

Notizen

Direkte *O*-Acylierung von Hydroxylamin und *N*-monosubstituierten Hydroxylaminen mit 1-Benzoylimidazol

Detlef Geffken*)

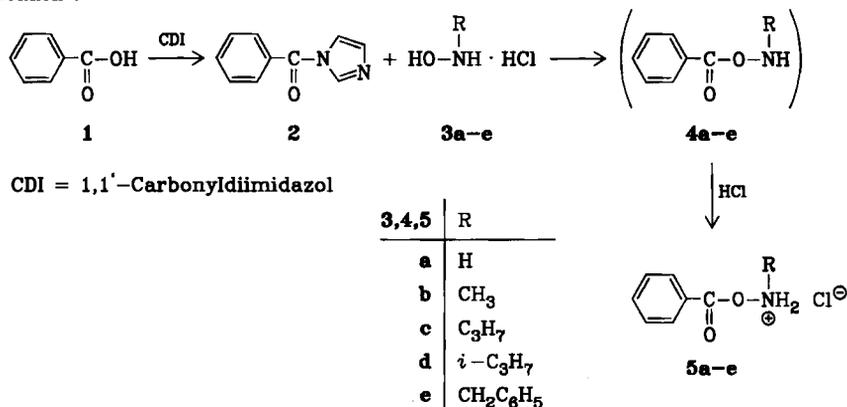
Institut für Pharmazeutische Chemie der Technischen Universität Braunschweig,
Beethovenstraße 55, D-3300 Braunschweig

Eingegangen am 18. Juni 1985

Direct *O*-Acylation of Hydroxylamine and *N*-Monosubstituted Hydroxylamines by 1-Benzoylimidazole

Under suitable conditions 1-benzoylimidazole (2) reacts with hydroxylamines 3 to give *O*-benzoylhydroxylamines 4, which are isolated as their hydrochlorides 5 in 55–83% yields.

Die Acylierung des Hydroxylamins und seiner *N*-monoalkylierten Abkömmlinge erfolgt im allgemeinen im ersten Schritt am N-Atom unter Ausbildung der korrespondierenden Hydroxamsäure¹⁾. Direkte *O*-Acylierungen stellen bislang Ausnahmefälle dar, als deren Ursache einerseits elektronische und andererseits sterische Effekte diskutiert werden²⁾. Zur Herstellung *N*-unsubstituierter *O*-Acyhydroxylamine bedient man sich deshalb geeigneter Schutzfunktionen: bei der *Zinner-Reaktion*^{2,3)} erhält man die Zielverbindungen durch schonende Hydrolyse von *O*-Acyhydroximsäureestern und bei der *Carpino-Reaktion*^{2,4)} durch Hydrogenchloridolyse von *N*-(Acyloxy)carbamidsäure-*tert*-butylestern. Die Boc-Schutzgruppe ermöglicht auch einen Zugang zu *N*-monosubstituierten *O*-Acyhydroxylaminen⁵⁾, die darüber hinaus durch Umsetzung prim. Amine mit Diacylperoxiden erschlossen werden können⁶⁾.



*) Neue Anschrift: Pharmazeutisches Institut der Universität Bonn, An der Immenburg 4, D-5300 Bonn.

Im Rahmen unserer Studien zur Reaktion von 2-Hydroxycarbonsäuren, 1,1'-Carbonyldiimidazol und Hydroxylaminen hatten wir wiederholt die Bildung von *O*-Acyhydroxylaminen beobachten können⁷⁾. Deshalb interessierten wir uns für die Frage, ob möglicherweise bei geeigneter Reaktionsführung über die Hydroxylaminolyse des *in situ* bereiteten 1-Benzoylimidazols (**2**) auf einfache Weise die *O*-Benzoylhydroxylamine **4** erhältlich wären, obschon *Staab* und *Mitarbb.*⁸⁾ schon vor längerer Zeit aus der Umsetzung von **2** mit Hydroxylammoniumchlorid — allerdings bei anderen Reaktionsbedingungen — in guter Ausbeute (80%) Benzhydroxamsäure isoliert hatten.

Ließ man zunächst äquimolare Mengen Benzoesäure (**1**) mit 1,1'-Carbonyldiimidazol (CDI) in wasserfreiem Dichlormethan zu **2** reagieren und versetzte anschließend unter gutem Rühren mit dem betreffenden Hydroxylammoniumchlorid **3** im Überschuß, so zeigte das IR-Spektrum der Reaktionslösung schon nach wenigen Minuten die für die C=O-Bande des Carbonsäure-aminoesters **4** typische⁹⁾ Bande bei 1730 cm^{-1} . Da nach 20 min infrarotspektroskopisch keine Zunahme der Bandenintensität mehr zu beobachten war, wurden die Reaktionsgemische mittels eisgekühlter, *N* HCl von Imidazol und überschüssigem Hydroxylamin befreit. Sodann wurde in die getrocknete organische Phase, nach Zusatz von Ether, Hydrogenchlorid eingeleitet. Dabei fielen tatsächlich die literaturbekanntes *O*-Acyhydroxylammoniumchloride **5a–e** in bemerkenswerten Ausbeuten von 55–83% als kristallisierte und analysenreine Verbindungen an, deren Schmelzpunkte (Ausnahme **5b**) und IR-Spektren mit den Literaturangaben übereinstimmen. Die Reproduzierbarkeit dieser Ergebnisse setzt voraus, daß das Imidazol nach Ablauf von 20 min entfernt wird; wird die Aufarbeitung der Reaktionsansätze verzögert, so vermindert sich die Ausbeute an gewünschtem Produkt **5**, weil in dem ursprünglichen Reaktionsmedium allmähliche Umlagerung von **4** zur Hydroxamsäure erfolgt, ein Phänomen, welches von *Jencks*⁹⁾ am Beispiel von **4a** beschrieben wurde. Es ist aber erwähnenswert, daß aus der vom Imidazol befreiten Lösung von **4b** auch nach mehrtägigem Stehenlassen bei Raumtemperatur das Hydrochlorid **5b** in unveränderter Ausbeute von 75% gewonnen werden konnte.

Inwieweit diese einfache und schnell durchführbare Reaktion auch zur Herstellung von Acyloxyaminen mit aliphatischen Säureresten geeignet ist, wird Gegenstand weiterführender Untersuchungen sein.

Experimenteller Teil

IR: Pye Unicam SP 3–200, KBr. — Schmelzpunkte: Mettler FP 61. Für alle nachfolgend beschriebenen Verbindungen wurden zutreffende Elementaranalysen erhalten.

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Herstellung der O-Benzoylhydroxylammoniumchloride 5a–e: 20 mmol Benzoesäure (**1**) werden in 30 ml wasserfreiem Dichlormethan unter Rühren mit 20 mmol 1,1'-Carbonyldiimidazol zur Reaktion gebracht. Nach Beendigung der Gasentwicklung versetzt man mit 25 mmol des Hydroxylammoniumchlorids **3** und rührt 20 min kräftig bei Raumtemp. Anschließend fügt man 100 ml Dichlormethan hinzu, extrahiert zunächst mit 20 ml eisgekühlter *N* HCl und danach mit 20 ml gesätt. Natriumhydrogencarbonatlösung. Die organische Phase wird über MgSO_4 getrocknet, auf die Hälfte i. Vak. eingedampft und mit 75 ml absol. Ether versetzt; anschließend leitet man 10 min getrocknetes Hydrogenchlorid ein. Die ausgefallenen Salze werden schließlich auf einer Fritte gesammelt und mehrmals mit kaltem Ether gewaschen.

a) *O*-Benzoylhydroxylammoniumchlorid (**5a**): Ausb. 55%. Schmp. 115°C (Zers.) (Lit.³⁾ 116°C). — IR: 1760 cm^{-1} (C=O).

b) *O*-Benzoyl-*N*-methylhydroxylammoniumchlorid (**5b**): Ausb. 75%. Schmp. 135°C (Zers.) (Lit.^{5a}) 123–124°C). – IR: 1760 cm⁻¹ (C=O).

c) *O*-Benzoyl-*N*-propylhydroxylammoniumchlorid (**5c**): Ausb. 83%. Schmp. 129°C (Zers.) (Lit.¹⁰) 129°C). – IR: 1760 cm⁻¹ (C=O).

d) *O*-Benzoyl-*N*-isopropylhydroxylammoniumchlorid (**5d**): Ausb. 79%. Schmp. 131°C (Zers.) (Lit.¹⁰) 132°C). – IR: 1760 cm⁻¹ (C=O).

e) *O*-Benzoyl-*N*-benzylhydroxylammoniumchlorid (**5e**): Ausb. 83%. Schmp. 145°C (Zers.) (Lit.¹¹) 145°C). – IR: 1765 cm⁻¹ (C=O).

-
- ¹⁾ B. Zeeh und H. Metzger in Methoden der organischen Chemie (Houben-Weyl-Müller), 4. Aufl., Bd. 10/1, S. 1091, Thieme, Stuttgart 1971.
- ²⁾ H. Pielartzik, B. Irmisch-Pielartzik und T. Eicher in Methoden der organischen Chemie (Houben-Weyl-Müller), 4. Aufl., Bd. E 5, S. 773, Thieme, Stuttgart 1985.
- ³⁾ G. Zinner, Arch. Pharm. (Weinheim) **293**, 657 (1960).
- ⁴⁾ L. A. Carpino, C. A. Giza und B. A. Carpino, J. Am. Chem. Soc. **81**, 955 (1959).
- ⁵⁾ ^{5a)} G. Zinner und M. Hitze, Arch. Pharm. (Weinheim) **302**, 916 (1969). – ^{5b)} H. O. House und F. A. Rickney jr., J. Org. Chem. **34**, 1430 (1969).
- ⁶⁾ M. Psiorz und G. Zinner, Synthesis **1984**, 217, und dort zitierte Literatur.
- ⁷⁾ D. Geffken, Arch. Pharm. (Weinheim) **313**, 377 (1980); G. Schwarz, Dissertation, Techn. Univ. Braunschweig, in Vorbereitung; D. Geffken, Habilitationsschrift, Techn. Univ. Braunschweig 1982.
- ⁸⁾ H. A. Staab, M. Lükking und F. H. Dürr, Chem. Ber. **95**, 1275 (1963).
- ⁹⁾ W. P. Jencks, J. Am. Chem. Soc. **80**, 4581, 4585 (1958).
- ¹⁰⁾ G. Zinner, Arch. Pharm. (Weinheim) **296**, 57 (1963).
- ¹¹⁾ O. Exner und B. Kakac, Collect. Czech. Chem. Commun. **25**, 2530 (1960).

[137/85]