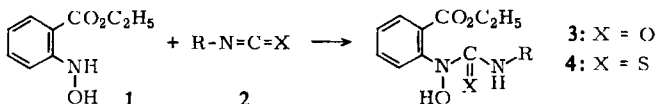


Rainer Stoffel und Hans-Joachim Bresse

Notiz zur Addition von *o*-Hydroxylamino-benzoesäure-äthylester an Isocyansäureester

Aus dem Institut für Pharmazeutische Chemie der Technischen Universität Braunschweig
(Eingegangen am 25. April 1972)

Bei der Addition von Hydroxylaminen an Isocyansäureester in äquimolaren Mengen erhält man in der Regel *N*-Hydroxy-harnstoffe^{1–3}. Setzt man *o*-Hydroxylamino-benzoesäure-äthylester (**1**)⁴ mit einem Moläquiv. Iso(thio)cyanat **2** um, gelangt man zu 1.3-disubstituierten 1-Hydroxy-(thio)harnstoffen **3** und **4**, von denen man nur wenige Vertreter in der Literatur^{5,6} findet.



Während bei der Addition von unsubstituiertem Hydroxylamin an Isocyanate in äquimolaren Verhältnissen auch Bis- und Triscarbamoylierungen des Hydroxylamins eintraten^{1,3}, war mit allen eingesetzten Isocyansäureestern lediglich eine Monoacylierung von **1** zu erreichen, in den Fällen **3u, v** sogar nur mit einem Acylierungskatalysator. Wir verwendeten hierzu 4-Dimethylamino-pyridin, als hervorragender Acylierungskatalysator beschrieben^{7,8}, unseres Wissens aber bei Acylierungsreaktionen von Hydroxylaminen mit Isocyanaten noch nicht eingesetzt. In einigen Fällen (R = Chlorsulfonyl- und Benzoyl-) konnten die 1-Hydroxy-harnstoffe nicht isoliert, sondern nur IR-spektroskopisch (3400–3300, 3200 bis 3100, 1700 und 1650/cm) erkannt werden. Hier, wie in den Fällen mit geringerer Ausbeute, entstand als Nebenprodukt das unsubstituierte 2.1-Benzisoxazolone-(3)⁹, schon in der Braunfärbung des Reaktionsansatzes angedeutet (IR: 3385, 1780 und 1710/cm).

Die Verbindungstypen **3** und **4** sind wichtige Vorstufen zur Bildung von Heterocyclen vom Typ der 2.1-Benzisoxazolone-(3) und der 1-Hydroxy-1.2.3.4-tetrahydro-chinazoline^{5,6,10}, über deren Synthese später berichtet wird¹¹.

- 1) G. Zinner und R.-O. Weber, Arch. Pharmaz. **298**, 580 (1965).
- 2) G. Zinner, R.-O. Weber und W. Ritter, Arch. Pharmaz. **298**, 869 (1965).
- 3) G. Zinner und R. Stoffel, Arch. Pharmaz. **302**, 838 (1969).
- 4) E. Bamberger und F. Pymann, Ber. dtsh. chem. Ges. **36**, 2700 (1903).
- 5) L. Capuano und W. Ebner, Chem. Ber. **102**, 1480 (1969).
- 6) L. Capuano, W. Ebner und J. Schrepfer, Chem. Ber. **103**, 82 (1970).
- 7) W. Steglich und G. Höfle, Angew. Chem. **81**, 1001 (1969); Angew. Chem. internat. Edit. **8**, 981 (1969).
- 8) W. Steglich und G. Höfle, Tetrahedron Letters [London] **54**, 4727 (1970).
- 9) E. Bamberger und F. Pymann, Ber. dtsh. chem. Ges. **42**, 2297 (1909).
- 10) G. S. Švindlerman und Ju. A. Baskakov, Chim. geterocikličeskich Soedinenij **3**, 427. (1970), Chem. Inform.-Dienst **1970**-B27-366.
- 11) R. Stoffel und H.-J. Bresse, in Vorbereitung.

Diese Arbeit wurde mit Hilfe von *Forschungsmitteln des Landes Niedersachsen* gefördert, wofür wir zu danken haben.

Weiterhin danken wir Herrn Prof. Dr. G. Zinner für die wohlwollende Unterstützung dieser Arbeit.

Beschreibung der Versuche

Schmelzpunkte, im Linström-Block bestimmt, sind unkorrigiert. IR-Spektren wurden als KBr-Preßling (1/300) oder als Film aufgenommen auf Unicam SP 200 G oder Perkin-Elmer 700. Elementaranalysen mit F. + M. Mod. 185 bzw. Erba Mod. 1102¹²⁾; Schwefelanalysen nach Schöniger-Aufschluß durch automatisch-colorimetrische Titration¹³⁾.

Tab. 1. 3-Substituierte 1-Hydroxy-1-[2-äthoxycarbonyl-phenyl]-harnstoffe 3a–v

	1-Hydroxy-1-[2-äthoxycarbonyl-phenyl]-.....-harnstoff	Methode Schmp.	Umkrist. aus % Ausb.	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analysen C	H	N
3a	3-methyl-	A 113–115 ^{b)}	Essigester ^{a)} 75	C ₁₁ H ₁₄ N ₂ O ₄ (238.2)	Ber. 55.47	5.92	11.76
					Gef. 55.27	5.88	11.54
3b	3-äthyl-	A 79–80°	a) 74	C ₁₂ H ₁₆ N ₂ O ₄ (252.3)	Ber. 57.13	6.39	11.10
					Gef. 57.38	6.32	11.12
3c	3-allyl-	A 93–95°	Chloroform 76	C ₁₃ H ₁₆ N ₂ O ₄ (264.3)	Ber. 59.08	6.10	10.60
					Gef. 59.12	6.00	10.38
3d	3-propyl-	A 106–108°	a) 75	C ₁₃ H ₁₈ N ₂ O ₄ (266.3)	Ber. 58.64	6.81	10.52
					Gef. 58.92	6.62	10.48
3e	3-butyl-	A 112–114°	a) 53	C ₁₄ H ₂₀ N ₂ O ₄ (280.3)	Ber. 59.98	7.19	9.99
					Gef. 60.20	7.29	9.99
3f	3-benzyl-	A 108–110°	a) 83	C ₁₇ H ₁₈ N ₂ O ₄ (314.3)	Ber. 64.96	5.77	8.91
					Gef. 64.93	5.66	8.94
3g	3-[tetrahydro-pyranyl-(2)]-	A 130–132°	a) 96	C ₁₅ H ₂₀ N ₂ O ₅ (308.3)	Ber. 58.44	6.54	9.08
					Gef. 58.63	6.58	9.03
3h	3-cyclohexyl-	A 117–118°	a) 57	C ₁₆ H ₂₂ N ₂ O ₄ (306.4)	Ber. 62.73	7.23	9.14
					Gef. 62.33	7.13	9.14
3j	3-[adamantyl-(1)]-	A 133–135°	Ligroin 75	C ₂₀ H ₂₆ N ₂ O ₄ (358.4)	Ber. 67.02	7.32	7.81
					Gef. 67.32	7.50	7.84
3k	3-phenyl-	A 126–128°	a) 70	C ₁₆ H ₁₆ N ₂ O ₄ (300.3)	Ber. 63.99	5.37	9.32
					Gef. 63.76	5.31	9.25
3l	3-[3-nitro-phenyl]-	A 144–146°	a) 87	C ₁₆ H ₁₅ N ₃ O ₆ (345.3)	Ber. 55.65	4.37	12.16
					Gef. 55.34	4.44	12.14
3m	3-[4-nitro-phenyl]-	A 163–165°	a) 58	C ₁₆ H ₁₅ N ₃ O ₆ (345.3)	Ber. 55.65	4.37	12.16
					Gef. 55.78	4.33	12.26
3n	3-[4-chlor-phenyl]-	A 148–150°	a) 96	C ₁₆ H ₁₅ ClN ₂ O ₄ (334.8)	Ber. 57.40	4.51	8.36
					Gef. 57.42	4.67	8.37
3o	3-[3.4-dichlor-phenyl]-	A 160–162°	a) 68	C ₁₆ H ₁₄ Cl ₂ N ₂ O ₄ (369.2)	Ber. 52.05	3.82	7.58
					Gef. 51.97	4.09	7.56
3p	3- <i>p</i> -tolyl-	A 136–138°	a) 75	C ₁₇ H ₁₈ N ₂ O ₄ (314.3)	Ber. 64.96	5.77	8.91
					Gef. 65.13	5.67	9.10
3q	3-[4-methoxy-phenyl]-	A 133–135°	a) 91	C ₁₇ H ₁₈ N ₂ O ₅ (330.3)	Ber. 61.81	5.49	8.48
					Gef. 62.29	5.43	8.64
3r	3-benzolsulfonyl-	B 89–91°	a) 33	C ₁₈ H ₁₆ N ₂ O ₆ S (364.4)	Ber. 52.74	4.42	7.68
					Gef. 53.26	4.45	7.70
3s	3- <i>p</i> -tolylsulfonyl-	B 86–88°	c) 58	C ₁₇ H ₁₈ N ₂ O ₆ S (378.4)	Ber. 53.96	4.79	7.40 ^{d)}
					Gef. 53.87	4.89	7.36
3t	3-chloracetyl-	A 114–116°	Äthanol 23	C ₁₂ H ₁₃ ClN ₂ O ₅ (300.7)	Ber. 47.93	4.35	9.31
					Gef. 48.57	4.31	9.43
3u	3-methoxycarbonyl-	C 121–123°	Benzol 42	C ₁₂ H ₁₄ N ₂ O ₆ (282.2)	Ber. 51.06	4.99	9.92
					Gef. 51.26	5.16	9.81
3v	3-äthoxycarbonyl-	C 116–118°	Benzol 59	C ₁₃ H ₁₆ N ₂ O ₆ (296.3)	Ber. 52.70	5.44	9.45
					Gef. 53.09	5.69	9.62

a) Essigester. b) Lit.⁵⁾: 106°. c) Konnte nicht umkristallisiert werden. d) S: Ber. 8.47, Gef. 8.34%.

¹²⁾ R. Stoffel, Mikrochim. Acta [Wien] 1972, 242.

¹³⁾ R. Stoffel, Z. analyt. Chem. 251, 303 (1970).

Methode A: Zu 1.81 g (10 mMol) *o*-Hydroxylamino-benzoesäure-äthylester (1) in 20 ccm absol. Benzol werden bei Raumtemp. 10 mMol des betreffenden Isocyanats in 20 ccm absol. Benzol getropft. Man rührt 30 Min. bei Raumtemp. und 30 Min. bei 40° nach. Die Reaktionsprodukte fallen zum Teil aus, zum Teil bleiben sie in Lösung. Übliches Aufarbeiten und Umkristallisieren ergibt Kristalle oder Nadeln, die sich in Lösung mit Eisen(III)-chlorid-Lösung blau färben.

Methode B: Jeweils 40 ccm absol. Benzol. Nachgerührt wird nicht bei 40°, sondern im Eisbad bis zur Kristallisation.

Methode C: Zusätzlich gibt man zum Reaktionsansatz eine Spatelspitze 4-Dimethylamino-pyridin und läßt die Reaktionslösung zur Entfärbung neutrales Aluminiumoxid passieren.

Methode D: Zu 10 mMol 1 in 5 ccm absol. Methanol werden bei 0° 10 mMol Senföl in 10 ccm absol. Methanol getropft. 30 Min. wird bei Raumtemperatur nachgerührt. Die meist ölig anfallenden Produkte werden auf Anreiben mit Petroläther fest.

Tab. 2. 3-Substituierte 1-Hydroxy-1-[2-äthoxycarbonyl-phenyl]-thioharnstoffe 4a—j

	1-Hydroxy-1-[2-äthoxycarbonyl-phenyl]-.....-thioharnstoff	Methode Schmp.	Umkrist. aus % Ausb.	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analysen			
					C	H	N	S
4a	3-methyl-	D 109—110° ^{b)}	a) 67	C ₁₁ H ₁₄ N ₂ O ₃ S (254.3)	Ber. 51.95 Gef. 51.83	5.54 5.48	11.01 10.87	12.60 12.50
4b	3-äthyl-	D 117—119°	63	C ₁₂ H ₁₆ N ₂ O ₃ S (268.3)	Ber. 53.71 Gef. 53.97	6.01 5.99	10.44 10.39	11.95 12.24
4c	3-allyl-	D 89—90°	75	C ₁₃ H ₁₆ N ₂ O ₃ S (280.3)	Ber. 55.70 Gef. 55.89	5.75 5.72	9.99 10.05	11.43 11.61
4d	3-propyl-	D 115—116°	60	C ₁₃ H ₁₈ N ₂ O ₃ S (282.3)	Ber. 55.30 Gef. 54.91	6.42 6.56	9.92 9.91	11.35 11.52
4e	3-butyl-	D 89—91°	61	C ₁₄ H ₂₀ N ₂ O ₃ S (296.4)	Ber. 56.74 Gef. 56.59	6.80 6.54	9.45 9.58	10.81 10.68
4f	3-cyclohexyl-	D 111—112°	46	C ₁₆ H ₂₂ N ₂ O ₃ S (322.4)	Ber. 59.60 Gef. 58.97	6.87 6.59	8.68 8.76	9.94 9.52
4g	3-benzyl-	D 86—88°	30	C ₁₇ H ₁₈ N ₂ O ₃ S (330.4)	Ber. 61.80 Gef. 61.47	5.49 5.39	8.47 8.43	9.70 9.37
4h	3-phenyl-	D 95—96° ^{c)}	70	C ₁₆ H ₁₆ N ₂ O ₃ S (316.4)	Ber. 60.74 Gef. 59.92	5.09 4.83	8.85 8.67	10.13 10.40
4j	3-äthoxycarbonyl-	D d)	43	C ₁₃ H ₁₆ N ₂ O ₅ S (312.3)	Ber. 49.99 Gef. 50.05	5.16 5.34	8.96 8.70	10.26 10.50

a) Alle Verbindungen wurden aus Essigester umkristallisiert.

b) Lit. θ : 113°.

c) Lit. θ : 101°.

d) Inverses Arbeiten, Öl nicht destillierbar, kann durch Lösen in 50 ccm Äthanol und nachfolgende Passage über neutrales Aluminiumoxid gereinigt werden, n_D^{20} 1.5484.