	H 6,87	N 15,90
	Gef.: C 41,13	H 6,59	N 15,91

Kohlensäure-propylester-(O-äthoxycarbonyl-amidoxim) (3c)

Schmp. 51—52° (Methylenchlorid und Petroläther); Ausbeute 18,6 g (98%).

$C_7H_{14}N_2O_4$ (190,2)	Ber.: C 44,20	H 7,28	N 14,73
	Gef.: C 44,18	H 7,43	N 14,59

Kohlensäure-isopropylester-(O-äthoxycarbonyl-amidoxim) (3d)Sdp._{0,15} 91—92°; n_D^{20} 1,4453; Ausbeute 17,0 g (90%).

$C_7H_{14}N_2O_4$ (190,2)	Ber.: C 44,20	H 7,28	N 14,73
	Gef.: C 44,28	H 7,21	N 14,07

Kohlensäure-butylester-(O-äthoxycarbonyl-amidoxim) (3e)

Schmp. 62—63° (Methylenchlorid und Petroläther); Ausbeute 16,7 g (83%).

$C_8H_{16}N_2O_4$ (204,2)	Ber.: C 47,05	H 7,90	N 13,72
	Gef.: C 46,82	H 7,76	N 13,54

Kohlensäure-methylester-(O-äthoxycarbonyl-amidoxim) (3a)

wurde in gleicher Weise aus dem nach 1. erhaltenen Rohprodukt **2a** hergestellt: Schmp. 57° (Methylenchlorid und Petroläther); Ausbeute 14,6 g (90% ber. a. d. eingesetzte Rohprodukt).

$C_6H_{10}N_2O_4$ (162,2)	Ber.: C 37,04	H 6,22	N 17,28
	Gef.: C 37,08	H 5,88	N 17,35

3. 3-Alkoxy-4H-1,2,4-oxadiazolin-5-one (6)

Eine Lösung von 10 mMol Kohlensäure-alkylester-(*O*-äthoxycarbonyl-amidoxim) (vorstehend beschrieben) in 20 ml absol. Äthanol versetzt man mit 0,23 g (10 mMol) Natrium und erwärmt bis zu dessen Lösung. Nach dem Abkühlen wird auf die Hälfte eingeeengt, mit verd. HCl angesäuert, das Reaktionsprodukt in Äther aufgenommen, die ätherische Lösung getrocknet und das Lösungsmittel entfernt.

3-Äthoxy-4H-1,2,4-oxadiazolin-5-on (6b)

Schmp. 109° (Benzol und Petroläther); Ausbeute 0,83 g (64%).

$C_4H_6N_2O_3$ (130,1)	Ber.: C 36,92	H 4,65	N 21,53
	Gef.: C 37,14	H 4,75	N 21,41

3-Propyloxy-4H-1,2,4-oxadiazolin-5-on (6c)

Schmp. 74—75° (Benzol und Petroläther); Ausbeute 0,86 g (61%).

$C_5H_8N_2O_3$ (144,1)	Ber.: C 41,66	H 5,60	N 19,44
	Gef.: C 42,20	H 5,85	N 19,62

3-Isopropyloxy-4H-1,2,4-oxadiazolin-5-on (6d)

Schmp. 93—94° (Benzol und Petroläther); Ausbeute 1,0 g (72%).

$C_5H_8N_2O_3$ (144,1)	Ber.: C 41,66	H 5,60	N 19,44
	Gef.: C 41,21	H 5,73	N 18,99

Durch Behandeln mit Diazomethan in Äther erhält man

3-Isopropyloxy-4-methyl-4H-1,2,4-oxadiazolin-5-on (8d)

Schmp. 29—30° (Methylenchlorid und Petroläther); Ausbeute 62%.

$C_6H_{10}N_2O_3$ (158,2)	Ber.: C 45,57	H 6,37	N 17,71
	Gef.: C 45,71	H 6,02	N 17,70

3-Butyloxy-4H-1,2,4-oxadiazolin-5-on (6e)

Sdp._{0,5} 143°; n_D^{20} 1,4618; Ausbeute 0,93 g (59%).

$C_6H_{10}N_2O_3$ (158,2)	Ber.: C 45,57	H 6,37	N 17,71
	Gef.: C 46,03	H 6,61	N 17,69

Durch Erwärmen mit methanolischer Xanthydrolösung unter Zusatz von Eisessig erhält man

3-Butyloxy-4-xanthyl-(9)-4H-1,2,4-oxadiazolin-5-on (9e)

Schmp. 81—82° (Methanol); Ausbeute 54%.

$C_{19}H_{18}N_2O_4$ (338,4)	Ber.: C 67,45	H 5,36	N 8,28
	Gef.: C 67,69	H 5,37	N 8,37

Durch Erwärmen mit äquimol. Mengen Morpholin und wäßriger Formaldehydlösung in Äthanol erhält man

3-Butyl-oxy-4-morpholinomethyl-4H-1,2,4-oxadiazolin-5-on (10e)

Schmp. 29—30° (Methylenchlorid und Petroläther); Ausbeute 71%.

$C_{11}H_{19}N_3O_4$ (275,3)	Ber.: C 51,35	H 7,44	N 16,33
	Gef.: C 51,79	H 6,59	N 16,18

3-Cyclohexyloxy-4H-1,2,4-oxadiazolin-5-on (6f)

wurde in gleicher Weise aus dem nach 2. erhaltenen Rohprodukt **3f** hergestellt: Schmp. 62—63° (Benzol und Petroläther); Ausbeute 1,65 g (85% bez. a. d. eingesetzte Rohprodukt)

$C_8H_{12}N_2O_3$ (184,2)	Ber.: C 52,16	H 6,57	N 15,21
	Gef.: C 51,57	H 6,38	N 15,28

4. Kohlensäure-butylester-(O-äthoxythiocarbonyl-amidoxim) (4e)

Eine Lösung von 1,32 g (10 mMol) Kohlensäure-butylesteramidoxim (unter 1. beschrieben) in 50 ml absol. Äther versetzt man mit 1,01 g (10 mMol) Triäthylamin, gibt bei 0° und unter Rühren tropfenweise 1,24 g (10 mMol) Chlorthioameisensäureäthylester hinzu, rührt noch 30 Min., trennt den Niederschlag ab und engt das Filtrat ein. Schmp. 52—53° (Methylenchlorid und Petroläther); Ausbeute 1,6 g (73%).

$C_8H_{16}N_2O_3S$ (220,3)	Ber.: C 43,62	H 7,32	N 12,72
	Gef.: C 43,44	H 6,99	N 12,92

5. Kohlensäure-isopropylester-(O-phenylcarbamoyl-amidoxim) (5d)

1,2 g (10 mMol) Kohlensäure-isopropylesteramidoxim (unter 1. beschrieben) erhitzt man in 30 ml Chloroform mit 1,2 g (10 mMol) Phenylisocyanat zum Rückfluß. Schmp. 133—134° (Methylenchlorid und Petroläther); Ausbeute 2,0 g (85%).

$C_{11}H_{15}N_3O_3$ (237,3)	Ber.: C 55,68	H 6,37	N 17,71
	Gef.: C 55,52	H 6,25	N 17,67

6. 4-Alkoxy-2-phenyl-3H-1,3,5,2-oxadiazaborole (7)

Je 20 mMol Kohlensäure-alkylesteramidoxim (unter 1. beschrieben) und Phenylboronsäure werden nach Zugabe einer Spatelspitze geglähten Magnesiumsulfats in 100 ml Benzol 4 Std. zum Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen trennt man vom Magnesiumsulfat ab und entfernt das Benzol i. Vak.

4-Isopropyloxy-2-phenyl-3H-1,3,5,2-oxadiazaborol (7d)

Schmp. 111° (CCl_4 und Petroläther); Ausbeute 2,7 g (66%).

$C_{10}H_{13}BN_2O_2$ (204,1)	Ber.: C 58,86	H 6,42	N 13,73
	Gef.: C 58,28	H 6,35	N 13,42

4-Butyloxy-2-phenyl-3H-1,3,5,2-oxadiazaborol (7e)

Schmp. 73—74° (CCl_4 und Petroläther); Ausbeute 2,5 g (58%).

$C_{11}H_{15}BN_2O_2$ (218,1)	Ber.: C 60,58	H 6,93	N 12,85
	Gef.: C 60,58	H 6,56	N 12,81