

Kálmán Takács und Kálmán Harsányi

Beiträge zur Chemie von 1.2.4-Oxadiazolen mit C-5–Heteroatom-Bindung, I

Herstellung *N*-monosubstituierter Amidoxime

Aus dem Forschungslaboratorium der Pharmazeutischen und Chemischen Werke Chinoin in Budapest, Ungarn

(Eingegangen am 23. Februar 1970)



Die alkalische Hydrolyse von *N*⁴-Alkyl- Δ^2 -1.2.4-oxadiazolinonen-(5) (**4**), die durch Alkylierung der Δ^2 -1.2.4-Oxadiazolinone-(5) (**2**) zu erhalten sind, führt mit guten Ausbeuten zu *N*-monosubstituierten Amidoximen (**3**).

1,2,4-Oxadiazoles containing a C-5–Heteroatom Bond, I

Synthesis of *N*-Monosubstituted Amidoximes

N-Monosubstituted amidoximes are obtained by the alkaline hydrolysis of *N*⁴-alkyl derivatives of Δ^2 -1,2,4-oxadiazolin-5-ones. The latter compounds are prepared in good yields from Δ^2 -1,2,4-oxadiazolin-5-ones by alkylation.



Δ^2 -1.2.4-Oxadiazolinone-(5) (**2**) können aus Amidoximen (**1**) durch *O*-Acylierung mit Chlorameisensäureester und nachfolgende thermische oder basenkatalysierte (z. B. mit Pyridin) Cyclisierung leicht hergestellt werden¹⁾. Wir selbst^{2,3)} beschrieben ein einstufiges Verfahren für die Herstellung von **2** durch Kondensation von Amidoximen mit Kohlensäureestern (z. B. mit Diäthylcarbonat) in Gegenwart von Alkoholaten. Die Alkylierung von **2** zu *N*⁴-Alkylderivaten (**4**) ist ebenfalls bekannt^{4–6)}. Die strukturisomeren 5-Alkoxy-1.2.4-oxadiazole^{*)} (**5**) können aus **2** nur unter speziellen Reaktionsbedingungen, z. B. aus dem Silbersalz von **2**, hergestellt werden; gleichzeitig bildet sich auch **4**^{7,8)}.

Sowohl **2** wie **4** können als mit Kohlensäure *O,N*-acylierte Amidoxime betrachtet werden. So ist es zu erwarten, daß sich aus Verbindungen vom Typ **4** *N*-substituierte Amidoxime **3** bilden. Letztere kann man wegen überwiegender *O*-Alkylierung und

*) Für ihre Herstellung eignet sich die Reaktion von 5-Halogen-1.2.4-oxadiazolen mit Natriumalkoholat⁷⁾.

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

2) K. Harsányi, P. Kiss, D. Korbonits und I. Malyáta, Arzneimittel-Forsch. **16**, 615 (1966).

3) K. Harsányi, D. Korbonits, I. Malyáta, P. Kiss, L. Tardos, C. P. Leszkovszky und I. Erdélyi (Pharmaz. und Chem. Werke Chinoin), Niederländisches Pat. 6 402 833, C. A. **62**, 5283 (1965).

4) G. d'Alo, M. Pergem und P. Gruenager, Ann. Chimica [Roma] **53**, 1405 (1963).

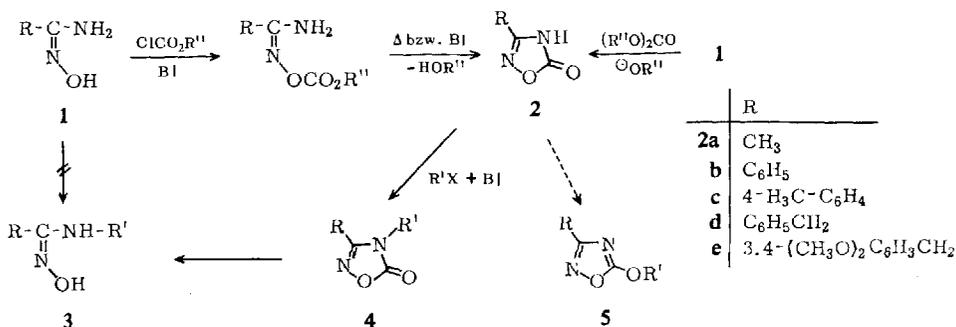
5) G. d'Alo und P. Gruenager, Farmaco [Pavia] **21**, 346 (1966).

6) R. Gompper, Chem. Ber. **93**, 198 (1960).

7) C. Moussebois und F. Eloy, Helv. chim. Acta **47**, 838 (1964).

8) V. L. Narayanan und J. Bernstein (Olin Mathieson Chem. Corp.), Amer. Pat. 3 326 931, C. A. **68**, 49613 (1968).

an der Aminogruppe uneinheitlich verlaufender Substitution aus Amidoximen meist nicht direkt herstellen. Im folgenden berichten wir über die Umwandlung **4** → **3**.



Nur in Einzelfällen gelang es, durch Umamidierung von Carbonsäureamidoximen mit Anilin *N*-Phenyl-amidoxime herzustellen^{9,10} oder bei der direkten Alkylierung der Amidoxime mit Dimethylsulfat in Anwesenheit von Borsäure neben dem *O*-Alkylierungsprodukt auch das *N*-substituierte Derivat in brauchbarer Menge zu gewinnen¹¹. So bedient man sich im allgemeinen zur Herstellung von *N*-substituierten Amidoximen Verfahren, die nicht von Carbonsäureamidoximen ausgehen. Zu erwähnen sind hier die Reaktionen von Hydroxamsäurechloriden mit primären und sekundären Aminen^{1,4,5,12-15}, von *N*-substituierten Thioamiden^{1,12}, Thioamid-dithioacetalen¹⁶ und Imidchloriden¹² mit Hydroxylamin, von Nitriloxiden mit Aminen^{12,17,18}, ferner die photochemische Umwandlung von *N*-Nitrosodialkylaminen^{19,20}, die Umsetzung von *N*-Nitroso-alkylamino-acetonitrilen mit Basen²¹ und die Reduktion von 3.5-disubstituierten 1.2.4-Oxadiazolen¹⁵ sowie 4-Alkyl- bzw. 4-Acyl- Δ^2 -1.2.4-oxadiazolinonen-(5)⁵ mit Lithiumalanat. Einige von diesen Methoden sind umständlich und nur von theoretischem Interesse.

Obwohl auch **2** ein cyclisches, mit Kohlensäure *O,N*-acyliertes Amidoxim ist, ist es gegen alkalische sowie saure Hydrolyse ziemlich resistent. Darauf weist die von *Moussebois* und *Eloy*⁷) beschriebene Umwandlung von **5** zu **2** durch alkalische Hydrolyse. Nach unseren eigenen Untersuchungen war **2** (R = C₆H₅) gegenüber

⁹) J. Nef, Liebigs Ann. Chem. **280**, 294 (1891).

¹⁰) E. Nordmann, Ber. dtsh. chem. Ges. **17**, 2746 (1884).

¹¹) T. Kanazawa, E. Owada, M. Yoshida und T. Sato, Nippon Kagaku Zasshi **76**, 654 (1955), C. A. **51**, 17814 (1957).

¹²) T. Bacchetti und A. Alemagna, Atti Accad. naz. Lincei, Rend., Cl. Sci. fisiche, mat. natur. **28**, 824 (1960), C. A. **56**, 7304 (1962).

¹³) R. Buyle, Helv. chim. Acta **47**, 2449 (1964).

¹⁴) I. N. Azerbaev, I. A. Poplavskaya und R. G. Kurmangaliev, Tr. Inst. Khim. Nauk, Acad. Nauk Kaz. SSR **19**, 56 (1967), C. A. **69**, 35649 (1968).

¹⁵) M. Tavella und G. Strani, Ann. Chimica [Roma] **51**, 361 (1961).

¹⁶) T. Mukijama und T. Yanaguchi, Bull. chem. Soc. Japan **39**, 2005 (1966), C. A. **66**, 18564 (1967).

¹⁷) P. Caramella und P. V. Finzi, Chim. e Ind. [Milano] **48**, 963 (1966).

¹⁸) N. E. Alexandru und D. N. Nicolaidis, Chim. Chronika [Athen] **30**, 49 (1965), C. A. **63**, 13126 (1965).

¹⁹) T. Axenrod und G. W. A. Milne, Tetrahedron Letters [London] **1967**, 4443.

²⁰) Y. L. Chow, Canad. J. Chem. **45**, 53 (1967).

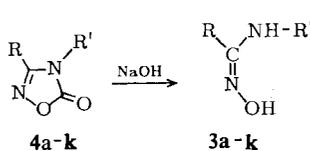
²¹) H. Daeniker, Helv. chim. Acta **47**, 33 (1964).

5proz. Natronlauge mehrere Stunden resistent; nach sechsstündigem Kochen mit stärkerer Lauge konnten wir zwar **1** ($R = C_6H_5$) isolieren, doch unter diesen Bedingungen vollzog sich schon eine weitere Umwandlung von **1**.

2 und **4** sollten unter den Bedingungen der alkalischen Hydrolyse verschiedenartige Reaktivität zeigen, da **2** ein mesomeres Anion bildet, das sich weiteren Umwandlungen widersetzt, während **4** solch ein Anion nicht bilden kann; der elektronenarme Ring-Kohlenstoff C-5 begünstigt zudem den Angriff des spaltenden Anions. Diese Überlegung wird durch Literaturangaben bekräftigt. So berichtet *Daeniker*²¹⁾ über die Umwandlung einer Verbindung des Typs **4** ($R = CN$) in **3**; weiterhin konnte *Meyer*²²⁾ mit den analog gebauten *N*⁴-substituierten Δ^2 -1.3.4-Oxadiazolinonen-(5) eine alkalische Ringspaltung ausführen.

Für die Alkylierung der Oxadiazolinone **2** bewährte sich die Reaktion mit Alkylhalogeniden in Aceton in Gegenwart von Kaliumcarbonat. Reaktionen mit basischen Gruppen enthaltenden Alkylierungsmitteln wurden im Soxhlet-Apparat, wie für Phenol-Alkylierungen beschrieben²³⁾, ausgeführt. Da für die Darstellung von **4e** die Aceton/Kaliumcarbonat-Methode ungeeignet war, wurde **2b** in absol. Äthanol/Natriumäthylat mit Benzylchlorid alkyliert. Verbindungen **4** mit basischen Gruppen wurden in Form ihrer Salze identifiziert (s. Tab. 1).

Die alkalische Ringöffnung der 4-substituierten Δ^2 -1.2.4-Oxadiazolinone-(5) **4** führte mit ausgezeichneten Ausbeuten zu den entsprechenden *N*-Alkyl-amidoximen **3** (s. Tab. 2). So ergab z. B. 4-Methyl-3-phenyl- Δ^2 -1.2.4-oxadiazolinon-(5) nach 10-minütigem Erhitzen mit 5proz. Natronlauge praktisch quantitativ *N*-Methyl-benzamidoxim. Bei wenig wasserlöslichen Ausgangsverbindungen wurde als Lösungsvermittler etwas Äthanol zugegeben. Die Ringöffnung von **4h** und **4k**, die in Position 4 Estergruppen tragen, war von der Hydrolyse dieser Funktion begleitet.

 <p style="text-align: center;">4a-k 3a-k</p>	<table border="1" style="border-collapse: collapse; width: 100%;"> <thead> <tr> <th style="width: 5%;"></th> <th style="width: 45%; text-align: center;">R</th> <th style="width: 50%; text-align: center;">R'</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>a</td><td>CH₃</td><td>(C₂H₅)₂NCH₂CH₂</td></tr> <tr><td>b</td><td>C₆H₅</td><td>CH₃</td></tr> <tr><td>c</td><td>C₆H₅</td><td>H₂C=CH-CH₂</td></tr> <tr><td>d</td><td>C₆H₅</td><td>(C₂H₅)₂NCH₂CH₂</td></tr> <tr><td>e</td><td>C₆H₅</td><td>C₆H₅CH₂</td></tr> <tr><td>f</td><td>4-H₃C-C₆H₄</td><td>CH₃</td></tr> <tr><td>g</td><td>C₆H₅CH₂</td><td>CH₃</td></tr> <tr><td>h</td><td>C₆H₅CH₂</td><td>HO₂C-CH₂*)</td></tr> <tr><td>i</td><td>C₆H₅CH₂</td><td>(C₂H₅)₂NCH₂CH₂</td></tr> <tr><td>k</td><td>3.4-(CH₃O)₂C₆H₃CH₂</td><td>HO₂C-CH₂*)</td></tr> </tbody> </table>		R	R'	a	CH ₃	(C ₂ H ₅) ₂ NCH ₂ CH ₂	b	C ₆ H ₅	CH ₃	c	C ₆ H ₅	H ₂ C=CH-CH ₂	d	C ₆ H ₅	(C ₂ H ₅) ₂ NCH ₂ CH ₂	e	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅ CH ₂	f	4-H ₃ C-C ₆ H ₄	CH ₃	g	C ₆ H ₅ CH ₂	CH ₃	h	C ₆ H ₅ CH ₂	HO ₂ C-CH ₂ *)	i	C ₆ H ₅ CH ₂	(C ₂ H ₅) ₂ NCH ₂ CH ₂	k	3.4-(CH ₃ O) ₂ C ₆ H ₃ CH ₂	HO ₂ C-CH ₂ *)
	R	R'																																
a	CH ₃	(C ₂ H ₅) ₂ NCH ₂ CH ₂																																
b	C ₆ H ₅	CH ₃																																
c	C ₆ H ₅	H ₂ C=CH-CH ₂																																
d	C ₆ H ₅	(C ₂ H ₅) ₂ NCH ₂ CH ₂																																
e	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅ CH ₂																																
f	4-H ₃ C-C ₆ H ₄	CH ₃																																
g	C ₆ H ₅ CH ₂	CH ₃																																
h	C ₆ H ₅ CH ₂	HO ₂ C-CH ₂ *)																																
i	C ₆ H ₅ CH ₂	(C ₂ H ₅) ₂ NCH ₂ CH ₂																																
k	3.4-(CH ₃ O) ₂ C ₆ H ₃ CH ₂	HO ₂ C-CH ₂ *)																																

*) Bei **4** C₂H₅O₂C-CH₂

Die beschriebene Ringöffnung kann neben der Herstellung von *N*-monosubstituierten Amidoximen auch als Beweis für die Stellung von in **2** eingeführten Substituenten herangezogen werden, da **4** bzw. **5** bei der alkalischen Hydrolyse verschiedenartig reagieren.

Für die Mikroanalysen danken wir Herrn *I. Rempert*, für die technische Hilfe Frau *M. Gulyás* und Fräulein *T. Moravec*.

22) *R. F. Meyer*, *J. heterocyclic Chem.* **2**, 305 (1965).

23) *C. Rohmann* und *D. Meisel*, *Arch. Pharmaz.* **294**, 538 (1961).

Tab. 1. 4-Substituierte Δ^2 -1,2,4-Oxadiazolinone-(5) 4

	- Δ^2 -1,2,4-oxadiazolinon-(5)	Schmp.	Lit.- Schmp.	Methode	Ausb. %	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analyse Cl N	Bemerkungen
4a	3-Methyl-4-[2-diäthylamino-äthyl]-	157—158°	—	A	80	$C_9H_{18}N_3O_2$]Cl (235.7)	Ber. 15.04 17.83 Gef. 15.12 17.33	HCl-Salz aus EtOH
4b	4-Methyl-3-phenyl-	119—121°	119° ⁶⁾	B	90			—
4c	4-Allyl-3-phenyl-	70—72°	70—71° ⁵⁾	B	75			—
4d	4-[2-Diäthylamino-äthyl]-3-phenyl-	140—141°	—	A	85	$C_{14}H_{20}N_3O_2$]Cl (297.8)	Ber. 11.91 14.11 Gef. 11.71 14.26	HCl-Salz aus iPrOH
4e	3-Phenyl-4-benzyl-	82—84°	82—83° ⁵⁾	Lit. 4)	58			—
4f	4-Methyl-3- <i>p</i> -tolyl-	99—100°	99—100° ⁴⁾	B	90			—
4g	4-Methyl-3-benzyl-	110—112°	110—111° ⁴⁾	B	85			—
4h	4-Äthoxycarbonylmethyl-3-benzyl-	66—67°	—	B	75	$C_{13}H_{14}N_2O_4$ (262.3)	Ber. 10.68 Gef. 10.93	aus CCl_4
4i	4-[2-Diäthylamino-äthyl]-3-benzyl-	121—122°	—	A	70	$C_{15}H_{22}N_3O_2$]Cl (311.8)	Ber. 11.37 13.48 Gef. 11.00 13.32	HCl-Salz aus iPrOH
4k	4-Äthoxycarbonylmethyl-3-[3,4-dimethoxy-benzyl]-	100—102°	—	B	75	$C_{15}H_{18}N_2O_6$ (322.3)	Ber. 8.69 Gef. 8.95	aus EtOH

Tab. 2. *N*-Substituierte Amidoxime 3

Verbindung	Schmp.	Lit.- Schmp.	Methode	Ausb. %	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analyse C H N	Bemer- kungen
3a <i>N</i> -[2-Diäthylamino-äthyl]-acetamidoxim	65—67°	—	E	80	C ₈ H ₁₉ N ₃ O (173.3)	Ber. 55.46 11.05 24.26 Gef. 55.53 11.52 24.66	aus Benzin
3b <i>N</i> -Methyl-benzamidoxim	163—164°	163—164°	C	95	—	—	—
3c <i>N</i> -Allyl-benzamidoxim	92—93°	89—90° 5)	C	85	—	—	—
3d <i>N</i> -[2-Diäthylamino-äthyl]-benzamidoxim	83 ^a —85°	—	E	85	C ₁₃ H ₂₁ N ₃ O (235.3)	Ber. 71.83 Gef. 71.65	aus Benzin
3e <i>N</i> -Benzyl-benzamidoxim	115—117°	112—114° 15) 114—115° 18)	E	75	—	—	—
3f <i>N</i> - <i>p</i> -Dimethyl-benzamidoxim	108—110°	—	C	90	C ₉ H ₁₂ N ₂ O (164.2)	Ber. 65.82 7.36 17.06 Gef. 66.21 7.88 17.03	aus Benzin/ Benzol
3g <i>N</i> -Methyl-phenyllessigsäureamidoxim	106°	—	C	85	C ₉ H ₁₂ N ₂ O (164.2)	Ber. 71.06 Gef. 71.07	aus EtOH
3h <i>N</i> -Carboxymethyl-phenyllessigsäureamidoxim	158—159°	—	D	70	C ₁₀ H ₁₂ N ₂ O ₃ (208.2)	Ber. 58.45 Gef. 58.65	aus EtOH
3i <i>N</i> -[2-Diäthylamino-äthyl]-phenyllessigsäureamidoxim	55°	—	E	75	C ₁₄ H ₂₃ N ₃ O (249.3)	Ber. 68.85 Gef. 68.94	aus Benzin
3k <i>N</i> -Carboxymethyl-β,4-dimethoxy-phenyllessigsäureamidoxim	178°	—	D	75	C ₁₂ H ₁₆ N ₂ O ₅ (268.3)	Ber. 58.44 Gef. 58.88	aus Pyridin

Beschreibung der Versuche

Δ^2 -1.2.4-Oxadiazolinone-(5) (**2**) wurden nach unseren früher mitgeteilten Verfahren^{2,3)} hergestellt und mit authent. Verbindungen verglichen (**2b**^{24,25}, **2c**²⁶, **2d**²⁵, **2e**³⁾). Bei **2a** wurde nach beendeter Reaktion das Lösungsmittel abgedampft, der Rückstand aus absol. Äthanol umkristallisiert und so das *Natriumsalz* gewonnen; Schmp. 119–122°, Ausb. 85%.

*Allgemeine Methoden zur Herstellung von 4-substituierten Δ^2 -1.2.4-Oxadiazolinonen-(5) (**4**)** (Tab. 1)

A: Im Kolben eines Soxhlet-Apparates werden 0.20 Mol **2**, 30.4 g (0.22 Mol) wasserfreies *Kaliumcarbonat*, 300 ccm trockenes Aceton und 10 ccm Methanol, ferner im Aufsatz 0.22 Mol *2-Diäthylamino-äthylchlorid-hydrochlorid* untergebracht. Nach 6stdg. Erhitzen auf dem Wasserbad wird eingedampft, der Rückstand mit 150 ccm Wasser versetzt, das anfallende Öl mit 4mal 50 ccm Benzol extrahiert, der Extrakt mit Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Das ölige Rohprodukt kann durch Salzbildung identifiziert werden.

B: 0.2 Mol **2**, 30.4 g (0.22 Mol) wasserfreies *Kaliumcarbonat* und 0.24 Mol der *Halogenverbindung R'-X* (**4b**, **4f**, **4g**: X = J; **4h**, **4k**: X = Cl; **4c**: X = Br) werden in 300 ccm trockenem Aceton 12 Std. unter Rückfluß erhitzt, zur Trockne eingedampft und mit 200 ccm Wasser versetzt. Man filtriert das Rohprodukt ab und kristallisiert um.

Allgemeine Methoden zur Herstellung N-monosubstituierter Amidoxime 3 (Tab. 2)

C: 0.05 Mol **4** werden mit 70 ccm 5proz. *Natronlauge* 30 Min. unter Rückfluß gekocht. Nach Abkühlen neutralisiert man bis pH 8, filtriert das Produkt ab und kristallisiert es um.

D: 0.05 Mol **4** werden mit 140 ccm 5proz. *Natronlauge* 30 Min. unter Rückfluß gekocht. Nach Abkühlen stellt man auf pH 5–6 ein und filtriert das Produkt ab.

E: 0.05 Mol **4** werden mit 60 ccm 10proz. *Natronlauge* und 60 ccm Äthanol 30 Min. unter Rückfluß gekocht. Der Alkohol wird i. Vak. abgedampft, der wäßrige Rückstand auf pH 8 eingestellt, das Produkt abfiltriert und umkristallisiert.

Bei **3a** wurde nach pH-Einstellung zur Trockne eingedampft, der Rückstand mit Äthanol ausgekocht, vom anorganischen Material abfiltriert und das Filtrat eingedampft. Das Rohprodukt wurde aus Benzin umkristallisiert.

*) **4e** wurde nach der Literatur⁴⁾ mit Benzylchlorid in äthanolischem Natriumäthylat hergestellt.

²⁴⁾ R. Buyle, F. Eloy und R. Lenaers, *Helv. chim. Acta* **46**, 1073 (1963).

²⁵⁾ W. R. Vaughan und J. L. Spencer, *J. org. Chemistry* **25**, 1077 (1960).

²⁶⁾ L. H. Schubart, *Ber. dtsch. chem. Ges.* **22**, 2436 (1889).