

Gerwalt Zinner und Helmut Gross

Hydroxylamin-Derivate, I<sup>1)</sup>

## Darstellung und Cyclisierung von substituierten 1- und 2-Hydroxy-guanidinen

Aus dem Institut für Pharmazeutische Chemie der Technischen Universität Braunschweig

(Eingegangen am 4. Januar 1972)

Die Addition von (subst.) Hydroxylaminen an Carbodiimide führt zu Derivaten des 2- bzw. 1-Hydroxy-guanidins (**1** bzw. **4**); in einigen Fällen entstanden *C*-Aminooxy-formamidine (**7**) sowie ein Alkoxy-biguanid (**9**). **1** und **4** wurden mit Chlorameisensäureestern in subst. 3-Amino- $\Delta^2$ -1.2.4-oxadiazolinone-(5) (**2**) bzw. 3-Imino-1.2.4-oxadiazolidinone-(5) (**5**) und mit Isocyaniddichloriden in die entsprechenden 3-Amino-5-imino- bzw. 3.5-Diimino-Derivate (**3** bzw. **6**) übergeführt.

Hydroxylamine Derivatives, II<sup>1)</sup>

### Preparation and Cyclization of Substituted 1- and 2-Hydroxyguanidines

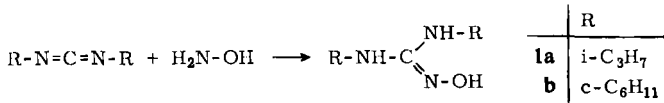
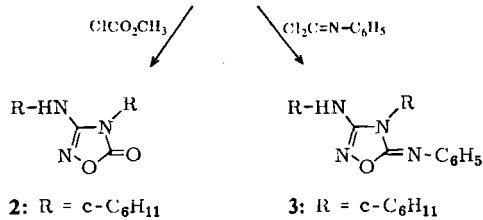
Addition of substituted hydroxylamines to carbodiimides yields substituted 2- or 1-hydroxy-guanidines (**1** or **4**). In some cases *C*-(aminooxy)formamidines (**7**) and an alkoxybiguanide (**9**) are obtained. **1** and **4** react with chloroformic acid esters to give substituted 3-amino- $\Delta^2$ -1.2.4-oxadiazolin-5-ones (**2**) and 3-imino-1.2.4-oxadiazolidin-5-ones (**5**), respectively. Reaction of **1** and **4** with carbonimidoyl dichlorides leads to derivatives of 3-amino-5-imino- $\Delta^2$ -1.2.4-oxadiazoline (**3**) and of 3.5-diimino-1.2.4-oxadiazolidine (**6**), respectively.

Im Rahmen unserer Arbeiten über nucleophile Reaktionen der Hydroxylamine wurde die Addition von Hydroxylamin und einigen *N*- und *O*-substituierten sowie *N,O*-bis-alkylierten Derivaten an Carbodiimide untersucht<sup>2)</sup>. Dabei zeigten sich unter gleichen Reaktionsbedingungen (cyclo-)aliphatische Carbodiimide weniger reaktionsfähig als aromatische; in der Reihe der Hydroxylamine entsprach die nucleophile Aktivität der Basenstärke.

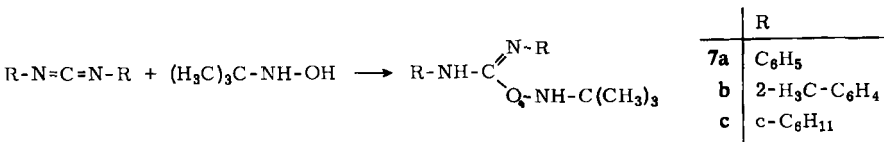
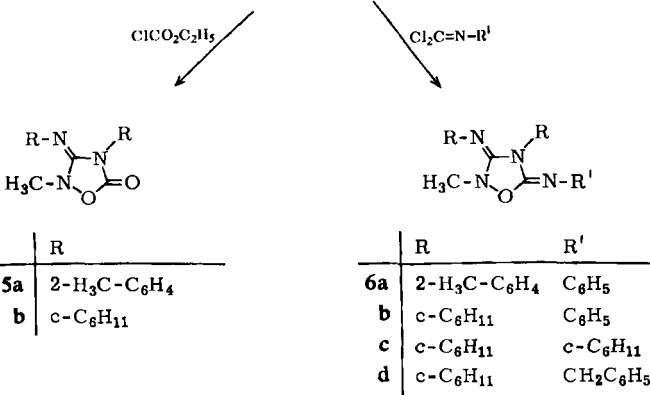
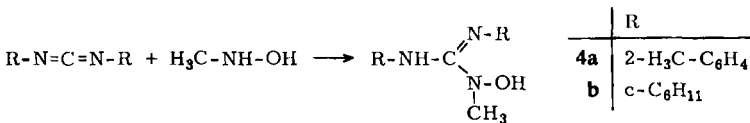
Mit *Hydroxylamin* wurden 2-Hydroxy-guanidine (**1**) erhalten; aus **1b** wurde mit Chlorameisensäure-methylester das Derivat **2** des 3-Amino- $\Delta^2$ -1.2.4-oxadiazolinons-(5) bzw. mit Phenylisocyaniddichlorid das Derivat **3** des 3-Amino-5-imino- $\Delta^2$ -1.2.4-oxadiazolins hergestellt.

<sup>1)</sup> XLVIII. Mitteil.: G. Zinner, N.-P. Lüpke und U. Dybowski, Arch. Pharmaz. 305, 64 (1972).

<sup>2)</sup> Eine entsprechende Reaktion mit Diphenylcarbodiimid scheint R. Stollé, Ber. dtsh. chem. Ges. 32, 2238 (1899), bei der Umsetzung von Thiocarbanilid mit Hydroxylamin in Gegenwart von Bleioxid erhalten zu haben.

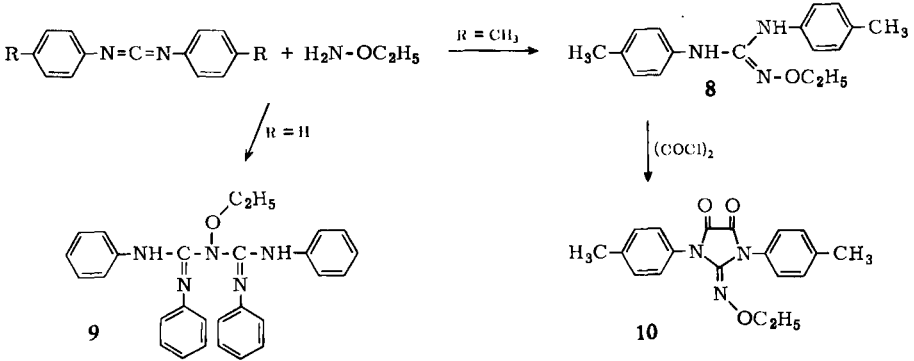
**1b**

Die mit *N-Methyl-hydroxylamin* entstandenen öligen Derivate **4** des 1-Hydroxyguanidins wurden als Hydrochloride charakterisiert; sie ließen sich mit Chlorameisensäure-äthylester in die Derivate **5** des 3-Imino-1,2,4-oxadiazolidinons-(5) bzw. mit Isocyaniddichloriden in die Derivate **6** des 3,5-Diimino-1,2,4-oxadiazolidins überführen.

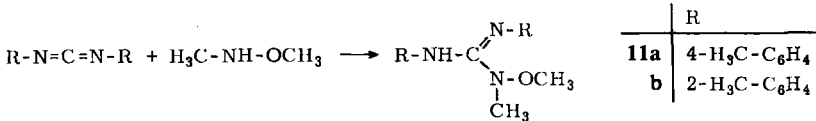


Mit *N-tert.-Butyl-hydroxylamin* isolierten wir nur die entsprechend substituierten *C*-Aminoxy-formamidine (**7**).

Äthoxyamin reagierte mit Di-*p*-tolyl-carbodiimid zum erwarteten Derivat **8** des 2-Äthoxy-guanidins, mit Diphenylcarbodiimid dagegen trotz gleichen Mol-Verhältnisses 1:1 und gleicher Reaktionsbedingungen zu 3-Äthoxy-1.2.4.5-tetraphenyl-biguanid (**9**). **8** ließ sich mit Oxalylchlorid zum Derivat des 2-Alkoxyimino-imidazolidindions-(4.5) (**10**) cyclisieren<sup>3)</sup>.



Aus der Umsetzung von *N,O*-Dimethyl-hydroxylamin mit aromatischen Carbodiimiden erhielten wir 1-Methyl-1-methoxy-guanidine (**11**) und charakterisierten sie als Hydrochloride.



Dem Verband der Chemischen Industrie – Fonds der Chemie –, Frankfurt (Main), danken wir für Sachbeihilfen.

## Beschreibung der Versuche

Die Schmelzpunkte wurden im Linström-Block bestimmt und sind unkorrigiert. Die IR-Spektren wurden mit dem Perkin-Elmer Modell 700, das NMR-Spektrum mit einem Gerät HA-100 in Deuteriochloroform mit Tetramethylsilan als innerem Standard aufgenommen.

*Addition von Hydroxylaminen an Carbodiimide und Isolierung von 2-Hydroxy-1.3-diisopropyl-guanidin (1a), 2-Hydroxy-1.3-dicyclohexyl-guanidin (1b), C-[tert.-Butylaminooxy]-N<sup>1</sup>.N<sup>2</sup>-diphenyl-formamidin (7a), C-[tert.-Butylaminooxy]-N<sup>1</sup>.N<sup>2</sup>-di-*o*-tolyl-formamidin (7b), C-[tert.-Butylaminooxy]-N<sup>1</sup>.N<sup>2</sup>-dicyclohexyl-formamidin (7c), 2-Äthoxy-1.3-di-*p*-tolyl-guanidin (8), 3-Äthoxy-1.2.4.5-tetraphenyl-biguanid (9) sowie der Hydrochloride von 1-Hydroxy-1-methyl-2.3-di-*o*-tolyl-guanidin (4a), 1-Hydroxy-1-methyl-2.3-dicyclohexyl-guanidin (4b), 1-Methoxy-1-methyl-2.3-di-*p*-tolyl-guanidin (11a) und 1-Methoxy-1-methyl-2.3-di-*o*-tolyl-guanidin (11b):* Unter Ausschluß von Feuchtigkeit tropfte man zu 10 mMol des betreffenden Carbodiimids in 20 ccm absol. Dioxan 10 mMol des Hydroxylamin-Derivates in 10 ccm absol. Dioxan, ließ 3–5 Tage bei Raumtemp. stehen, filtrierte und engte i. Vak. ein. Ließ sich (bei **4a**, **b** und **11a**,

<sup>3)</sup> Derartige Verbindungen haben wir kürzlich auch durch Umsetzung von Carbodiimiden mit zunächst Oxalylchlorid und anschließend Alkoxyaminen hergestellt: G. Zinner und R. Vollrath, Chem. Ber. **103**, 766 (1970).

b) der ölige Rückstand nicht durch Anreiben mit Petroläther zur Kristallisation bringen, so wurden die Substanzen nach Ansäuern der äthanolischen Lösung mit 3 n HCl als Hydrochloride isoliert (Tab. 1).

Tab. 1. Ausbeuten, Schmelzpunkte und Analysen der dargestellten Guanidine

	Ausb. (%)	Schmp.	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analyse				IR (KBr) (cm <sup>-1</sup> )
				C	H	N	Cl	
1a	50	118–119° (Ligroin)	C <sub>7</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O (159.2)	Ber. 52.81 Gef. 52.48	10.76 10.44	26.39 26.55	3330 (NH); 3200 (OH); 1635 (C=N)	
1b	71	123–124° (Ligroin)	C <sub>13</sub> H <sub>25</sub> N <sub>3</sub> O (239.3)	Ber. 65.24 Gef. 64.86	10.53 10.17	17.56 17.36	3330 (NH); 3200 (OH); 1640 (C=N)	
4a · HCl	60	197–199° (Äthanol/Äthylacetat)	C <sub>16</sub> H <sub>20</sub> N <sub>3</sub> O]Cl (305.8)	Ber. 62.84 Gef. 62.52	6.59 6.62	13.74 13.74	11.60 11.69	1640 (C=N)
4b · HCl	70	179–180° (Äthanol/Äthylacetat)	C <sub>14</sub> H <sub>28</sub> N <sub>3</sub> O]Cl (289.8)	Ber. 58.02 Gef. 58.00	9.73 9.52	14.50 14.69	12.23 12.11	1640 (C=N)
7a	46	104 <sup>°a</sup> )	C <sub>17</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O (283.4)	Ber. 72.06 Gef. 72.38	7.47 7.44	14.83 15.09		3260, 3205 (NH); 1645 (C=N)
7b	51	101 <sup>°a</sup> )	C <sub>19</sub> H <sub>25</sub> N <sub>3</sub> O (311.4)	Ber. 73.28 Gef. 73.60	8.09 7.88	13.49 13.58		3280, 3220 (NH); 1680 (C=N)
7c	44	110 <sup>°a</sup> )	C <sub>17</sub> H <sub>33</sub> N <sub>3</sub> O (295.5)	Ber. 69.11 Gef. 69.25	11.26 11.13	14.22 14.15		3150 (NH); 1650 (C=N)
8	43	93–94° (Äthanol/Wasser)	C <sub>17</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O (283.4)	Ber. 72.06 Gef. 72.74	7.47 7.27	14.83 14.97		3280 (NH); 1645 (C=N)
9	71	188–190° (Nitromethan)	C <sub>28</sub> H <sub>27</sub> N <sub>5</sub> O (449.5)	Ber. 74.81 Gef. 74.98	6.05 5.92	15.58 15.38		3200 (NH); 1620 (C=N)
11a · HCl	44	211–212° (Äthanol/Äthylacetat)	C <sub>17</sub> H <sub>22</sub> N <sub>3</sub> O]Cl (319.8)	Ber. 63.84 Gef. 64.10	6.93 6.86	13.14 13.32	11.09 11.27	1640 (C=N)
11b · HCl	41	224° (Äthanol/Äthylacetat)	C <sub>17</sub> H <sub>22</sub> N <sub>3</sub> O]Cl (319.8)	Ber. 63.84 Gef. 63.79	6.93 6.83	13.14 13.10	11.09 11.20	1640 (C=N)

<sup>a</sup>) Aus warmem Äthanol (nicht über 50°) auf Zusatz von Wasser.

3-Cyclohexylamino-4-cyclohexyl-Δ<sup>2</sup>-1.2.4-oxadiazolinon-(5) (2): 5 mMol **1b** in 30 ccm absol. Benzol rührte man 2 Stdn. bei 75° mit 6 mMol Chlorameisensäure-methylester und 7.5 mMol Triäthylamin, saugte vom Triäthylamin-hydrochlorid ab und engte das Filtrat ein. Schmp. 133–134° (Benzol), Ausb. 75%.

IR (KBr): 3260 (NH); 1730 (C=O); 1605/cm (C=N).

C<sub>14</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (265.4) Ber. C 63.37 H 8.73 N 15.84 Gef. C 63.09 H 8.68 N 15.74

3-Cyclohexylamino-5-phenylimino-4-cyclohexyl-Δ<sup>2</sup>-1.2.4-oxadiazolin (3): 5 mMol **1b** in 25 ccm Dioxan rührte man 5 Stdn. bei 95° mit 5 mMol Phenylisocyaniddichlorid und 10 mMol Triäthylamin, saugte vom Triäthylamin-hydrochlorid ab und engte das Filtrat ein. Schmp. 192–194° (Nitromethan), Ausb. 24%.

IR (KBr): 3240 (NH); 1680/cm (C=N). — NMR (CDCl<sub>3</sub>): NH—CH, CH m τ 5.9–6.7 (3).

C<sub>20</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O (340.5) Ber. C 70.56 H 8.29 N 16.46 Gef. C 70.59 H 8.03 N 16.32

3-*o*-Tolylimino-2-methyl-4-*o*-tolyl-1.2.4-oxadiazolidinon-(5) (5a): Zu 10 mMol **4a** in 30 ccm Äthanol tropfte man unter Rühren gleichzeitig 12 mMol Chlorameisensäure-äthylester und 5 ccm 10proz. Natronlauge, rührte noch 1/2 Stde. bei Raumtemp. und dann einige Min. bei 60°, goß nach Erkalten in Eiswasser und trocknete das ausgeschiedene Rohprodukt. Durch Aufnahme mit kaltem Petroläther ließ sich **5a** vom unlöslichen *N,N'*-Di-*o*-tolyl-harnstoff abtrennen und durch Einengen des Filtrats gewinnen. Schmp. 72–73° (Äthanol/Wasser), Ausb. 55%.

IR (KBr): 1790 (C=O); 1675/cm (C=N).

C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (295.3) Ber. C 69.14 H 5.80 N 14.23 Gef. C 69.20 H 5.77 N 14.36

*3-Cyclohexylimino-2-methyl-4-cyclohexyl-1.2.4-oxadiazolidinon-(5)* (**5b**) wurde in gleicher Weise aus **4b** gewonnen. Schmp. 75–76° (Wasser/Äthanol), Ausb. 29%.

IR (KBr): 1780 (C=O); 1685/cm (C=N).

C<sub>15</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (279.4) Ber. C 64.49 H 9.02 N 15.04 Gef. C 64.58 H 8.91 N 14.89

*5-Phenylimino-3-o-tolylimino-2-methyl-4-o-tolyl-* (**6a**), *3-Cyclohexylimino-5-phenylimino-2-methyl-4-cyclohexyl-* (**6b**), *3.5-Bis-cyclohexylimino-2-methyl-4-cyclohexyl-* (**6c**) und *3-Cyclohexylimino-5-benzylimino-2-methyl-4-cyclohexyl-1.2.4-oxadiazolidin* (**6d**): Zu 10 mMol **4a** bzw. **4b** in 30 ccm Dioxan/Wasser (1:1) tropfte man unter Rühren gleichzeitig 10 ccm 10proz. Natronlauge und 10 mMol Phenyl- bzw. Cyclohexyl- bzw. Benzylisocyanidchlorid in 20 ccm Dioxan. Das Reaktionsprodukt verfestigte sich nach 1stdg. Rühren und leichtem Erwärmen und wurde abgesaugt. Durch Lösen in wenig kaltem Benzol ließ es sich von dem begleitenden Harnstoffderivat abtrennen und durch Einengen des Filtrats gewinnen. Umkristallisieren aus Äthanol/Wasser (Tab. 2).

Tab. 2. Ausbeuten, Schmelzpunkte und Analysen der dargestellten Oxadiazolidine 6

	Ausb. (%)	Schmp.	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analyse			IR (KBr) (cm <sup>-1</sup> )
				C	H	N	
<b>6a</b>	51	84–85°	C <sub>23</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> O (370.5)	Ber. 74.57 Gef. 74.18	5.98 5.80	15.13 14.96	1670 (C=N)
<b>6b</b>	68	95–96°	C <sub>21</sub> H <sub>30</sub> N <sub>4</sub> O (354.5)	Ber. 71.16 Gef. 70.69	8.53 8.44	15.81 15.68	1660 (C=N)
<b>6c</b>	53	87–88°	C <sub>21</sub> H <sub>30</sub> N <sub>4</sub> O (360.5)	Ber. 69.96 Gef. 69.95	10.06 10.04	15.54 15.79	1670 (C=N)
<b>6d</b>	73	70–71°	C <sub>22</sub> H <sub>32</sub> N <sub>4</sub> O (368.5)	Ber. 71.70 Gef. 71.56	8.75 8.32	15.20 15.20	1675 (C=N)

*2-Äthoxyimino-1.3-di-p-tolyl-imidazolidindion-(4.5)* (**10**): 5 mMol **8** wurden in 25 ccm absol. Dioxan mit 5 mMol Oxalylchlorid und 10 mMol Triäthylamin 1 Stde. bei 60° gerührt; nach Abtrennen des Triäthylamin-hydrochlorids gewann man die Substanz durch Einengen der Lösung. Schmp. 284–285° (Äthanol), Ausb. 24%.

IR (KBr): 1750 (C=O); 1650/cm (C=N).

C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (337.4) Ber. C 67.64 H 5.68 N 12.45 Gef. C 68.16 H 5.94 N 12.36

[4/72]