

2523. G. Zinner, R.-O. Weber und W. Ritter

Synthetische Untersuchungen über 3-Hydroxybiurete*)

22. Mitt. über Hydroxylamin-Derivate¹⁾

Aus den Instituten für Pharmazeutische Chemie der Universitäten Marburg (Lahn)
und Münster (Westf.)

(Eingegangen am 3. Februar 1965)

Für das Umsetzungsprodukt von 2 Mol Phenylisocyanat mit 1 Mol Hydroxylamin wird die Struktur eines 1,5-Diphenyl-3-hydroxybiurets bewiesen; es werden erstmals O-substituierte Derivate dieser Verbindung hergestellt. Die Umsetzung von Hydroxylamin mit aliphatischen Isocyanaten und Cyclohexylisocyanat führt je nach den Reaktionsbedingungen zu Hydroxyharnstoffen, 3-Hydroxybiureten und N,N,O-Tris(carbamoyl)-hydroxylaminen.

Bei der Reaktion von Hydroxylamin (I) mit Phenylisocyanat kann man außer dem bei molarer Umsetzung zu erwartenden 1-Phenyl-3-hydroxyharnstoff (II) (Schmp. 144°) eine Verbindung vom Schmp. 178° isolieren. Diese nachstehend als „Substanz A“ bezeichnete Verbindung wurde erstmals 1889 von *E. Fischer*²⁾ erwähnt und wenig später in dessen Würzburger Laboratorium von *v. d. Kall*³⁾ und in Heidelberg von *Kjellin*⁴⁾ bearbeitet; ihre Elementarzusammensetzung zeigte, daß sie durch Reaktion von 1 Mol Hydroxylamin mit 2 Mol Phenylisocyanat entstanden war. *Kall* nahm die Struktur eines N,O-Bis(phenylcarbamoyl)-hydroxylamins (III) an, wofür sich später auch *Hurd*⁵⁾ aussprach, während *Kjellin* ein N,N-Bis(phenylcarbamoyl)-hydroxylamin [also 1,5-Diphenyl-3-hydroxybiuret (IV)] formulierte⁶⁾. Die seitdem bestehende Unsicherheit in der Strukturzuordnung der Substanz A⁸⁾ wurde erst kürzlich von *Exner*⁹⁾ beseitigt, der durch Untersuchungen der Eisen(III)-chlorid-Reaktion, der IR-Spektren und der Dissoziationskonstanten *Kjellins* Formulierung (IV) wahrscheinlich machen konnte.

*) Herrn Professor Dr. *K. W. Merz* zum 65. Geburtstag gewidmet.

¹⁾ 21. Mitt.: *G. Zinner* und *R.-O. Weber*, Arch. Pharmaz. 298, 805 (1965); 20. Mitt.: *G. Zinner*, *W. Ritter* und *W. Kliegel*, Pharmazie 20, 291 (1965).

²⁾ *E. Fischer*, Ber. dtsch. chem. Ges. 22, 1930 (1889).

³⁾ *H. v. d. Kall*, Liebigs Ann. Chem. 263, 260 (1891).

⁴⁾ *C. Kjellin*, Ber. dtsch. chem. Ges. 26, 2377 (1893).

⁵⁾ *C. D. Hurd*, J. Amer. chem. Soc. 45, 1472 (1923).

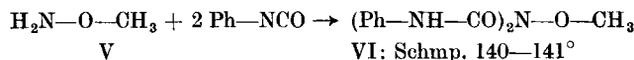
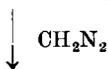
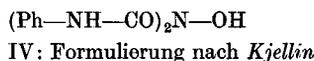
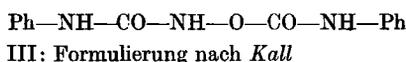
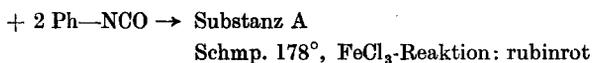
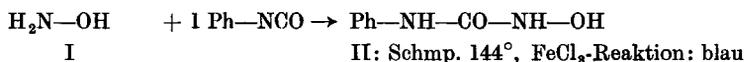
⁶⁾ *Kjellins* Hauptargument war das angeblich fehlende Reaktionsvermögen von Hydroxyharnstoffen des Typs R—NH—CC—NR—C H, sich an der Hydroxylgruppe mit einer weiteren Molekel (Phenyl-)Isocyanat umzusetzen; eine solche Reaktion wurde jedoch vor einiger Zeit von uns durchgeführt⁷⁾ und damit die Voraussetzung für den *Kjellinschen* Schluß entkräftet. Trotzdem erwies sich nun die von ihm gefolgerte Struktur als richtig.

⁷⁾ *G. Zinner*, Arch. Pharmaz. 294, 765 (1961).

⁸⁾ Vgl. *F. Kurzer*, Chem. Reviews 56, 95 (1956), S. 119.

⁹⁾ *O. Exner*, Collect. czechoslov. chem. Commun. 26, 701 (1961).

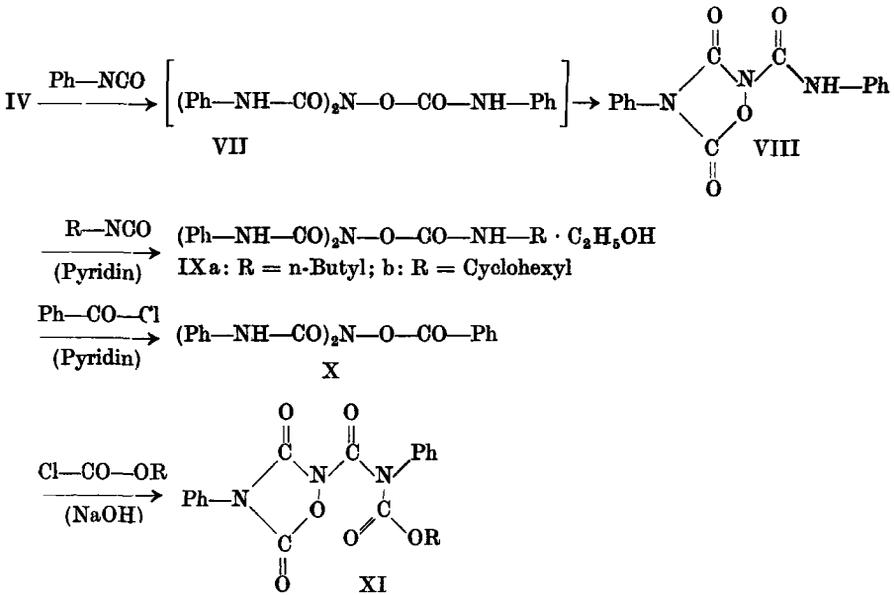
Wir haben indessen einen präparativen Strukturbeweis angestrebt, der auf einfache Weise dadurch gelang, daß wir nach Methylierung der Substanz A mit Diazomethan in 72proz. Ausbeute eine Verbindung isolieren konnten, die mit dem aus authentischem Methoxyamin (V) und 2 Mol Phenylisocyanat hergestellten 1,5-Diphenyl-3-methoxybiuret (VI) in den physikalischen Eigenschaften und im IR-Spektrum übereinstimmt. Damit ist die *Kjellinsche* Formulierung eines 1,5-Diphenyl-3-hydroxybiurets (IV) eindeutig gesichert und gezeigt, daß die Verbindung dem seltenen Typ der N,N-Bisacylhydroxylamine zugehört.



Unsere Versuche, die Substanz A mit einer dritten Molekel Phenylisocyanat zum noch unbekanntem N,N,O-Tris(phenylcarbamoyl)-hydroxylamin (VII) umzusetzen, blieben unbefriedigend: Entweder wurde der Ausgangsstoff unverändert wieder gewonnen, oder aber entstand bei drastischeren Reaktionsbedingungen (wie Erhitzen mit überschüssigem Phenylisocyanat auf 140—160°) 2-Phenylcarbamoyl-4-phenyl-3,5-dioxo-1,2,4-oxadiazolidin (VIII)¹⁰, dessen Bildung sich durch Anilinabspaltung aus intermediär eventuell doch gebildetem VII erklären ließe. Mit äquimolaren Mengen von Butyl- und Cyclohexylisocyanat erhielten wir jedoch unter den gleichen Bedingungen in glatter Reaktion die erwarteten Verbindungen (IXa und b); sie kristallisieren aus Äthanol mit 1 Mol Kristallalkohol.

Zur Abrundung der O-Acylierungsreaktionen an der Substanz A haben wir noch eine Benzoylierung mit Benzoylchlorid in Pyridin vorgenommen und in glatter Reaktion 3-Benzoyloxy-1,5-diphenylbiuret (X) erhalten. Die Behandlung mit Chlorameisensäureester in alkoholischer Natronlauge führte dagegen außer zur — hier unter Cyclisierung verlaufenden — O-Acylierung auch noch zu einer N-Acylierung der Phenylcarbamoyl-Seitenkette: wir isolierten die Verbindung XI¹⁰.

¹⁰G. Zinner und R.-O. Weber, Arch. Pharmaz. 298, 805 (1965).



Bei der Auswertung der IR-Spektren überrascht die Substanz A zunächst durch das Auftreten von 2 Carbonylbanden ($5,82 + 6,01 \mu$ in KBr)¹¹⁾, was bei oberflächlicher Betrachtung mehr für die Struktur III als für IV zu sprechen scheint¹²⁾; aber auch von anderen symmetrischen N,N-Diacylhydroxylaminen ist das Auftreten mehrerer Carbonylbanden bekannt¹³⁾, ebenso ganz allgemein von Diacylaminen¹⁴⁾. Die Lage der beiden Carbonylbanden blieb bei Methylierung zu VI praktisch unverändert erhalten, ebenso auch nach Acylierung zu IX (a und b), bei denen die neue „Urethan“-Carbonylgruppe und die Hydroxylgruppe des Kristallalkohols durch scharfe Absorptionsbanden deutlich in Erscheinung treten:

Tabelle 1
IR-Spektren (KBr-Preßlinge) in μ

Substanz	λ (O—H)	λ (N—H)	λ (C = O)
IV	2,95	3,10	5,82 + 6,01
VI		3,06	5,83 + 5,99
IX a	2,90*)	3,03 + 3,14	5,70 + 5,83 + 5,99
IX b	2,87*)	3,00 + 3,10	5,68 + 5,81 + 5,97

*) Kristall-Äthanol

¹¹⁾ O. Exner⁹⁾ fand in Dioxan $\lambda_{(C=O)} 5,77 + 5,93 \mu$.

¹²⁾ O. Exner⁹⁾ berechnete jedoch für III eine wesentlich kürzerwellige Absorption: $\lambda_{(C=O)} 5,60 + 5,81 \mu$.

¹³⁾ D. E. Ames und T. F. Grey, J. chem. Soc. (London) 1957, 631.

¹⁴⁾ R. A. Abramovitch, J. chem. Soc. (London) 1957, 1413.

Ganz anders als die Einwirkung von Phenylisocyanat verlief die Umsetzung von Alkylisocyanaten mit Hydroxylamin, die im Molverhältnis 2 : 1 zu den noch nicht bekannten aliphatischen Derivaten des 3-Hydroxybiurets (XIII) führen sollte. Unsere ersten Versuche zu deren Darstellung zeigten das überraschende Ergebnis, daß die Reaktion hier nicht im gewünschten Sinne der Gleichung a), sondern nach b) verlaufen sein mußte: wir erhielten nämlich die entsprechenden N,N,O-Tris-(alkylcarbamoyl)-hydroxylamine (XIV).

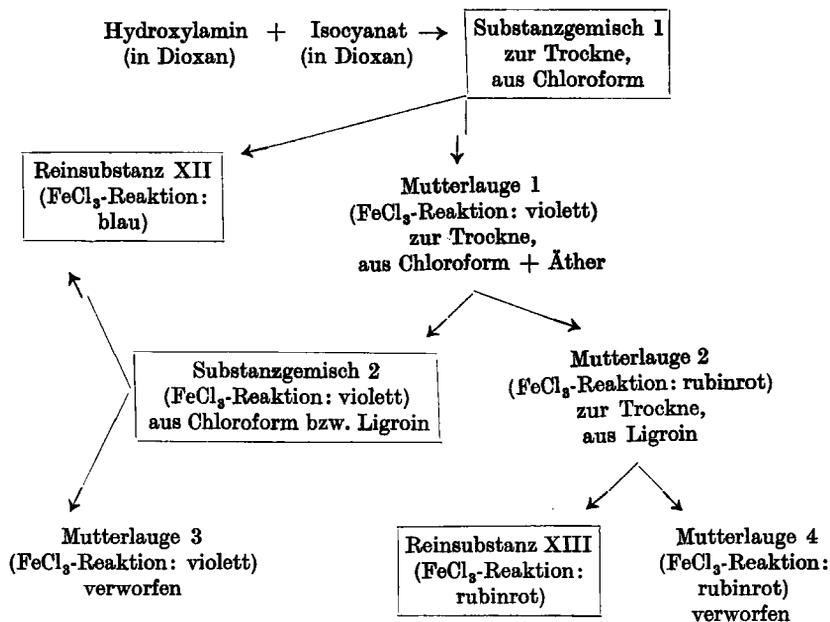


Die Triscarbamoylierung des Hydroxylamins, welche mit Phenylisocyanat nicht zu erzwingen war, spielte sich also mit Alkylisocyanaten selbst bei einem ungünstigen Molverhältnis der Reaktionspartner freiwillig ab. Zur Darstellung der 1,5-Dialkyl-3-hydroxybiurete (XIII) führte schließlich die Durchführung der Reaktion bei tieferen Temperaturen und sehr langsamer Zugabe höher verdünnter Lösungen der Isocyanate zur stark verdünnten Lösung des Hydroxylamins in Dioxan.

Cyclohexylisocyanat, dessen Reaktionsverhalten zwischen dem der niederen Alkylisocyanate und dem des Phenylisocyanats liegt, ergab dagegen bei der Einwirkung auf Hydroxylamin im Molverhältnis 2 : 1 auch in konzentrierter Lösung und bei höherer Temperatur (siedendes Wasserbad) ausschließlich und quantitativ 1,5-Dicyclohexyl-3-hydroxybiuret (XIII d). Eine Triscarbamoylierung (zu XIV d) konnten wir nur bei Durchführung der Reaktion im Molverhältnis von mindestens 3 : 1 erreichen.

Am 1,5-Dicyclohexyl-3-hydroxybiuret (XIII d) haben wir in gleicher Weise wie am Diphenyl-Derivat eine Strukturermittlung auf präparativem Wege durch Methylierung mit Diazomethan zur entsprechenden Methylverbindung durchgeführt, welche in den physikalischen Eigenschaften und im IR-Spektrum mit dem aus authentischem Methoxyamin (V) und 2 Mol Cyclohexylisocyanat erhaltenen 1,5-Dicyclohexyl-3-methoxybiuret (XVI d) übereinstimmte. Bei der Herstellung dieses Vergleichspräparates war es jedoch erforderlich, in verhältnismäßig konzentrierter Lösung und bei höherer Temperatur zu arbeiten, da sonst nur 1 Mol Cyclohexylisocyanat in Reaktion trat und statt des erwarteten XVI d (Schmp. 132—134°) der entsprechende 1-Cyclohexyl-3-methoxyharnstoff (XII d; Schmp. 130°) isoliert wurde. Dies ist ein weiteres Zeichen für die im Verhältnis zu den rein aliphatischen Isocyanaten geringere Reaktionsfähigkeit des Cyclohexylisocyanats, denn bei der Umsetzung von Methoxyamin mit 2 Molen Propylisocyanat erhielten wir auch beim Arbeiten in größerer Verdünnung das gewünschte 1,5-Dipropyl-3-methoxybiuret (XVI b).

und gab die Veranlassung zur genaueren Untersuchung. Die Aufarbeitung ist im folgenden Schema dargestellt, sie führte tatsächlich zur Isolierung beachtlicher Mengen der 3-Hydroxybiurete, die wie bei der Einwirkung von Propylisocyanat sogar das Hauptprodukt der Reaktion bilden können (s. experimentellen Teil).



Mit der Vergrößerung des aliphatischen Restes stieg die Löslichkeit der Reaktionsprodukte in den organischen Lösungsmitteln, was bei der Aufarbeitung der Umsetzungsprodukte des Butylisocyanats zu Schwierigkeiten führte: hier ließ sich das 1,5-Dibutyl-3-hydroxybiuret nur durch fraktionierte Kristallisation aus Ligroin/Petroläther rein isolieren.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Verband der Chemischen Industrie danken wir für die Förderung durch Sachbeihilfen.

Beschreibung der Versuche

1. 1,5-Diphenyl-3-hydroxybiuret; N,N-Bis(phenylcarbamoyl)-hydroxylamin (IV)

11,9 g Phenylisocyanat (0,1 Mol) läßt man unter Rühren und Kühlen mit Eiswasser langsam zu einer Lösung von 1,65 g I (0,05 Mol) in 50 ml wasserfreiem Dioxan zutropfen. Nach Istgd. Nachrühren saugt man scharf ab und wäscht mit Äther. Ausbeute 13,0 g (96% d. Th.); Schmp. 176—178° (Äthanol), (Lit.³⁾ 4) 178°.

$C_{14}H_{13}N_3O_3$ (271,3)

Ber.: C 61,99	H 4,83	N 15,49
Gef.: C 62,26	H 5,00	N 15,67

2. 1,5-Diphenyl-3-methoxybiuret; N,N-Bis(phenylcarbamoyl)-O-methylhydroxylamin (VI)

a) Man bereitet eine Suspension von 1,36 g feinst gepulvertem IV (5 mMol) (unter 1. beschrieben) in 50 ml Äther, versetzt mit einer aus 10,9 g Nitrosomethylharnstoff (0,1 Mol) bereiteten ätherischen Lösung von Diazomethan und bringt den Reaktionsansatz nach 24 Std. i. Vak. zur Trockne. Nach dem Umkristallisieren aus Äthanol/Äther (8 + 2) erhält man 1,1 g (78% d. Th.) Kristalle vom Schmp. 140—141°.

b) 1,66 g 1-Phenyl-3-methoxyharnstoff¹⁶⁾ (10 mMol) werden unter Ausschluß von Feuchtigkeit in 60 ml Benzol nach Zusatz von 1,2 g Phenylisocyanat (10 mMol) mehrere Std. auf dem siedenden Wasserbad erhitzt, dann bringt man i. Vak. zur Trockne und kristallisiert aus Äthanol/Äther (8 + 2) um. Reinausbeute 2,2 g (76% d. Th.); Schmp. 140—141°. Zum gleichen Ergebnis kommt man bei der Umsetzung von 0,47 g Methoxyamin (10 mMol)¹⁷⁾ mit 2,4 g Phenylisocyanat (20 mMol).

$C_{16}H_{16}N_2O_3$ (285,3)	Ber.: C 63,15	H 5,30	N 14,73
	Gef. nach a): C 63,37	H 5,39	N 14,62
	Gef. nach b): C 62,98	H 5,27	N 14,55

Die IR-Spektren der nach a) und b) gewonnenen Substanzen zeigen volle Übereinstimmung.

3. 1,5-Diphenyl-3-(butylcarbamoyl-oxy)-biuret; N,N-Bis(phenylcarbamoyl)-O-butylcarbamoyl-hydroxylamin (IXa)

1,36 g IV (5 mMol) (unter 1. beschrieben) werden in 10 ml Pyridin gelöst, mit 0,5 g Butylisocyanat (5 mMol) versetzt und 10 Min. auf dem Wasserbad erwärmt. Man fällt mit Wasser aus, saugt scharf ab, trocknet in chloroformischer Lösung über Na_2SO_4 und kristallisiert nach Entfernen des Chloroforms aus Äthanol um. Schmp. 80—83°. Ausbeute 1,7 g (82% d. Th.).

$C_{19}H_{22}N_4O_4 \cdot C_2H_5OH$ (416,5)	Ber.: C 60,56	H 6,78	N 13,45
	Gef.: C 60,09	H 6,75	N 13,32

4. 1,5-Diphenyl-3-(cyclohexylcarbamoyl-oxy)-biuret; N,N-Bis(phenylcarbamoyl)-O-cyclohexylcarbamoyl-hydroxylamin (IXb)

2,72 g IV (10 mMol) (unter 1. beschrieben) werden in 20 ml Pyridin gelöst, mit 1,25 g Cyclohexylisocyanat (10 mMol) versetzt und 15 Min. auf dem Wasserbad erwärmt. Man fällt mit Wasser aus, saugt scharf ab und kristallisiert mehrmals aus Äthanol um. Schmp. 145°; Ausbeute 3,5 g (80% d. Th.).

$C_{21}H_{24}N_4O_4 \cdot C_2H_5OH$ (442,5)	Ber.: C 62,43	H 6,74	N 12,67
	Gef.: C 62,53	H 6,74	N 12,81

5. 1,5-Diphenyl-3-(benzoyl-oxy)-biuret; N,N-Bis(phenylcarbamoyl)-O-benzoyl-hydroxylamin (X)

1,36 g IV (5 mMol) (unter 1. beschrieben) werden in 10 ml Pyridin gelöst und mit 0,7 g (5 mMol) Benzoylchlorid versetzt. Nach 10 Min. fällt man mit Wasser aus, saugt scharf ab,

¹⁶⁾ L. W. Jones und R. T. Major, J. Amer. chem. Soc. 49, 1527 (1927).

¹⁷⁾ Authentisches Methoxyamin wurde aus sorgfältig gereinigtem und fraktioniertem N-Methoxyurethan (hergestellt nach ¹⁸⁾) gewonnen. Für Methoxyurethan fanden wir Sdp._s 80°, n_D^{20} 1,4231.

$C_4H_9NO_3$ (119,2)	Ber.: C 40,33	H 7,62	N 11,76
	Gef.: C 40,05	H 7,51	N 12,06

¹⁸⁾ L. W. Jones und R. T. Major, J. Amer. chem. Soc. 52, 669 (1930).

schwemmt mit Petroläther aus und kristallisiert unter Zugabe von Na_2SO_4 aus Chloroform und anschließend nochmals aus Essigester um. Schmp. $176\text{--}178^\circ$, im Gegensatz zu IV keine Farbreaktion mit FeCl_3 ; Ausbeute 1,5 g (81% d. Th.).

$\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_4$ (375,4)	Ber.: C 67,19	H 4,57	N 11,20
	Gef.: C 67,08	H 4,81	N 10,96

6. 1,5-Dicyclohexyl-3-hydroxybiuret; N,N-Bis(cyclohexylcarbamoyl)-hydroxylamin (XIII d)

Eine Lösung von 5,0 g Cyclohexylisocyanat (40 mMol) in 25 ml Dioxan läßt man unter Rühren zu einer Lösung von 0,66 g Hydroxylamin (20 mMol) in 20 ml Dioxan zutropfen, erhitzt 25 Min. auf dem siedenden Wasserbad, entfernt das Lösungsmittel i. Vak. und kristallisiert den Rückstand aus Essigester um. Schmp. $158\text{--}162^\circ$; Ausbeute 5,0 g (98% d. Th.).

$\text{C}_{14}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_3$ (283,4)	Ber.: C 59,33	H 8,80	N 14,82
	Gef.: C 59,27	H 8,72	N 14,95

7. 1,5-Dicyclohexyl-3-methoxybiuret; N,N-Bis(cyclohexylcarbamoyl)-O-methyl-hydroxylamin (XVI d)

a) Man suspendiert 0,56 g XIII d (2 mMol) (unter 6. beschrieben) in 20 ml Äther, versetzt mit einer aus 4,0 g Nitrosomethylharnstoff (40 mMol) bereiteten ätherischen Lösung von Diazomethan und bringt anderntags den Reaktionsansatz i. Vak. zur Trockne. Umkristallisieren aus wenig Methanol unter Aufbewahrung im Tiefkühlfach. Schmp. $132\text{--}134^\circ$; Ausbeute 0,5 g (84% d. Th.).

b) 0,47 g Methoxyamin (10 mMol)¹⁹⁾ werden in 2 ml Benzol gelöst und mit einer Mischung von 2,5 g Cyclohexylisocyanat (20 mMol) und 2 ml Benzol versetzt. Man erhitzt 15 Min. zum Rückfluß, bringt i. Vak. zur Trockne und kristallisiert aus Methanol um. Schmp. 134° ; Reinausbeute (ohne Abkühlen im Tiefkühlfach) 1,5 g (50% d. Th.)¹⁹⁾.

$\text{C}_{15}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_3$ (297,4)	Ber.: C 60,58	H 9,15	N 14,13
	Gef. nach a): C 60,54	H 9,01	N 14,30

Die IR-Spektren der nach a) und b) gewonnenen Substanzen zeigen volle Übereinstimmung.

8. 1,5-Dicyclohexyl-3-(cyclohexylcarbamoyl-oxy)-biuret; N,N,O-Tris-(cyclohexylcarbamoyl)-hydroxylamin (XIV d)

0,33 g I (10 mMol) werden in 20 ml Dioxan gelöst, mit 7,5 g Cyclohexylisocyanat (60 mMol) = 100% Überschuß versetzt und 1 Std. auf dem siedenden Wasserbad erwärmt. Man bringt i. Vak. zur Trockne und saugt nach Zusatz von Petroläther scharf ab. Umkristallisieren aus Chloroform/Äther, Schmp. 166° ; Ausbeute 3,8 g (93% d. Th.).

$\text{C}_{21}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_4$ (408,6)	Ber.: C 61,75	H 8,88	N 13,72
	Gef.: C 61,87	H 8,70	N 13,72

¹⁹⁾ Bei der Umsetzung von 1,17 g Methoxyamin (25 mMol) mit 6,25 g Cyclohexylisocyanat (50 mMol) in 40 ml Dioxan auf dem Wasserbad wurde dagegen nur 1-Cyclohexyl-3-methoxyharnstoff (N-Cyclohexylcarbamoyl-C-methyl-hydroxylamin) (XII d), Schmp. 130° (Chloroform/Petroläther) in einer Ausbeute von 3,0 g (90% des eingesetzten Methoxyamins) isoliert.

$\text{C}_8\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$ (172,2)	Ber.: C 55,80	H 9,36	N 16,27
	Gef.: C 55,66	H 9,15	N 16,11

9. 1-Äthyl-3-methoxyharnstoff; N-Äthylcarbamoyl-O-methyl-hydroxylamin (XIIa)

Eine Lösung von 1,4 g Äthylisocyanat (20 mMol) in 15 ml Dioxan gibt man unter kräftigem Rühren langsam und tropfenweise zu einer Lösung von 0,95 g Methoxyamin (20 mMol) in 20 ml Dioxan, erhitzt dann 5 Min. auf dem siedenden Wasserbad, bringt i. Vak. zur Trockne und kristallisiert den Rückstand aus Äther um. Schmp. 58—60°; Ausbeute 1,6 g (68% d. Th.).

$C_4H_{10}N_2O_2$ (118,1)	Ber.: C 40,67	H 8,53	N 23,71
	Gef.: C 40,80	H 8,37	N 23,66

10. 1-n-Propyl-3-methoxyharnstoff; N-n-Propylcarbamoyl-O-methylhydroxylamin (XIIb)

Eine Lösung von 0,85 g Propylisocyanat (10 mMol) in 25 ml Dioxan gibt man unter kräftigem Rühren langsam und tropfenweise zu einer Lösung von 0,47 g Methoxyamin (10 mMol) in 20 ml Dioxan, erhitzt 5 Min. auf dem siedenden Wasserbad, bringt i. Vak. zur Trockne und kristallisiert aus Äther um unter Kühlung mit Trockeneis. Schmp. 50—52°; Ausbeute 1,0 g (76% d. Th.).

$C_5H_{12}N_2O_2$ (132,2)	Ber.: C 45,44	H 9,15	N 21,20
	Gef.: C 45,66	H 9,22	N 21,10

11. 1,5-Di-n-propyl-3-methoxybiuret; N,N-Bis(n-propylcarbamoyl)-O-methylhydroxylamin (XVIIb)

Eine Lösung von 0,95 g Methoxyamin (20 mMol) in 20 ml Dioxan versetzt man mit 3,74 g Propylisocyanat (14 mMol), erwärmt 1 Std. auf dem siedenden Wasserbad, entfernt das Lösungsmittel i. Vak. und destilliert das zurückbleibende Öl. Sdp._{0,01} 114°, n_D²⁰ 1,4742; Ausbeute 3,3 g (76% d. Th.).

$C_9H_{18}N_3O_3$ (217,3)	Ber.: C 49,75	H 8,82	N 19,35
	Gef.: C 49,56	H 8,96	N 19,52

12. Umsetzung von Hydroxylamin mit Alkylisocyanaten im Molverhältnis 1:1 (s. Schema im theoretischen Teil)

a) mit Äthylisocyanat: Eine Lösung von 3,55 g Äthylisocyanat (50 mMol) in 30 ml Dioxan ließen wir unter kräftigem Rühren langsam zu einer Lösung von 1,65 g J (50 mMol) in 20 ml Dioxan zutropfen und arbeiteten nach 20 Min. auf wie im Schema angegeben. Wir erhielten:

1-Äthyl-3-hydroxyharnstoff; N-Äthylcarbamoyl-hydroxylamin (XIIa)

1,2 g aus Substanzgemisch 1 und 0,3 g aus Substanzgemisch 2 (mittels Chloroform) = 1,5 g (29% des Äthylisocyanats entsprechend).

Schmp. 124—126° (Chloroform) (Lit.¹⁵ 129°), blaue Farbreaktion mit FeCl₃.

1,5-Diäthyl-3-hydroxybiuret; N,N-Bis(äthylcarbamoyl)-hydroxylamin (XIIIa)

0,8 g (18% des Äthylisocyanats entsprechend). Schmp. 89—90° (Ligroin), rubinrote Farbreaktion mit FeCl₃.

$C_6H_{13}N_3O_3$ (175,2)	Ber.: C 41,14	H 7,48	N 23,99
	Gef.: C 41,23	H 8,10	N 23,76

b) mit Propylisocyanat: in gleicher Weise aus 4,25 g Propylisocyanat (50 mMol) und 1,65 g I (50 mMol) in insgesamt 70 ml Dioxan mit kurzem Erhitzen auf dem Wasserbad. Wir erhielten:

1-n-Propyl-3-hydroxyharnstoff; N-n-Propylcarbamoylhydroxylamin (XIIb)

1,3 g aus Substanzgemisch 1 (22% des Propylisocyanats entsprechend). Schmp. 126° (Chloroform), blaue Farbreaktion mit FeCl₃.

C ₄ H ₁₀ N ₂ O ₂ (118,1)	Ber.: C 40,67	H 8,53	N 23,71
	Gef.: C 40,58	H 8,69	N 23,63

1,5-Di-n-propyl-3-hydroxybiuret; N,N-Bis(n-propylcarbamoyl)-hydroxylamin (XIIIb)

2,7 g (53% des Propylisocyanats entsprechend). Schmp. 69—70° (Ligroin), rubinrote Farbreaktion mit FeCl₃.

C ₈ H ₁₇ N ₃ O ₃ (203,3)	Ber.: C 47,28	H 8,43	N 20,68
	Gef.: C 46,90	H 8,48	N 20,69

c) mit Butylisocyanat: in gleicher Weise aus 4,95 g Butylisocyanat (50 mMol) und 1,65 g I (50 mMol) in jeweils 40 ml Dioxan und Aufarbeiten nach 24 Std. Wir erhielten:

1-n-Butyl-3-hydroxyharnstoff; N-n-Butylcarbamoylhydroxylamin (XIIc)

1,3 g aus Substanzgemisch 1 und 1,5 g aus Substanzgemisch 2 (mittels Ligroin) = 2,8 g (43% des Butylisocyanats entsprechend). Schmp. 126° (Äthanol/Petroläther) (Lit.²⁰) Schmp. 123—125°), blaue Farbreaktion mit FeCl₃.

C ₅ H ₁₂ N ₂ O ₂ (132,2)	Ber.: C 45,43	H 9,15	N 21,20
	Gef.: C 45,61	H 9,15	N 21,24

1,5-Di-n-butyl-3-hydroxybiuret; N,N-Bis(n-butylcarbamoyl)-hydroxylamin (XIIIc)

0,3 g (5% des Butylisocyanats entsprechend) aus Mutterlauge 2 durch fraktionierte Kristallisation mit Ligroin. Schmp. 42° (Ligroin/Petroläther), rubinrote Farbreaktion mit FeCl₃.

C ₁₀ H ₂₁ N ₃ O ₃ (231,3)	Ber.: C 51,93	H 9,15	N 18,17
	Gef.: C 51,42	H 9,06	N 18,22

13. Umsetzungen von Hydroxylamin mit Alkylisocyanaten im Molverhältnis 1:2

a) mit Äthylisocyanat: Eine Lösung von 7,1 g Äthylisocyanat (100 mMol) in 50 ml Dioxan ließen wir unter kräftigem Rühren langsam zu einer Lösung von 1,65 g I (50 mMol) in 30 ml Dioxan zutropfen, erhitzen anschließend 30 Min. auf dem Wasserbad und brachten i. Vak. zur Trockne. Wir erhielten aus Äthanol:

1,5-Diäthyl-3-(äthylcarbamoyl-oxy)-biuret; N,N,O-Tris(äthylcarbamoyl)-hydroxylamin (XIVa)

1,5 g (18% des Äthylisocyanats entsprechend), Schmp. 121—122°, keine Farbreaktion mit FeCl₃.

C ₉ H ₁₈ N ₄ O ₄ (246,3)	Ber.: C 43,90	H 7,37	N 22,75
	Gef.: C 44,21	H 7,39	N 22,51

Aus der zur Trockne gebrachten Mutterlauge mit Ligroin: 1,7 g (19% des Äthylisocyanats entsprechend) XIIIa, Schmp. 88°, rubinrote Farbreaktion mit FeCl₃, identisch mit der nach 12a) erhaltenen Substanz.

b) mit Propylisocyanat: in gleicher Weise aus 8,5 g Propylisocyanat (100 mMol) und 1,65 g I (50 mMol). Wir erhielten aus Äthanol/Äther

1,5-Di-n-propyl-3-(n-propylcarbamoxy)-biuret; N,N,O-Tris(n-propylcarbamoxy)-hydroxylamin (XIVb), Schmp. 88° (Äthanol), 4,1 g (43% des Propylisocyanats entsprechend), keine Farbreaktion mit FeCl₃.

C ₁₂ H ₂₄ N ₄ O ₄ (288,4)	Ber.: C 49,98	H 8,39	N 19,44
	Gef.: C 50,10	H 8,40	N 19,41

Die Mutterlauge zeigte rubinrote Farbreaktion mit FeCl₃.

c) mit Butylisocyanat: 1. in gleicher Weise aus 9,9 g Butylisocyanat (100 mMol) und 1,65 g I (50 mMol). Wir erhielten aus Äthanol/Petroläther 1,5-Di-n-butyl-3-(n-butylcarbamoxy)-biuret; N,N,O-Tris(n-butylcarbamoxy)-hydroxylamin (XIVc), 2,5 g (23% des Butylisocyanats entsprechend), Schmp. 99° (Äthanol), keine Farbreaktion mit FeCl₃.

C ₁₅ H ₃₀ N ₄ O ₄ (330,4)	Ber.: C 54,55	H 9,15	N 16,96
	Gef.: C 54,48	H 9,39	N 16,88

Die Mutterlauge zeigte violette Farbreaktion mit FeCl₃.

2. Eine Lösung von 9,9 g Butylisocyanat (100 mMol) in 180 ml Dioxan ließen wir unter kräftigem Rühren sehr langsam zu einer bis fast auf den Erstarrungspunkt abgekühlten Lösung von 1,65 g I (50 mMol) in 150 ml Dioxan zutropfen, ließen allmählich auf Raumtemperatur erwärmen und erhitzen nach etwa 2 Std. 15 Min. auf dem Wasserbad. Das Reaktionsgemisch wurde i. Vak. zur Trockne gebracht und aus Ligroin/Petroläther umkristallisiert. Wir erhielten 10,0 g (87% des Butylisocyanats entsprechend) XIIIc, Schmp. 42°, rubinrote Farbreaktion mit FeCl₃, identisch mit der nach 12c) erhaltenen Substanz.

Anschrift: Prof. Dr. G. Zinner, 44 Münster (Westf.), Alter Steinweg 1.

[Ph 156]

2524. J. Knabe, H. Roloff und U. R. Shukla

Dehydrierung von tertiären Aminen mit Hg(II)-ÄDTA

12. Mitt.: Synthese und Hofmann-Abbau von 6,7-Dimethoxy-2-methyl-1,4-bisbenzylisochinoliniumjodid*) **)

Aus dem Institut für Pharmazeutische Chemie der TH Braunschweig

(Eingegangen am 3. Februar 1965)

Durch Synthese und Hofmann-Abbau von 6,7-Dimethoxy-2-methyl-1,4-bisbenzylisochinoliniumjodid (IX) wird gezeigt, daß der früher bei der Hg(II)-ÄDTA-Dehydrierung von 6,7-Dimethoxy-2-methyl-1,1-bisbenzyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin erhaltenen Isochinoliniumverbindung nicht die Struktur IX zukommt. Da die 1,4-Stellung der beiden Benzylgruppen in dem fraglichen Dehydrierungsprodukt bewiesen ist, steht damit fest, daß eine zusätzlich angenommene Methylgruppe tatsächlich vorhanden ist.

*) Herrn Prof. Dr. Hans Kaiser zum 75. Geburtstag gewidmet.

***) 11. Mitt.: J. Knabe und H. Mathews, Arch. Pharmaz. 298, 771 (1965).