

99. Untersuchungen der Reaktionsprodukte von Isocyanaten mit Hydroxylamin

von Alfred Becker und Werner Heizler

Ciba-Geigy AG, CH-4002 Basel

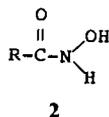
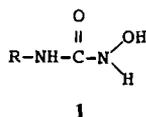
(7. VII. 82)

Investigations of the Products of Isocyanates with Hydroxylamine

Summary

The reactions of isocyanates with hydroxylamine give rise to several compounds according to the different conditions involved when starting with the primary reaction products, the hydroxy-ureas. The pure compounds have been isolated. An interesting reaction of *N*-phenyl-*N'*-phenylcarbamoyloxyurea with sodium hydroxide has been observed. This compound is converted to 3-hydroxy-1,5-diphenylbiuret under conditions described.

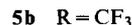
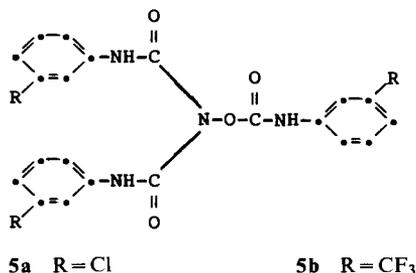
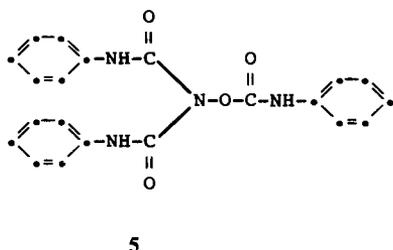
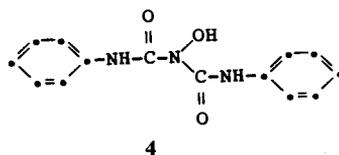
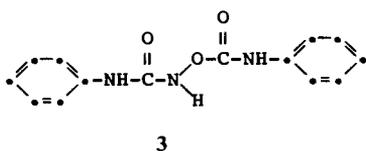
Isocyanate als reaktionsfähige Verbindungen setzen sich leicht mit Aminen und Hydroxylverbindungen um. Von besonderem Interesse erscheint das Verhalten von Hydroxylamin, dessen Aminogruppe leicht mit Isocyanaten unter Bildung von *N*-Hydroxyharnstoffen (1) reagiert. Ein Vergleich zum Umsatz von Hydroxylamin mit Acylhalogeniden liegt nahe [1]: In diesem Falle entstehen Hydroxamsäuren (2). Es ist bemerkenswert, dass Hydroxylamin sowohl mit Isocyanaten wie auch mit Acylhalogeniden bevorzugt mit nur einem Proton reagiert.



R = Aryl, Alkyl

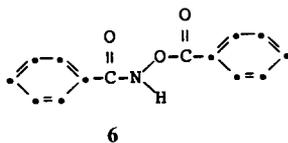
Da *N*-Hydroxyharnstoffe wie Hydroxylamin die NHOH-Gruppierung enthalten, ergibt die weitere Umsetzung mit Isocyanaten ein besonders interessantes Problem. Die vorliegende Untersuchung betrifft die Reaktion mit Phenylisocyanat; bei Einwirkung von überschüssigem Phenylisocyanat auf 1 können die Verbindungen 3, 4 und 5 entstehen. Bei der Umsetzung von 1 (R = C₆H₅) mit Phenylisocyanat entsteht allein *N*-Phenyl-*N'*-phenylcarbamoyloxyharnstoff (3), wobei die gezielte Herstellung auf der Verwendung von Essigsäureäthylester als Lösungsmittel beruht. Es ist in diesem Falle ein interessanter, typischer Lösungsmittelleffekt zu beobachten: In Aceton, Äthylmethylketon, Dioxan und

Dimethylformamid bilden sich gleichzeitig, neben 3, auch die Verbindungen 4 und 5; in Essigester entsteht allein die Verbindung 3.



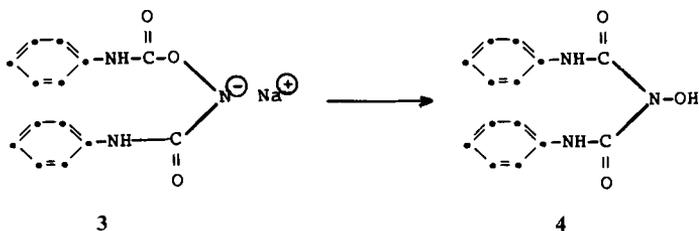
Die Herstellung von 1,5-Diphenyl-3-(*N*-phenylcarbamoyloxy)biuret (5) wird erreicht, wenn entweder beide H-Atome der NHOH-Gruppe in 1 oder diejenigen der Intermediärprodukte 3 und 4 mit Phenylisocyanat zur Reaktion gebracht werden.

Bei der Untersuchung der Eigenschaften des *N*-Phenyl-*N'*-phenylcarbamoyloxyharnstoffs (3) haben sich interessante Zusammenhänge zwischen dieser Verbindung und 1,5-Diphenyl-3-hydroxybiuret (4) ergeben. Verbindung 3 ist eine Säure und kann demnach mit 1 N NaOH titriert werden. Dies wird auch durch einen strukturellen Vergleich von 3 mit der Verbindung 6 deutlich.

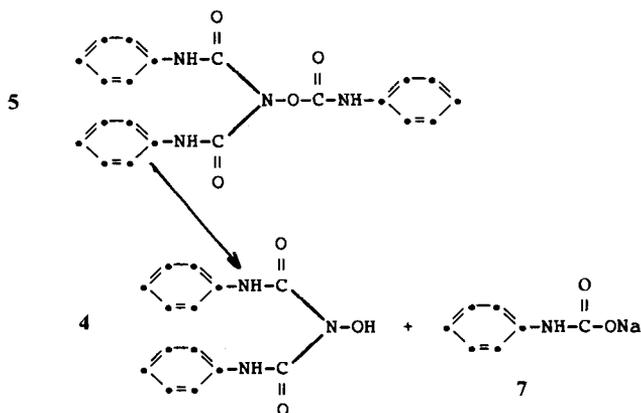


Die Verbindungen 3 und 4 sind bekannt, neu ist aber die einfache Methode zu deren Synthese. Wir haben gefunden, dass bei der Titration von 3 mit 1 N Alkali-hydroxiden eine Reaktion eintritt, die zu einer katalytisch ausgelösten Umlagerung unter Bildung von 3-Hydroxy-1,5-diphenylbiuret (4) führt.

Dementsprechend erfolgt die Herstellung von 4 durch Einwirkung einer wässrigen NaOH-Lösung im Überschuss bei Raumtemperatur auf *N*-Phenyl-*N'*-phenylcarbamoyloxyharnstoff (3), gelöst in Aceton. IR.- und NMR.-Spektren bestätigen die vorgeschlagene Struktur des Produktes (vgl. Seite 1015).



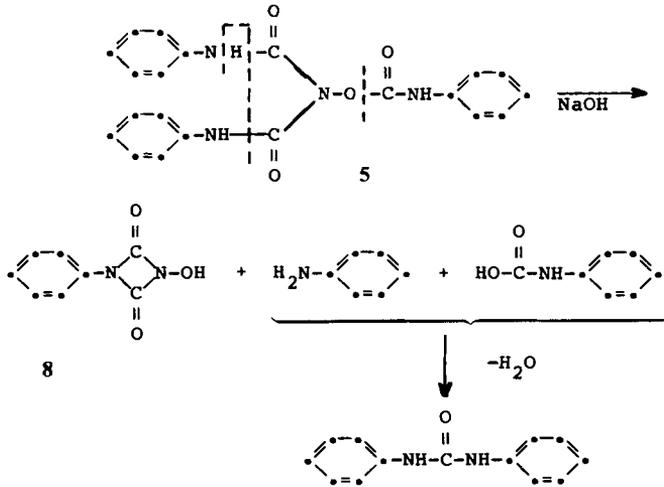
Das aussergewöhnliche Verhalten von *N*-Phenyl-*N'*-phenylcarbamoyloxyharnstoff (**3**) bei der Titration mit Alkalihydroxid lässt auch für die alkalische Hydrolyse von 1,5-Diphenyl-3-phenylcarbamoyloxybiuret (**5**) neuartige Ergebnisse erwarten. Je nach pH-Bedingungen treten zwei verschiedene Reaktionsabläufe ein. Eine rasche Zugabe von wässriger NaOH-Lösung (10% Überschuss) zur Verbindung **5** bewirkt die Bildung von 3-Hydroxy-1,5-diphenylbiuret (**4**) und von Natrium-*N*-phenylcarbaminsäure (**7**).



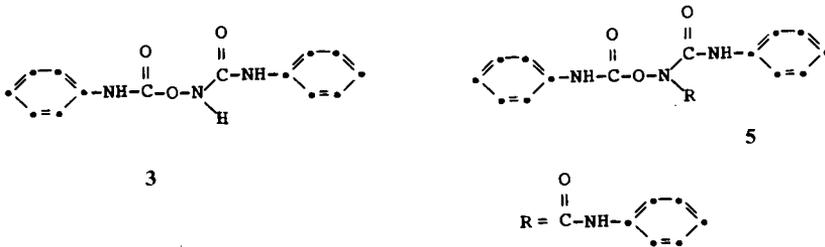
Bei langsamer Zugabe äquivalenter Natriumhydroxidmengen, bis zu $\text{pH} < 9$, entsteht vorzugsweise das cyclische Harnstoffderivat 1-Hydroxy-3-phenyluretidin-2,4-dion (**8**), wobei symm. Diphenylharnstoff abgespalten wird. Der letztere bildet sich aus primär auftretendem Anilin und Phenylcarbaminsäure. Die 1-Aryl-3-hydroxyuretidin-2,4-dion-Verbindungen bzw. deren 3-*O*-Methylderivate **8**, **9**, **10**, **12** und **13** sind neu.

Uretonimine (= 4-Iminouretidin-2,4-dione) können generell aus symmetrischen Carbodiimiden durch Reaktion mit Isocyanaten entstehen [2].

In unserem Falle beruht die Gewinnung des 1-Hydroxy-3-phenyluretidin-2,4-dions (**8**) auf dem intermediär gebildeten 3-Hydroxy-1,5-diphenylbiuret (**4**); diese letztere Verbindung entsteht einerseits aus **3** durch die beschriebene Umlagerung, andererseits aus **5** durch Hydrolyse. Ein Vergleich der Strukturformeln von **3** und **5** macht das deutlich, dass durch Einwirkung von wässriger NaOH-Lösung das gleiche Produkt entsteht, nämlich 3-Hydroxy-1,5-diphenylbiuret.



Der direkten Synthese von 4 stellen sich Hindernisse entgegen. Wie schon erwähnt, reagiert nur ein NH-Proton des Hydroxylamins mit Isocyanaten. Demzufolge wird beim *N*-Hydroxy-*N'*-phenylharnstoff (1) die Bildung des an der N-OH-Gruppe substituierten Derivates bevorzugt; als Beweis dafür dient u. a. die leicht ablaufende Synthese von 3 in Essigester. Wie Versuche zeigen, ist die Instabilität von 4 auf das Proton der N-OH-Gruppe zurückzuführen. Durch Alkylierung werden stabile Derivate erhalten.



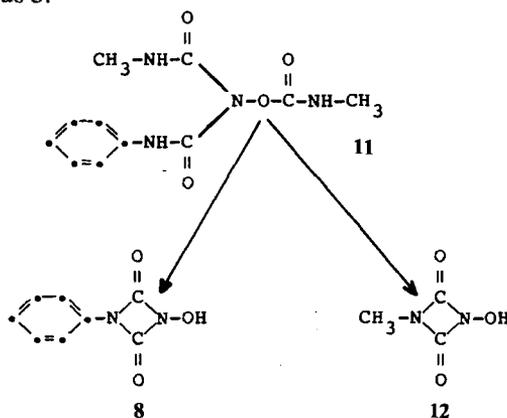
Die Umlagerung von Verbindung 3 durch Alkalihydroxid erklärt sich durch die Tendenz zur Bildung der stabilen Harnstoffgruppierung, die aber nur dann eintreten kann, wenn Verbindung 3 als Na-Salz vorliegt.

Das Methoxyderivat von 4 kann leicht auch durch Einwirkung von 2 mol Isocyanat auf 1 mol *O*-Methyl-hydroxylamin erhalten werden.



Durch Methylierung von **8** mit Diazomethan entsteht 1-Methoxy-3-phenyl-uretidin-2,4-dion (**9**).

Die gezielte Herstellung der Uretidindione erfolgt zweckmässig aus den 1,5-Diaryl-3-arylcarmoyloxybiuret-Derivaten oder den entsprechenden Alkylverbindungen. So entsteht z. B. 1-(3-Chlorphenyl)-3-hydroxyuretidin-2,4-dion (**10**) aus dem entsprechenden 1,5-Bis(3-chlorphenyl)biuret-Derivat nach dem Verfahren zur Herstellung von **8** aus **5**.



Je nach Art der Substituenten im 1,5-Diaryl-3-arylcarmoyloxybiuret-Derivat können unterschiedliche Uretidindione entstehen. Bei der Hydrolyse des gemischten Derivates **11** sind die Verbindungen **8** und **12** zu erwarten. Vorzugsweise entsteht unter den beschriebenen Bedingungen (analog dem Verfahren zur Herstellung von **8** oder **10**) das 1-Hydroxy-3-methyluretidin-2,4-dion (**12**). Offenbar ist die Abspaltung von aromatischem Amin gegenüber Methylamin bevorzugt. Die Verbindung **8** wird daneben nur in geringer Menge gebildet.

Die vorliegende Arbeit zeigt neue Wege für die Synthese und wird systematisch weiter verfolgt.

Experimenteller Teil

Herstellung von N-Hydroxy-N'-phenylharnstoff (1). Zu einer in Eiswasser gekühlten Suspension von 40 g $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$ in 600 ml CH_2Cl_2 werden zunächst 55 ml 10N NaOH und dann (innerhalb 20 Min.) unter weiterem Rühren und Kühlen 60 g Phenylisocyanatäureester getropft. Die Temperatur steigt auf ca. 20° an. Nach weiteren 10 Min. wird die Mischung mit 100 ml Wasser versetzt und gut durchgerührt. Der entstandene Niederschlag wird abgenutscht und einmal mit 100 ml CH_2Cl_2 und dann einmal mit 100 ml Wasser gewaschen und im Trockenschrank in Gegenwart von CaCl_2 bei 50–60° getrocknet. Die Ausbeute an trockenem DC.-reinem Präparat beträgt 78 g (94%), Smp. 144–145° (Zers.).

$\text{C}_7\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_2$ (152,15) Ber. C 55,26 H 5,30 N 18,41% Gef. C 55,38 H 5,32 N 18,34%

Herstellung von N-Phenyl-N'-phenylcarmoyloxyharnstoff (3). In 250 ml Essigester werden 20 g **1** unter Rühren suspendiert. Nach Zusatz von 0,2 g Triäthylendiamin¹⁾ erfolgt innerhalb 20 Min.

¹⁾ Triäthylendiamin = 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan.

Zutropfen einer Lösung von 14,5 g Phenylisocyan säureester in 20 ml Essigester. Bei exothermer Reaktion (Temperaturanstieg auf 30°), bildet sich das Harnstoffderivat **3**. Röhren während weiterer 20 Min., filtrieren der leicht trüben Lösung durch ein Papierfilter und eindampfen i.RV. bei 60°. Der ölige Rückstand kristallisiert beim Umröhren mit einem Glasstab. Das Präparat wird mit 250 ml Benzol aufgeröhrt und nach Abnutschen der Suspension mit 200 ml Petroläther nachgewaschen. Das Produkt wird bei 50° i.V. getrocknet. Es resultierten 25,5 g (71%) **3**, 167–168° (Essigester).

$C_{14}H_{13}N_3O_3$ (271,27) Ber. C 62,0 H 4,82 N 15,49% Gef. C 61,60 H 4,96 N 15,30%

IR., ¹H-NMR. und MS. bestätigen die vorgeschlagene Struktur.

Herstellung von 3-Hydroxy-1,5-diphenylbiuret (4). Zu einer Lösung von 10 g **3** in 100 ml Aceton werden unter Röhren bei RT. 37 ml 1N NaOH gegeben. Nach 1 Std. wird Wasser zugesetzt. Nach weiteren 5 Min. Röhren erfolgt einstellen der Mischung mit 1N HCl auf pH 6,0. Das gebildete kristalline Produkt wird abgenutscht und 2mal mit 20 ml Wasser von 10° gewaschen. Nach Trocknung über CaCl₂ im Trockenschrank resultieren 8 g eines leicht gelblich gefärbten Präparates, Smp. 145–147° (Zers.) (Methanol). Aufgrund der Elementaranalyse liegt eine Mischung von freier Säure mit der Natrium-Verbindung 1:1 vor.

$C_{14}H_{13}N_3O_3$	} 1:1	Ber. C 59,47	H 4,46	N 14,86	Na 4,24%
$C_{14}H_{12}N_3O_2Na$		Gef. „ 59,46	„ 4,57	„ 14,80	„ 3,93%

IR.- und ¹H-NMR.-Spektren bestätigen die vorgeschlagene Struktur.

Herstellung von 1,5-Diphenyl-3-phenylcarbamoyloxybiuret (5). Durch Röhren von 13,5 g **3** mit 250 ml CH₂Cl₂ wird eine Suspension hergestellt. Nach Zusatz von 0,2 g Triäthylendiamin¹) wird aus einem Tropftrichter innerhalb 10 Min. eine Lösung von 5,5 g Phenylisocyan säureester in 20 ml CH₂Cl₂ zutropft. Bei weiterem Röhren resultiert nach 30 Min. eine leicht trübe Lösung, die durch ein Papierfilter filtriert wird, bis ein klares Filtrat entsteht. Das Lösungsmittel wird abdestilliert und der Rückstand mit 50 ml Hexan verröhrt. Nach Abnutschen der entstandenen Suspension wird mit 50 ml Hexan nachgewaschen, das weisse kristalline Produkt bei 60° über CaCl₂ getrocknet und aus Benzol umkristallisiert. Es resultieren 18,2 g (94%) **5**, Smp. 159–161°.

$C_{21}H_{18}N_4O_4$ (390,40) Ber. C 64,61 H 4,65 N 14,35% Gef. C 64,51 H 4,85 N 14,18%

Struktur durch ¹H-NMR. bestätigt.

Herstellung von 1,5-Bis(3-chlorphenyl)-3-(3-chlorphenylcarbamoyloxy)biuret (5a). Zunächst wird *N*-(3-Chlorphenyl)-*N'*-hydroxyharnstoff hergestellt analog dem Verfahren zur Gewinnung von **1**. Dementsprechend werden zu einer in Eiswasser gekühlten Suspension von 40 g NH₂OH · HCl in 600 ml CH₂Cl₂ zunächst 55 ml 10N NaOH und dann (innerhalb 20 Min.) unter weiterem Röhren und Kühlen 75 g 3-Chlorphenylisocyan säureester getropft. Die Temp. steigt auf ca. 20° an. Nach weiteren 10 Min. werden unter gutem Durchröhren 100 ml Wasser zugegeben. Der entstandene Niederschlag wird abgenutscht, zuerst einmal mit 100 ml CH₂Cl₂, dann einmal mit 100 ml Wasser gewaschen und darauf im Trockenschrank über CaCl₂ bei 50–60° getrocknet. Erhalten 85 g (90%), Smp. 130–131°. Zu einer Suspension von 9,4 g des obigen Präparates in 150 ml CH₂Cl₂ werden zunächst 0,1 g Triäthylendiamin¹) und dann unter Röhren 16,0 g 3-Chlorphenylisocyan säureester innert 20 Min. getropft. In exothermer Reaktion fällt das 1,5-Bis(3-chlorphenyl)-3-(3-chlorphenylcarbamoyloxy)biuret (**5a**) nach einigen Min. aus. Erhitzen während 5 Min. unter Rückfluss, Abkühlen auf 20°, Abnutschen des Kristallisates, Waschen mit 50 ml CH₂Cl₂ und Trocknen i.V. bei 50° ergaben 22,7 g (92%) **5a**, Smp. 156–157°.

Herstellung von 1,5-Bis(3-trifluormethylphenyl)-3-(3-trifluormethylphenylcarbamoyloxy)biuret (5b). Eine Lösung von 23 g NH₂OH · HCl in 25 ml Wasser wird mit 10N NaOH auf pH 6,5–7 eingestellt, dann wurden 100 ml Benzol zugegeben und darauf innerhalb 20 Min. unter Röhren 37,5 g Trifluormethylphenylisocyan säureester zutropft. Die Temp. soll 30° nicht übersteigen. Es bildet sich der kristalline *N*-(3-Trifluormethylphenyl)-*N'*-hydroxyharnstoff. Nach weiterem Röhren während 20 Min. wird das Produkt abgenutscht und mit je 50 ml Benzol und Wasser ausgewaschen. Nach Trocknung über CaCl₂ i.V. bei 60° resultieren 43 g eines weissen Kristallisates, Smp. 119–122°. In einem Rundkolben werden 22 g des so hergestellten Produktes in 200 ml CH₂Cl₂ suspendiert und nach Zugabe von 0,2 g Triäthylendiamin¹) innert 20 Min. unter Röhren 40 g 3-Trifluormethylphenylisocyan säureester zutropft. Unter Anstieg der Temp. auf 30° entsteht eine klare Lösung, woraus das gebildete **5b** aus-

kristallisiert. Nach Zusatz von 200 ml Hexan unter Rühren wird der Niederschlag abfiltriert, mit 50 ml Hexan gewaschen und über CaCl_2 bei 60° i.V. getrocknet: 30 g weisse Kristalle, Smp. $133\text{--}136^\circ$.

Herstellung von 1-Hydroxy-3-phenyluretidin-2,4-dion (8). Zu einer Suspension von 123,5 g feingepulvertem 1,5-Diphenyl-3-(*N*-phenylcarbamoyloxy)biuret (5) in 750 ml Aceton werden bei 25° innerhalb 90 Min. 260 ml 1N NaOH unter Rühren getropft. Nach weiteren 15 Min. werden 500 ml Wasser zugefügt, wobei *N,N'*-Diphenylharnstoff ausfällt. Die kristalline Verbindung wird abgenutscht und mit 50 ml Wasser gewaschen. Durch Einengen des wässrigen Filtrates auf 500 ml ergeben sich noch kleine Mengen des Harnstoffderivates. Nach erneutem Abnutschen wird das klare Filtrat in Eiswasser gekühlt und unter Rühren langsam mit 140 ml 2N HCl versetzt. Hierbei kristallisiert das gebildete Uretidindion aus. Das Präparat wird abgenutscht, mit Wasser neutral gewaschen und i.V. über CaCl_2 getrocknet: 73 g (60%), Smp. $128\text{--}131^\circ$ (Rohprodukt). Durch Methylierung mit Diazomethan bildet sich quantitativ 1-Methoxy-3-phenyl-uretidin-2,4-dion (9), Smp. $95\text{--}96^\circ$ (Äther).

$\text{C}_9\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_3$	Ber. C 56,25	H 4,20	N 14,58	O 24,98%
(192,17)	Gef. „ 56,54	„ 4,18	„ 14,74	„ 25,01%

MS. passt auf die vorgeschlagene Struktur.

Herstellung von 1-(3-Chlorphenyl)-3-hydroxyuretidin-2,4-dion (10). Analog derjenigen von 8. Zu einer Suspension von 24,7 g 1,5-Bis(3-chlorphenyl)-3-(chlorphenylcarbamoyloxy)biuret (5a) in 150 ml Aceton werden aus einem Tropftrichter bei 25° innerhalb 20 Min. 52,0 ml 1N NaOH unter Rühren getropft. Nach weiteren 15 Min. werden 100 ml Wasser zugefügt, wobei *N,N'*-Bis(3-chlorphenyl)harnstoff ausfällt. Im RV. bei ca. 50° und reduziertem Druck wird das Aceton weitgehend entfernt. Die kristalline Verbindung wird abgenutscht und mit Wasser gewaschen. Das klare Filtrat wird in Eiswasser gekühlt und unter Rühren mit 2N HCl versetzt. Das auskristallisierte Produkt wird abgenutscht, mit Wasser neutral gewaschen und getrocknet: 5,6 g Rohprodukt (53%), Smp. $147\text{--}149^\circ$, Smp. $151,0\text{--}151,5^\circ$ (nach zweifacher Umkristallisation aus Äther).

$\text{C}_8\text{H}_5\text{ClN}_2\text{O}_3$	Ber. C 45,19	H 2,37	N 13,18	Cl 16,68%
(212,59)	Gef. „ 44,96	„ 2,50	„ 12,95	„ 16,57%

Wegen Instabilität des Produktes bei erhöhter Temp. lieferte das Massenspektrum keinen Beweis für die vorgeschlagene Struktur.

Durch Behandlung von 2 g 10 in Äther mit frischem Diazomethan wird 1-Chlorphenyl-3-methoxy-uretidin-2,4-dion, Smp. $85\text{--}86^\circ$, hergestellt. – MS. passt auf die vorgeschlagene Struktur.

$\text{C}_9\text{H}_7\text{ClN}_2\text{O}_3$	Ber. C 47,70	H 3,11	N 12,36	Cl 15,64%
(226,62)	Gef. „ 47,41	„ 3,21	„ 12,20	„ 15,63%

Herstellung von 1-(3-Trifluormethylphenyl)-3-hydroxyuretidin-2,4-dion. Zu einer Lösung von 30 g 1,5-Bis(3-trifluormethylphenyl)-3-(trifluormethylphenylcarbamoyloxy)biuret (5b) in 230 ml Aceton werden unter Rühren innert 20 Min. 50,0 ml 1N NaOH getropft. Nach 10 Min. weiterrühren werden 70 ml Wasser zugegeben. Es kristallisiert *N,N'*-Bis(3-trifluormethylphenyl)harnstoff aus, der abgenutscht, mit 150 ml Wasser gewaschen und getrocknet wird (18 g), Smp. $181\text{--}184^\circ$. Das wässrige Filtrat ergibt nach Ansäuern mit 2N HCl eine kristalline Ausfällung, die abfiltriert und mit 20 ml Wasser gewaschen wird. Nach Trocknung über CaCl_2 bei 60° i.V. resultieren 10 g 1-(3-Trifluormethylphenyl)-3-hydroxyuretidin-2,4-dion, Smp. $159\text{--}162^\circ$. Das Rohprodukt wird in 200 ml Äther suspendiert und mit Diazomethan methyliert. Nach Eindampfen resultieren 11,5 g 1-(3-Trifluormethylphenyl)-3-methoxyuretidin-2,4-dion, Smp. $102\text{--}103^\circ$.

$\text{C}_{10}\text{H}_7\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3$	Ber. C 46,17	H 2,71	N 10,77	F 21,91%
(260,17)	Gef. „ 46,22	„ 2,75	„ 10,83	„ 21,95%

MS. passt auf die vorgeschlagene Struktur.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] H. L. Yale, Chem. Rev. 33, 209 (1943).
 [2] K. Neumann & P. Fischer, Angew. Chem. 74, 801 (1962).