

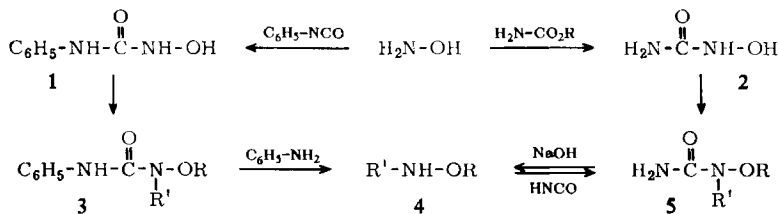
Norbert Kreutzkamp und Paul Messinger

## Notiz über die Darstellung von *O,N*-Dialkyl-hydroxylaminen

Aus dem Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität Hamburg

(Eingegangen am 5. Mai 1967)

Die Darstellung von *O,N*-Dialkyl-hydroxylaminen (**4**) erfolgte bisher durch Alkylierung von *N*-Hydroxy-urethanen und anschließende Hydrolyse der Reaktionsprodukte durch z. Tl. langes Erhitzen mit Säure oder Lauge, meist im Autoklaven<sup>1-4</sup>. Einfacher und schneller gelangt man zu **4**, wenn man von *N*-Hydroxy-*N'*-phenyl-harnstoff (**1**) oder von *N*-Hydroxy-harnstoff (**2**) ausgeht. Diese Verbindungen sind aus Hydroxylamin durch Umsetzung mit Phenylisocyanat<sup>5</sup> oder Urethanen<sup>6</sup> leicht zugänglich.



Beide Hydroxy-harnstoffe können in Gegenwart äquivalenter Mengen Lauge mit Alkylhalogeniden oder Dialkylsulfaten im Hydroxylaminrest stufenweise alkyliert werden. In der ersten Stufe tritt Substitution am Sauerstoffatom, in der zweiten am Stickstoffatom ein; für **1** ist dies bereits bekannt<sup>7</sup>).

Zur Gewinnung der *O,N*-Dialkyl-hydroxylamine **4** erhitzt man **3** mit Anilin auf etwa 150°, wobei die schon fast reinen Verbindungen **4** überdestillieren und *N,N*-Diphenyl-harnstoff und überschüssiges Anilin zurückbleiben. Die ebenfalls mögliche Spaltung von **3** durch Säuren oder Laugen bietet keine Vorteile.

Bei der zweiten Methode werden die *O,N*-dialkylierten Hydroxy-harnstoffe **5** ohne Isolierung direkt mit Natronlauge gespalten. Man fängt das übergehende Gemisch aus Ammoniak und **4** in Salzsäure auf, extrahiert die *O,N*-disubstituierten Hydroxylamin-hydrochloride mit Chloroform und behandelt sie zur Gewinnung der freien Basen mit konzentrierter Lauge.

Die Siedintervalle der freien Basen liegen zum Teil erheblich höher als in der Literatur<sup>1-4</sup>) angegeben. Dies hängt offenbar mit dem Wassergehalt der Präparate zusammen<sup>4</sup>), da wir bei der Destillation von wasserhaltigen *O,N*-Dialkyl-hydroxylaminen Siedintervalle fanden, die mit den angegebenen übereinstimmten, während die sorgfältig über festem Kaliumhydroxid getrockneten Verbindungen fast immer höher siedeten. Z. B. besitzt das *O*-Äthyl-

1) L. W. Jones, Amer. Chem. J. 20, 1 (1898); 38, 253 (1907).

2) L. W. Jones und L. Neuffer, J. Amer. chem. Soc. 39, 652 (1917).

3) L. Neuffer und A. L. Hoffmann, J. Amer. chem. Soc. 47, 1685 (1925).

4) R. T. Major und E. E. Fleck, J. Amer. chem. Soc. 50, 1479 (1928).

5) Badische Anilin- & Soda-Fabrik (Erf. G. Steinbrunn) Dtsch. Bundes-Pat. 1 127 344, C. A. 57, 9741 (1962).

6) R. Dghenghi, Org. Synthesis, Vol. 40, 60 (1960).

7) O. Scherer, G. Hörlein und K. Hürtel, Angew. Chem. 75, 851 (1963); Angew. Chem. internat. Edit. 2, 670 (1963).

*N*-*n*-Butyl-hydroxylamin, dargestellt nach *Neuffer* und *Hoffmann*<sup>3)</sup> oder nach unseren Verfahren, ungetrocknet den angegebenen Siedepunkt<sup>3)</sup> von 92–94°; sorgfältig getrocknet siedet die Verbindung dagegen bei 135–138°.

Alle dargestellten *O*-*N*-Dialkyl-hydroxylamine wurden zur weiteren Identifizierung mit Kaliumcyanat wieder zu den gut kristallisierenden *O*-*N*-disubstituierten Hydroxy-harnstoffen **5** umgesetzt, auf deren Isolierung bei der Darstellung verzichtet worden war.

### Beschreibung der Versuche

*N*-Alkoxy-*N*-alkyl-*N*'-phenyl-harnstoffe (**3**) werden nach *Scherer*, *Hörlein* und *Härtel*<sup>7)</sup> durch stufenweise Alkylierung von **1** mit *Dialkylsulfaten* oder *Alkylbromiden* in Methanol gewonnen (Tab. 1).

Tab. 1. Dargestellte *N*-Alkoxy-*N*-alkyl-*N*'-phenyl-harnstoffe, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>—NH—CO—NR'—OR (**3**)

R	R'	Schmp. Sdp./Torr	% Ausb.	Summenformel (Mol.-Gew.)	N Ber.	N Gef.
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	106–108°	81	C <sub>11</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (208.3)	13.45	13.39
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	<i>n</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	123–125°/0.8	64	C <sub>12</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (222.3)	12.60	12.32
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	<i>n</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	126–128°/0.4	68	C <sub>13</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (236.3)	11.86	11.90
<i>n</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	123–126°/0.6	55	C <sub>12</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (222.3)	12.60	12.29
<i>n</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	125–128°/0.3	59	C <sub>13</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (236.3)	11.86	12.01

#### *O*-*N*-Dialkyl-hydroxylamine (**4**)

a) Ein Gemisch aus **3** und der doppelt molaren Menge *Anilin* wird langsam auf etwa 150° erhitzt. Bei dieser Temperatur destillieren die *O*-*N*-Dialkyl-hydroxylamine über. Das Destillat wird über Kaliumhydroxid getrocknet und destilliert.

b) 15.2 g (0.2 Mol) *N*-Hydroxy-harnstoff (**2**) in 150 ccm Methanol werden mit 10 *n* NaOH auf pH 9–10 gebracht. Bei R = R' fügt man tropfenweise unter Rühren gleichzeitig 0.5 Mol *Dialkylsulfat* und soviel 10 *n* NaOH zu, daß die Gesamtmenge 50 ccm beträgt. Der Ansatz wird eine weitere Stde. gerührt. Sind R und R' verschieden, so werden zunächst tropfenweise 20 ccm 10 *n* NaOH und 0.2 Mol *Alkylbromid* oder *Dialkylsulfat* gleichzeitig zugegeben und nach etwa 2–3 Stdn. nochmals 20 ccm 10 *n* NaOH und 0.2 Mol des zweiten *Alkylbromids* oder *Dialkylsulfats*. Die Umsetzungen mit *Alkylbromiden* erfolgen bei 60°, die mit *Dialkylsulfaten* bei 20°.

Zur *Hydrolyse* wird der Ansatz mit der Lösung von 32 g (0.8 Mol) *Natriumhydroxid* in wenig Wasser versetzt und unter Rühren zum Sieden erhitzt. Dabei destilliert ein Gemisch aus Ammoniak, **4**, Methanol und Wasser in eine mit konz. *Salzsäure* beschickte Vorlage. Das Destillat wird zur Trockne eingedampft und 2–3mal mit siedendem Chloroform extrahiert. Die vereinigten Auszüge werden eingedampft und die abgeschiedenen Hydrochloride von **4** mit Wasser aufgenommen. Die Lösung wird mit konz. *Natronlauge* alkalisiert und destilliert. Das Destillat, das sich bei den höheren Homologen in zwei Schichten trennt,

versetzt man mit festem Kaliumhydroxid, verwirft die wäßr. Schicht und wiederholt den Zusatz von Kaliumhydroxid, bis sich kein Wasser mehr abscheidet. Erst dann werden die *Hydroxylamine* destilliert.

Die nach a) und b) dargestellten Vertreter **4** sind in Tab. 2 aufgeführt.

Zur Überführung in die *N-Alkoxy-N-alkyl-harnstoffe* (**5**) werden Proben von **4** in der äquiv. Menge verd. Salzsäure gelöst und mit einer Lösung der äquimolaren Menge *Kaliumcyanat* in wenig Wasser versetzt. Die höheren Homologen fallen nach kurzer Zeit kristallin aus und werden aus Ligroin umkristallisiert. Bei den wasserlöslichen niederen Homologen wird die Lösung zur Trockne eingedampft und der Rückstand mit heißem Chloroform extrahiert. Der Rückstand der Chloroformauszüge wird aus Ligroin umkristallisiert. Die dargestellten Vertreter **5** sind ebenfalls in Tab. 2 aufgeführt.

Tab. 2. Dargestellte *O,N*-Dialkyl-hydroxylamine, RO—NH—R' (**4**) und *N-Alkoxy-N-alkyl-harnstoffe*, H<sub>2</sub>N—CO—NR'—OR (**5**)

R	R'	RO—NH—R' ( <b>4</b> )		H <sub>2</sub> N—CO—NR'—OR ( <b>5</b> ) Schmp.	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analysen für <b>5</b>	
		Sdp.	Methode % Ausb.			Ber.	Gef.
CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	42°	a) 83 b) 76	66—68°	C <sub>3</sub> H <sub>8</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (104.1)	27.01	26.88
CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	61—63°	a) 82 b) 67	100—103°	C <sub>4</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (118.1)	23.71	23.52
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	83°	a) 77 b) 70	94—97°	C <sub>5</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (132.2)	21.20	21.47
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	110—113°	a) 79 b) 55	89—91°	C <sub>6</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (146.2)	19.16	19.23
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	135—138°	a) 82 b) 47	78—80°	C <sub>7</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (160.2)	17.49	17.33
n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	114—117°	a) 74 b) 52	72—74°	C <sub>6</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (146.2)	19.16	19.34
i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	91—94°	a) — b) 63	60—63°	C <sub>6</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (146.2)	19.16	19.43

[197/67]