

Über O-substituierte Hydroxylamine und deren Derivate

Von A. O. ILVESPÄÄ und A. MARXER

Forschungslaboratorien der CIBA Aktiengesellschaft, Basel
Pharmazeutische Abteilung

Im Laufe der letzten Jahre haben wir größere Arbeiten zur Synthese neuer Hydroxylamine durchgeführt. Sie fielen in eine Zeit, in der auch in anderen Laboratorien solche Arbeiten unternommen wurden. Im folgenden wird versucht, die eigenen Beiträge zusammen mit der gesamten Entwicklung um die Chemie der O-N-Verbindungen darzustellen.

A. Die Methoden zur Darstellung O- und N-substituierter Hydroxylamine

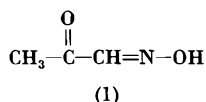
Die Entdeckung der Hydroxylamins geht auf W. LOSSEN¹ zurück, der im Jahre 1865 einige Salze dieser neuartigen, Sauerstoff und Stickstoff in direkter Bindung enthaltenden Base herstellte. Ihre Reindarstellung gelang erstmals 1891 durch LOBRY DE BRUYN².

Die organischen Derivate des Hydroxylamins lassen sich in drei große Klassen unterteilen:

- I. Oxime,
- II. Hydroxamsäuren und Amidoxime,
- III. O- und N-Alkyl-, Aralkyl- und Arylhydroxylamine.

I. Oxime

Zu den verbreitetsten Hydroxylamin-Derivaten gehören die Oxime, welche üblicherweise durch Umsetzung eines Aldehyds oder Ketons mit Hydroxylamin gewonnen werden. Das erste in der Literatur beschriebene Oxim, das 2-Ketopropanal-oxim (1) wurde zwar



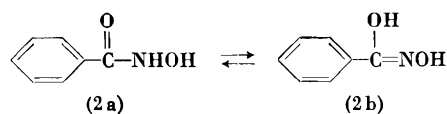
auf anderem Wege bereits 1878 von MEYER und ZÜBLIN³ hergestellt, die ihm die tautomere Struktur des Isonitrosoacetons zuschrieben. Erst vier Jahre später wurde

die Bezeichnung Oxim von MEYER und JANNY⁴ eingeführt. In der Folge dieser ersten Arbeiten wurden dann die Oxime in größtem Umfang zur Charakterisierung und Reinigung von Carbonylverbindungen herangezogen. Allmählich fanden sie außerdem als Zwischenprodukte auch Verwendung für zahlreiche Synthesen. Es sei nur auf die Umlagerung des Cyclohexanonoxims in Caprolactam hingewiesen, welches als Ausgangsmaterial für Polyamide vom Typ des Nylon VI große industrielle Bedeutung erlangt hat.

II. Hydroxamsäuren und Amidoxime

Die Acylierung des Hydroxylamins mit Säurechloriden oder Estern führt zu Hydroxamsäuren vom Typus R-CO-NHOH oder zu den Sulfhydroxamsäuren R-SO₂-NHOH.

Die Reaktionen der Hydroxamsäuren sprechen für das Vorhandensein eines tautomeren Gleichgewichtes zwischen den Grenzformen (2a) und (2b).



Nach SANDELL⁵ hat die Benzhydroxamsäure in organischen Lösungsmitteln überwiegend die Form (2a) eines N-Acylhydroxylamins. Hingegen scheint ihr Schwefelanalogue, die Benzsulfhydroxamsäure, in denselben Lösungsmitteln zu einem wesentlichen Teil in der Oximform vorzuliegen⁶.

Bereits 1869 wurde von H. LOSSEN⁷ eine Hydroxamsäure, nämlich die Oxalo-dihydroxamsäure, hergestellt. Im Jahre 1872 berichtete W. LOSSEN⁸ über seine Studien zur Reaktion zwischen Benzoylchlorid und Hydroxylamin, welche ein Gemisch, bestehend aus Benzhydroxamsäure, Benzoylbenzhydroxamat (3) und Di-

¹ W. LOSSEN, *J. prakt. Chem.* 96 (1865) 462.

² C. A. LOBRY DE BRUYN, *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas* 10 (1891) 100.

³ V. MEYER und J. ZÜBLIN, *Ber. deutsch. chem. Ges.* 11 (1878) 695.

⁴ V. MEYER und A. JANNY, *Ber. deutsch. chem. Ges.* 15 (1882) 1324.

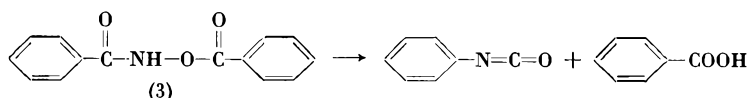
⁵ K. B. SANDELL, *Naturwiss.* 49 (1962) 421.

⁶ K. B. SANDELL, *Mh. Chem.* 92 (1961) 1066.

⁷ H. LOSSEN, *Liebigs Ann. Chem.* 150 (1869) 314.

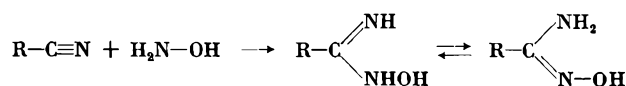
⁸ W. LOSSEN, *Liebigs Ann. Chem.* 161 (1872) 347.

benzoylbenzhydroxamat, lieferte. Er fand dabei auch, daß beim Erhitzen von Benzoylbenzhydroxamat (3) eine zu Tränen reizende Substanz (Phenylisocyanat) entstand, und entdeckte auf diese Weise die Reaktion, welche heute unter dem Namen Lossen-Umlagerung bekannt ist:

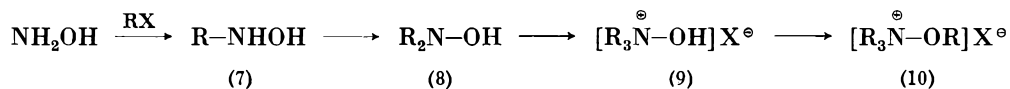


Ausgezeichnete Zusammenstellungen über Darstellung und Reaktionen von Hydroxamsäuren haben YALE⁹, LESBRE¹⁰ und MATHIS¹¹ publiziert.

Als Amide der Hydroxamsäuren erscheinen die Amidoxime, die gewöhnlich durch Anlagerung von Hydroxylamin an Carbonsäurenitrile erhalten werden:



Die Chemie der Amidoxime wurde in guten Übersichtsreferaten von BUU-HOI *et al.*¹² und ELOY *et al.*¹³ behandelt.



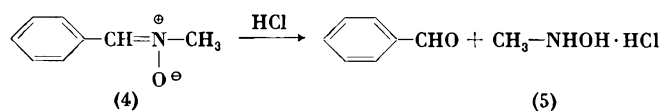
III. O- und N-Alkyl-, Aralkyl- und Aryl-hydroxylamine

1. N-substituierte Hydroxylamine

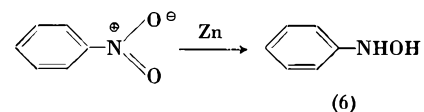
Zur Darstellung N-substituierter Hydroxylamine ist seit der Frühzeit organischer Synthese eine Vielzahl gangbarer Methoden entwickelt worden.

1.1 Reduktion von Nitroverbindungen

N-Monosubstituierte Hydroxylamine werden meistens durch Reduktion aliphatischer oder aromatischer Nitroverbindungen gewonnen. So wurde 1891 von HOFFMANN und MEYER¹⁴ N-Methyl-hydroxylamin (5) aus Nitromethan durch Reduktion mit Zinn (II)-chlorid und Salzsäure hergestellt. Schon ein Jahr früher hatte DITTRICH¹⁵ dieselbe Verbindung (5) durch Spaltung von N-Methylbenzaldoxim (4) mit Salzsäure erhalten:



Durch Reduktion von Nitrobenzol mit Zinkstaub konnte BAMBERGER¹⁶ 1894 das N-Phenylhydroxylamin (6) gewinnen:



1.2. Alkylierung von Hydroxylamin

Die direkte Alkylierung des Hydroxylamins mit reaktionsfähigen Alkylhalogeniden führt zu den am Stickstoff substituierten Derivaten. Die Reaktion kann dabei über ein Monoalkylhydroxylamin (7) hinaus zum Dialkylderivat (8) und dann zum quaternären Hydroxylamin (9) fortschreiten.

Die weitere Alkylierung der quaternären Hydroxylamine [(9), X = OH] führt zu den auch am Sauerstoff alkylierten Derivaten (10).

Die monoalkylierten Produkte (7) lassen sich meist nicht isolieren. Leichter gelingt die Reindarstellung der Dialkylhydroxylamine (8). Insbesondere führt eine Alkylierung mit Methyljodid weiter zum quaternären Salz

[Typ (9), R = CH₃, X = J], welches mit dem Hydrojodid des Trimethylaminoxids identisch ist^{17, 18}. JONES und MAJOR¹⁹ haben gezeigt, daß das bei der Umsetzung von Methyljodid mit Trimethylaminoxid entstehende Trimethyl-methoxy-ammoniumjodid [Typ (10), R = CH₃, X = J] auch aus Methyljodid und O,N,N-Trimethylhydroxylamin gewonnen werden kann. Bei der Einwirkung der homologen Alkyljodide, wie Äthyl-, Propyl- und Isopropyljodid, auf Hydroxylamin erhielten DUNSTAN und GOULDING¹⁷ einheitlich N,N-Dialkylhydroxylamine [Typ (8)].

2. O-substituierte Hydroxylamine

2.1. Darstellung über die Hydroxamsäuren

Wie wir gesehen haben, führt die direkte Alkylierung des Hydroxylamins zur Substitution am Stickstoff. Um daher eine Substitution am Sauerstoff zu erreichen, muß man die Aminfunktion durch eine geeignete Schutzgruppe ganz oder teilweise blockieren. Zu den für diese Zwecke geeigneten Derivaten, die wir im folgenden besprechen werden, gehören z. B. die Hydroxamsäureester.

⁹ H. L. YALE, *Chem. Rev.* 33 (1943) 209.

¹⁰ M. LESBRE in *Traité de chimie organique*, vol. XV (V. GRIGNARD, G. DUPONT und R. LOCQUIN), S. 647, Masson, Paris 1948.

¹¹ F. MATHIS, *Bull. Soc. Chim. France* 20 (1953) D. 9.

¹² NG.-PH. BUU-HOI und P. CAGNIANT in *Traité de chimie organique*, vol. XV (V. GRIGNARD, G. DUPONT und R. LOCQUIN), S. 697, Masson, Paris 1948.

¹³ F. ELOY und R. LENAERS, *Chem. Rev.* 62 (1962) 155.

¹⁴ E. HOFFMANN und V. MEYER, *Ber. deutsch. chem. Ges.* 24 (1891) 3528.

¹⁵ M. DITTRICH, *Ber. deutsch. chem. Ges.* 23 (1890) 3598.

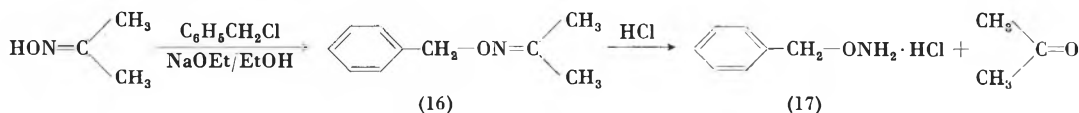
¹⁶ E. BAMBERGER, *Ber. deutsch. chem. Ges.* 27 (1894) 1348.

¹⁷ W. R. DUNSTAN und E. GOULDING, *J. Chem. Soc.* 75 (1899) 792, 1004.

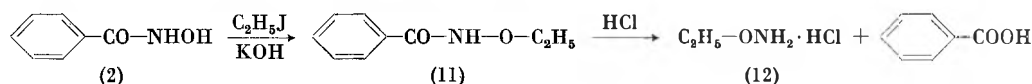
¹⁸ A. HANTZSCH und W. HILLARD, *Ber. deutsch. chem. Ges.* 31 (1898) 2058.

¹⁹ L. W. JONES und R. T. MAJOR, *J. Amer. Chem. Soc.* 50 (1928) 2742.

Solche Hydroxamsäureester sind aus den Alkalimetallsalzen der Hydroxamsäuren und einem Alkylhalogenid

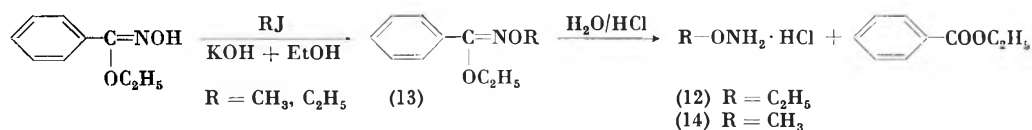


zugänglich. So gelang es WALDSTEIN²⁰ 1876, durch Spaltung des Äthylbenzhydroxamates (11) O-Äthylhydroxylamin (12) zu gewinnen:



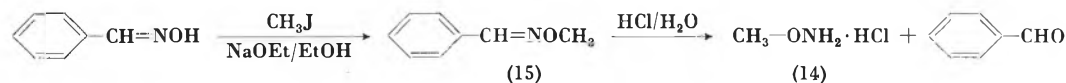
Später haben BRADY *et. al.* auf diese Weise O-(*p*-Nitrobenzyl)-hydroxylamin²¹ und O-Allylhydroxylamin²² hergestellt. In den letzten Jahren wurde die Benzhydroxamsäuremethode insbesondere von McHALE *et al.*²³ und MAMALIS *et al.*^{24, 25} zur Synthese von α -Amino-oxy-carbonsäuren, O-Alkyl- und O-(Aralkyl)-hydroxylaminen gebraucht. Als Nebenprodukte konnten McHALE *et al.*²⁵ in einigen Fällen die Bildung von O,N-disubstituierten Hydroxylaminen beobachten. Diese entstehen zweifellos schon auf der Stufe der Hydroxamsäureester durch eine doppelte Alkylierung, sowohl am Stickstoff wie am Sauerstoff.

Durch saure Hydrolyse der O-Äthylbenzhydroxim-säuremethyl- und -äthylester (13) konnten LOSSEN und ZANNI²⁶ fast zur gleichen Zeit wie WALDSTEIN zu den O-Methyl- und O-Äthylhydroxylaminen gelangen (12), (14):



2.2. Darstellung aus Oximen

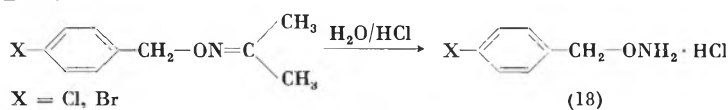
Durch Verseifung von O-Methyl-benzaldoxim (15) gelangte PETRACZEK²⁷ 1883 zum O-Methylhydroxylamin (14).



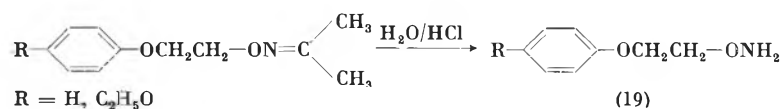
Auch Acetonoxime können verwendet werden. So hat JANNY²⁸ im gleichen Jahre O-Benzyl-acetonoxim (16) in O-Benzylhydroxylamin (17) übergeführt:

Die Alkylierung von Oximen ergibt in vielen Fällen neben den O-Alkyl-Derivaten auch N-alkylierte Produkte in wechselnder Ausbeute^{29, 30}.

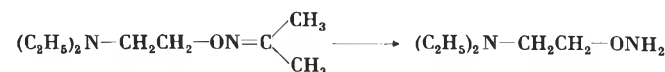
1900 haben SCHROETER und PESCHKES³¹ die Acetonoxim-Methode verwendet, um O-(*p*-Chlor-) und O-(*p*-Brombenzyl)-hydroxylamin (18) herzustellen:



Die zwei in der Literatur beschriebenen O-(Phenoxyäthyl)-hydroxylamine³² (19) wurden ebenfalls auf diese Weise synthetisiert:



Das Verfahren eignet sich auch zur Darstellung basisch substituierter Hydroxylamine^{33, 34}:



²⁰ M. E. WALDSTEIN, *Liebigs Ann. Chem.* 181 (1876) 384.

²¹ O. L. BRADY und L. KLEIN, *J. Chem. Soc.* 1927, 881.

²² O. L. BRADY und F. H. PEAKIN, *J. Chem. Soc.* 1930, 226.

²³ D. McHALE, J. GREEN und P. MAMALIS, *J. Chem. Soc.* 1960, 225.

²⁴ P. MAMALIS, J. GREEN und D. McHALE, *J. Chem. Soc.* 1960, 229.

²⁵ P. MAMALIS, J. GREEN, D. J. OUTRED und M. RIX, *J. Chem. Soc.* 1962, 3915.

²⁶ W. LOSSEN und J. ZANNI, *Liebigs Ann. Chem.* 182 (1876) 220.

²⁷ J. PETRACZEK, *Ber. dtsh. chem. Ges.* 16 (1883) 823.

²⁸ A. JANNY, *Ber. dtsh. chem. Ges.* 16 (1883) 175.

²⁹ W. R. DUNSTAN und E. GOULDING, *J. Chem. Soc.* 79 (1901) 628.

³⁰ L. SEMPER und L. LICHTENSTADT, *Ber. dtsh. chem. Ges.* 51 (1918) 928.

³¹ G. SCHROETER und M. PESCHKES, *Ber. dtsh. chem. Ges.* 33 (1900) 1982.

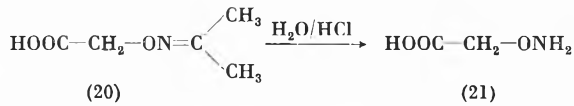
(1952) 3956.

³² P. TRUITT, E. H. HOLST und M. ROBBINS, *J. Amer. Chem. Soc.* 74

³³ D. O. HOLLAND und F. A. ROBINSON, *J. Chem. Soc.* 1948, 185.

³⁴ Franz. Pat. 1217007 (6. November 1958), CIBA S. A., Erfinder: J. DRUEY, K. EICHENBERGER, P. SCHMIDT und A. ROSSI.

Eine bewährte Methode³⁵ zur Herstellung der Aminoxyessigsäure (21) basiert auf der Zerlegung des Acetoncarboxy-methoxims (20) mit Salzsäure:



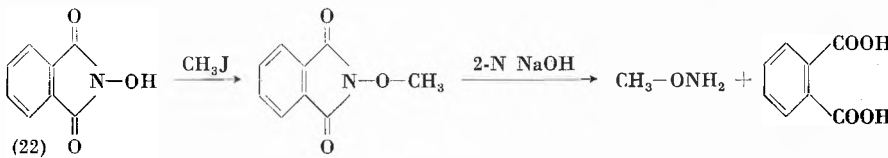
FRANK und RIEDL³⁶ haben eine eingehende Arbeit über Derivate der Aminoxyessigsäure publiziert. Als Hemmer der γ -Aminobuttersäure-Transaminase hatte Aminoxyessigsäure die beste Wirkung unter 46 untersuchten Aminoxy-Derivaten³⁷.

2.3. Darstellung aus Phthaloximen

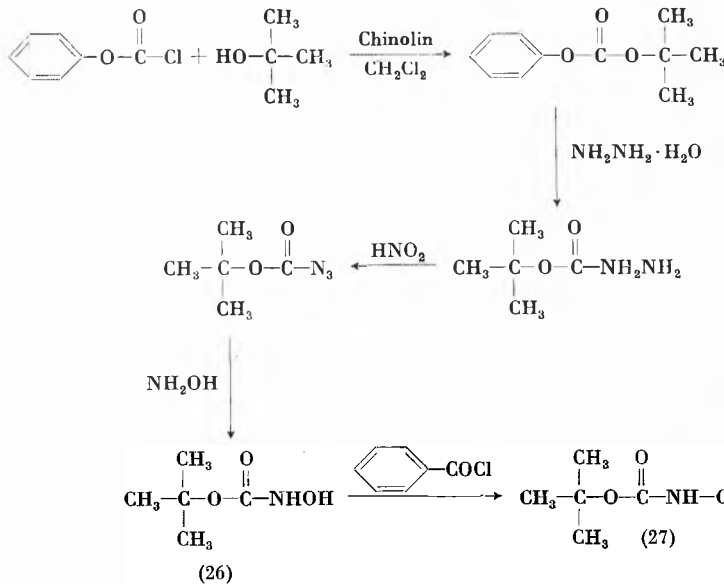
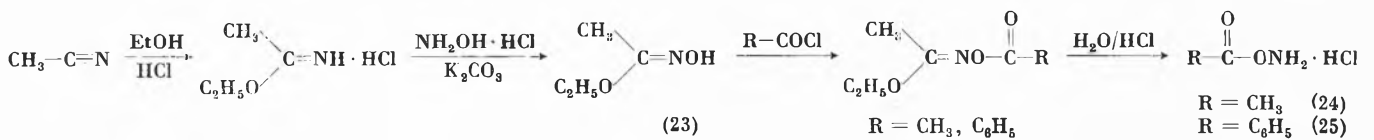
Phthaloxim (22) wurde zur Synthese O-substituierter Hydroxylamine erstmals von BRADY *et al.*³⁸ verwendet. Dieser Weg ist in jüngster Zeit wiederholt gebraucht worden zur Herstellung von O-Alkyl- und O-(Phenylalkyl)-hydroxylaminen^{39, 40, 41}.

2.4. Darstellung aus Acethydroximsäureäthylester

Als Oxim kann auch der Acethydroximsäureäthylester (23) betrachtet werden. Er ermöglichte ZINNER⁴² 1960 die Herstellung der O-Acetyl- und O-Benzoylhydroxylamine (24, 25), d. h. der O-Analogen der Acet- und Benzhydroxamsäure.



Die Verseifung wird unter sehr milden Bedingungen, d. h. bei Zimmertemperatur, mit den berechneten Mengen Wasser und



Salzsäure durchgeführt. KHOMUTOV⁴³ hat dieses Verfahren auch geeignet gefunden, um einige O-Alkylhydroxylamine herzustellen.

2.5. Darstellung aus Oxyurethanen

CARPINO *et al.*⁴⁴ gewannen O-Benzoylhydroxylamin (25) durch Spaltung des tert. Butyl-N-benzoyloxycarbamates (27).

³⁵ H. S. ANKER und H. T. CLARKE in *Organic Syntheses*, Coll. Vol. III, S. 172, John Wiley & Sons, New York 1955.

³⁶ A. FRANK und K. RIEDL, *Mh. Chem.* 92 (1961) 725.

³⁷ E. L. SCHUMANN, L. A. PAQUETTE, R. V. HEINZELMAN, D. P. WALLACH, J. P. DA VANZO und M. E. GREIG, *J. Med. Pharmaceut. Chem.* 5 (1962) 464.

³⁸ O. L. BRADY, L. C. BAKER, R. F. GOLDSTEIN und S. HARRIS, *J. Chem. Soc.* 1928, 529.

³⁹ B. J. R. NICOLAUS, L. MARIANI und E. TESTA, *Ann. Chimica* 53 (1963) 281.

⁴⁰ L. BAUER und K. S. SURESH, *J. Org. Chem.* 28 (1963) 1604.

⁴¹ A. F. MCKAY, D. L. GARMAISE, G. Y. PARIS und S. GELBLUM, *Can. J. Chem.* 38 (1960) 343.

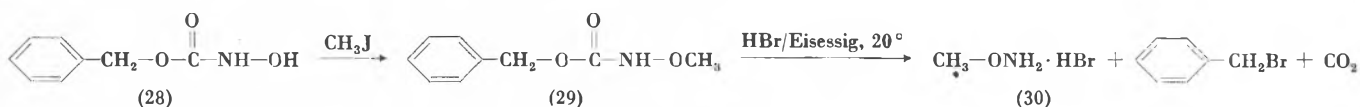
⁴² G. ZINNER, *Arch. Pharmaz.* 293 (1960) 657.

⁴³ R. M. KHOMUTOV, *J. Gen. Chem. U.S.S.R.* 31 (1961) 1863.

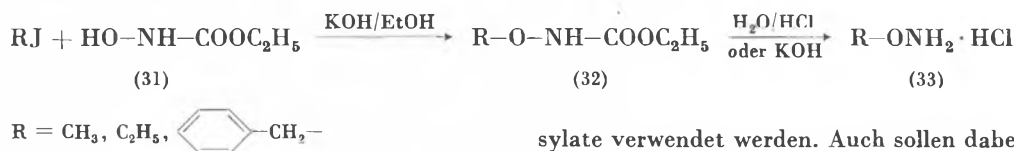
⁴⁴ L. A. CARPINO, C. A. GIZA und B. A. CARPINO, *J. Amer. Chem. Soc.* 81 (1959) 955. Vgl. auch W. P. JENKS, *ibid.* 80 (1958) 4581.

Auch O-Sulfonylhydroxylamine, welche mit den entsprechenden N-Analogen, den Sulfhydroxamsäuren, isomer sind, wurden auf diese Art zugänglich⁴⁵.

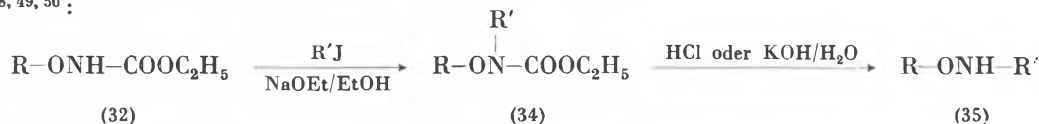
Von allen Methoden zur Darstellung von O-alkylierten Hydroxylaminen scheinen die Hydroxyurethane die breiteste Verwendbarkeit zu besitzen. Schon JONES und OESPER⁴⁶ erhielten 1914 N-Benzoyloxycarbonyl-hydroxylamin (28) durch Umsetzung von Chlorameisensäurebenzylester mit Hydroxylamin. MAMALIS *et al.*²⁴ methylierten diese Verbindung und zerlegten das so gebildete O-Methyl-N-benzoyloxycarbonyl-hydroxylamin (29) mit Bromwasserstoff in O-Methyl-hydroxylamin (30), Benzylbromid und Kohlendioxyd:



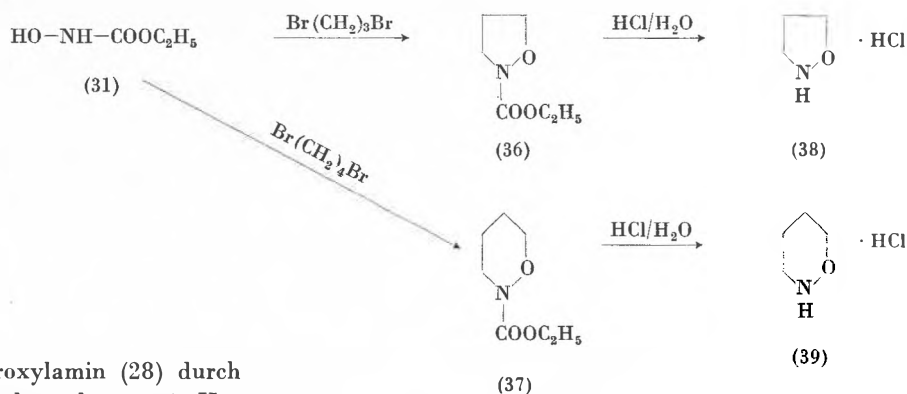
Das heute wohl am häufigsten verwendete Verfahren zur Herstellung O-substituierter Hydroxylamine dürfte über das einfachere Hydroxyurethan⁵² führen. N-Hydroxyurethan (31) wird am Sauerstoff alkyliert (32) und anschließend die Carbäthoxy-Gruppe durch saure oder alkalische Hydrolyse abgespalten. So gelangte JONES⁴⁷ 1898 zum O-Methyl-, O-Äthyl- und O-Benzylhydroxylamin (33):



Die O-Alkyl-oxyurethane (32) werden im Laufe der Reaktion häufig teilweise auch am Stickstoff alkyliert, so daß doppelt alkylierte Oxyurethane entstehen [(34), R = R']. Auf diese Weise ließen sich O,N-dialkylierte Hydroxylamine (35) mit nichtidentischen Substituenten gewinnen^{48, 49, 50}:



Die Reaktion zwischen N-Hydroxyurethan (31) und 1,3-Dibrompropan oder 1,4-Dibrombutan führte zu N-Carbäthoxyisoxazolidin (36) und N-Carbäthoxytetrahydro-1,2-isoxazin (37):



(36) und (37) wurden durch Verkochen mit 16prozentiger Salzsäure in das Hydrochlorid des entsprechenden Isoxazolidins (38) bzw. Tetrahydroisoxazins (39) übergeführt⁵¹.

FULLER und KING⁵² stellten höhere O-Alkylhydroxylamine aus substituierten Oxyurethanen her. WINTERNITZ und LACHAZETTE⁵³ beobachteten, daß man besonders im Falle der langkettigen (Heptyl- bis Dodecyl-) O-Hydroxylamine bedeutend bessere Ausbeuten erzielen kann, wenn zur Alkylierung des Hydroxyurethans nicht Alkylhalogenide, sondern die entsprechenden To-

sylate verwendet werden. Auch sollen dabei keine O,N-dialkylierte Produkte entstehen.

Neulich haben insbesondere MAJOR und OHLY⁵⁴, NICOLAUS *et al.*^{55, 56} und TESTA *et al.*⁵⁷ die Hydroxyurethanmethode zur Herstellung von O-(Phenyl-alkyl)-, O-Alkyl-hydroxylaminen und α -Aminooxycarbonsäuren gebraucht.

⁴⁵ L. A. CARPINO, *J. Amer. Chem. Soc.* 82 (1960) 3133.

⁴⁶ L. W. JONES und R. OESPER, *J. Amer. Chem. Soc.* 36 (1914) 2222.

⁴⁷ L. W. JONES, *Amer. Chem. J.* 20 (1898) 1.

⁴⁸ L. W. JONES, *Amer. Chem. J.* 38 (1907) 253.

⁴⁹ L. W. JONES und L. NEUFFER, *J. Amer. Chem. Soc.* 36 (1914) 2202.

⁵⁰ C. H. HECKER, *Amer. Chem. J.* 50 (1913) 444.

⁵¹ H. KING, *J. Chem. Soc.* 1942, 432.

⁵² A. T. FULLER und H. KING, *J. Chem. Soc.* 1947, 963.

⁵³ F. WINTERNITZ und R. LACHAZETTE, *Bull. Soc. Chim. France* 1958, 664.

⁵⁴ R. T. MAJOR und K. W. OHLY, *J. Med. Pharmaceut. Chem.* 4 (1961) 51.

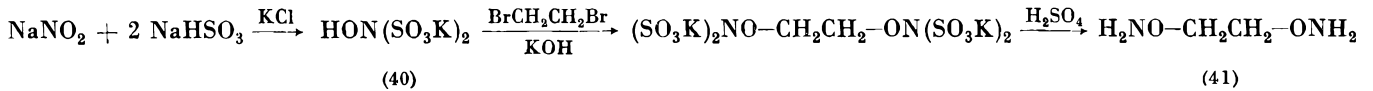
⁵⁵ B. J. R. NICOLAUS, G. PAGANI und E. TESTA, *Helv. Chim. Acta* 45 (1962) 358.

⁵⁶ B. J. R. NICOLAUS, G. PAGANI und E. TESTA, *Helv. Chim. Acta* 45 (1962) 1381.

⁵⁷ E. TESTA, B. J. R. NICOLAUS, L. MARIANI und G. PAGANI, *Helv. Chim. Acta* 46 (1963) 766.

2.6. Darstellung aus Hydroxylamindisulfonsäure

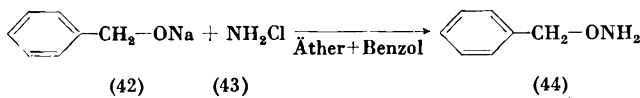
Durch Alkylierung von Hydroxylamindisulfonsäure (40) und anschließende Verseifung erhielten TRAUBE *et al.*⁵⁸ O-Methyl-, O-Äthyl- und O,O-Äthylen-di-hydroxylamin (41):



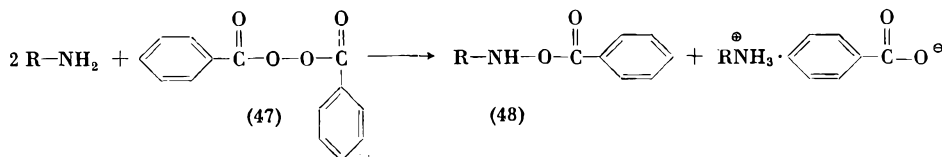
Erst 1951 wurde das Verfahren von NESMEYANOV *et al.*⁵⁹ zur Synthese des O-Allyl-hydroxylamins wieder herangezogen. Auch O-(Diäthylamino-äthyl)-hydroxylamin ließ sich so gewinnen⁶⁰. Das Verfahren soll sich ferner für die großtechnische Herstellung von O-Alkyl-hydroxylaminen eignen⁶¹.

2.7. Verwendung von Chloramin

Einen neuen, direkten Weg beschränkten TRUITT *et al.*⁶², indem sie Chloramin (43) mit Natriumalkoholaten (42) umsetzten:

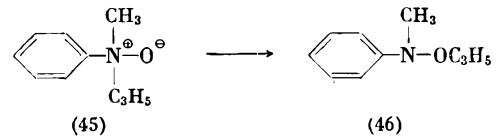


So konnten sie O-Benzyl- (44) und O-(Phenoxy-äthyl)-hydroxylamin, allerdings nur in sehr geringer (1 bis 5%) Ausbeute erhalten. Die Methode wurde von THEILACKER und EBKE⁶³ durch Verwendung höherer Reaktionstemperaturen und eines Alkoholatüberschusses erheblich verbessert und auf O-Alkyl-hydroxylamine ausgedehnt.

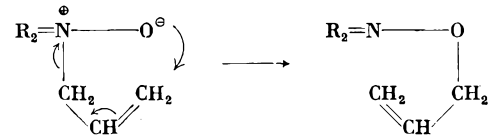


2.8. Umlagerungen

MEISENHEIMER⁶⁴ fand 1919, daß Allylmethylanilinoxid (45) beim Erhitzen mit wäßriger Natronlauge in O-Allyl-N-methyl-N-phenylhydroxylamin (46) umgelagert wird:



Allyläthylanilinoxid und Benzylmethylanilinoxid konnten analog umgelagert werden⁶⁵. KLEINSCHMIDT und COPE⁶⁶ bestätigten die Befunde von MEISENHEIMER und interpretierten die Umlagerung nach einem intramolekularen, zyklischen Mechanismus, ähnlich wie bei der Claisen-Umlagerung:



COPE und TOWLE⁶⁷ entwickelten auf Grund dieser Umlagerungsreaktionen präparativ brauchbare Methoden zur Herstellung von O-Allyl-N,N-dialkyl-hydroxylaminen und von O-Benzyl-N,N-dimethyl-hydroxylamin.

2.9. Aminolyse von Dibenzoylperoxid

Eine allgemeine Synthese der sonst schwer zugänglichen N-monosubstituierten O-Benzoylhydroxylamine (48) durch Aminolyse von Dibenzoylperoxid (47) mit nichtaromatischen primären Aminen wurde kürzlich von ZINNER⁶⁸ beschrieben:

B. Eigene Arbeiten *

In den letzten drei Jahren haben die Publikationen über die O-substituierten Hydroxylamine stark zugenommen, ein Zeichen des wachsenden Interesses an dieser, insbesondere von LOSSEN und JONES erschlossenen, aber wenig beachteten Körperklasse.

Wir möchten im folgenden etwas näher auf die durchgeführten Reaktionen eingehen. Unser erstes Ziel war dabei, eine brauchbare Methode zur Darstellung aromatischer und heterozyklischer Hydroxylamin-Derivate zu entwickeln und wenn möglich daraus die freien O-Aryl-hydroxylamine zu gewinnen⁶⁹.

* Für die experimentellen Daten vgl. die demnächst erscheinende Dissertation von A. O. ILVESPÄÄ, Universität Bern.

⁵⁸ W. TRAUBE, H. OHLENDORF und H. ZANDER, *Ber. deutsch. chem. Ges.* 53 (1920) 1477.

⁵⁹ A. N. NESMEYANOV, A. K. KOTHEKOV und R. KH. FREIDLINA, *Izvest. Akad. Nauk S.S.S.R., Otdel. Khim. Nauk* 1951, 512; *Ref. Chem. Abstr.* 46 (1952) 7071 c.

⁶⁰ D. A. S. 1149364 (5. Juli 1960), Bayer AG, Erfinder: H. KLÖS und A. OFFE.

⁶¹ D. A. S. 1112082 (21. Oktober 1959), Hoechst AG, Erfinder: O. SCHERER, G. HÖRLEIN, R. HÜBNER und G. SCHNEIDER.

⁶² P. TRUITT, L. M. LONG und M. MATTISON, *J. Amer. Chem. Soc.* 70 (1948) 2829.

⁶³ W. THEILACKER und K. EBKE, *Angew. Chem.* 68 (1956) 303.

⁶⁴ J. MEISENHEIMER, *Ber. deutsch. chem. Ges.* 52 (1919) 1667.

⁶⁵ J. MEISENHEIMER, H. GREESKE und A. WILLMERSDORF, *Ber. deutsch. chem. Ges.* 55 (1922) 513.

⁶⁶ R. F. KLEINSCHMIDT und A. C. COPE, *J. Amer. Chem. Soc.* 66 (1944) 1929.

⁶⁷ A. C. COPE und P. H. TOWLE, *J. Amer. Chem. Soc.* 71 (1949) 3423.

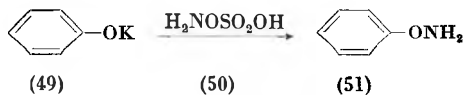
⁶⁸ G. ZINNER, *Arch. Pharmaz.* 296 (1963) 57.

⁶⁹ A. O. ILVESPÄÄ und A. MARXER, *Helv. Chim. Acta* 46 (1963) 2009.

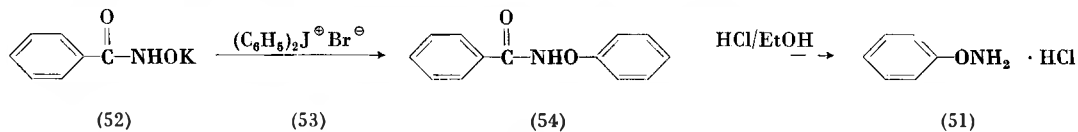
I. O-Aryl-hydroxylamine

Wesentlich schwieriger als die Synthese der O-substituierten aliphatischen und araliphatischen Hydroxylamine war die Herstellung der O-Phenyl-hydroxylamine. Die eben erwähnte Methode (2.7), die von THEILACKER *et al.*⁷⁰ zur Synthese von O-Aryl-hydroxylaminen aus Chloramin und den Natriumsalzen einiger 2,6-disubstituierter Phenole weiter ausgebaut und bereits publiziert worden war, hat trotzdem nicht zum Ziele geführt; die gemeldete Darstellung der 2,6-disubstituierten O-Phenyl-hydroxylamine wurde kürzlich von THEILACKER *et al.*⁷¹ widerrufen.

Erst 1962 konnten BUMGARDNER und LILLY⁷² das einfache O-Phenyl-hydroxylamin (51) aus Kaliumphenolat (49) und Hydroxylamin-O-sulfonsäure (50) gewinnen:

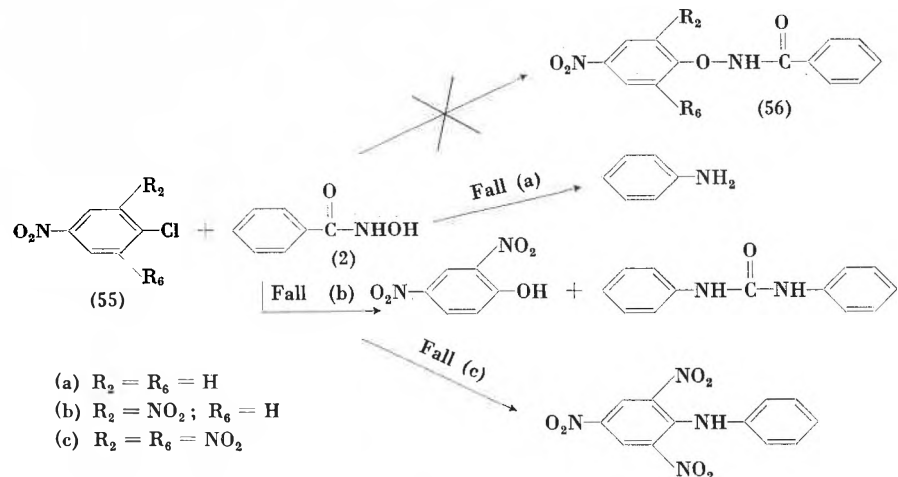


Fast gleichzeitig wurde es auch von NICHOLSON und PEAK⁷³ durch saure Verseifung des Phenylbenzhydroxamates (54), welches durch Phenylierung von Kaliumbenzhydroxamat (52) mit Diphenyljodoniumbromid (53) erhalten werden konnte, hergestellt:

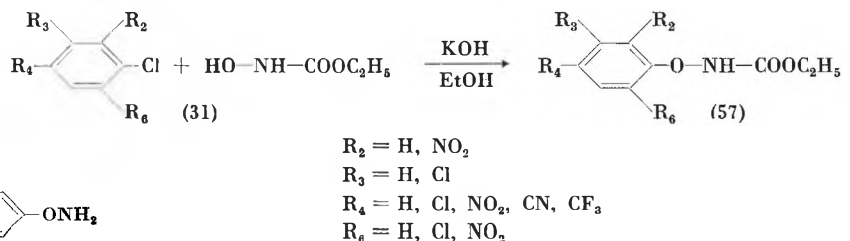


Das Hydrochlorid des O-Phenyl-hydroxylamins scheint relativ stabil zu sein, die freie Base wird als zersetzlich beschrieben, sie ist also viel unbeständiger als ihr N-Analoges, das N-Phenyl-hydroxylamin, oder ihr O-Homologes, das O-Benzylhydroxylamin.

Im Laufe unserer eigenen Arbeiten⁶⁹ haben wir mit einem beträchtlichen Aufwand versucht, O-Aryl-hydroxylamine herzustellen, indem wir zuerst durch Nitrogruppen aktivierte Chlorbenzole und auch aktivierte heteroaromatische Chlorverbindungen mit N-acylierten Hydroxylaminen umsetzten. Dabei verlief die Reaktion zwischen Chlornitrobenzolen (55) und Benzhydroxamsäure (2) nicht nach Wunsch. Anstelle der gesuchten Benzhydroxamate (56) entstanden vielmehr Produkte der Lossen-Umlagerung:

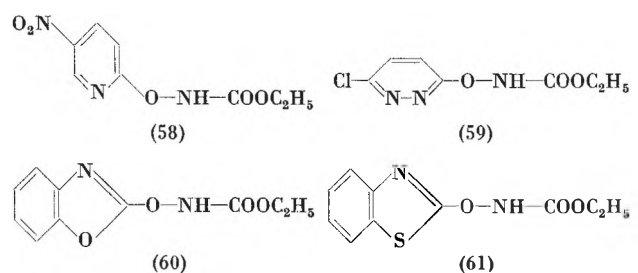


Hingegen gelang es, mit Hilfe von Hydroxyurethan (31) aromatische N-Äthoxycarbonyl-hydroxylamine (57) zu gewinnen:



Auch aus mehreren heteroaromatischen Chlorverbindungen und Hydroxyurethan konnten die entsprechenden heterozyklischen N-Äthoxycarbonyl-hydroxylamine hergestellt werden⁶⁹, u. a. das Pyridinderivat (58), das

Pyridazin (59), das Benzoxazol (60) und das Benzthiazol (61):



⁷⁰ W. THEILACKER und E. WEGNER, *Angew. Chem.* 72 (1960) 131.

⁷¹ W. THEILACKER, K. EBKE, L. SEIDL und S. SCHWERIN, *Angew. Chem.* 75 (1963) 208.

⁷² C. L. BUMGARDNER und R. L. LILLY, *Chem. & Ind.* 1962, 559.

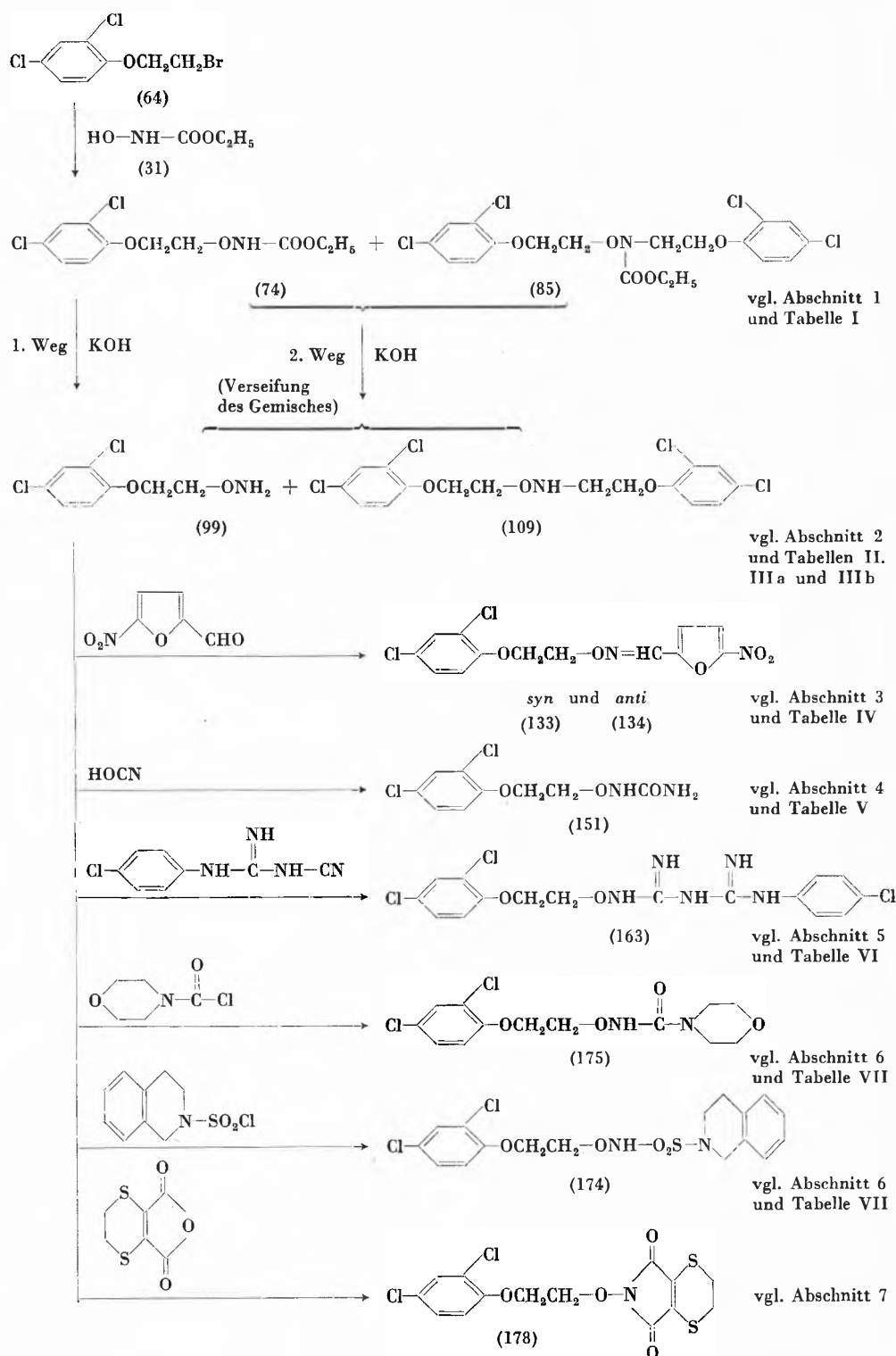
⁷³ J. S. NICHOLSON und D. A. PEAK, *Chem. & Ind.* 1962, 1244.

Die Verseifung dieser Oxyurethan-Derivate hätte zu den gewünschten O-Aryl-hydroxylaminen führen sollen. Trotz aller Bemühungen um diese Verseifung blieb ein

Erfolg versagt. Anstelle der O-Aryl-hydroxylamine entstanden nur die entsprechenden Phenole.

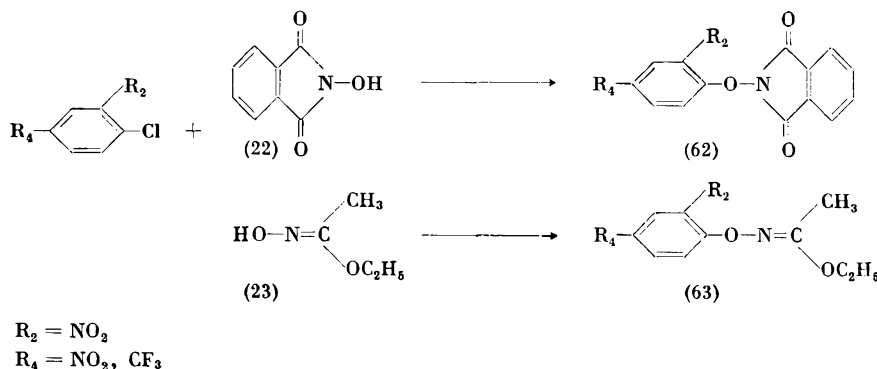
Formelschema

Als Beispiel wurden die Versuche mit 2,4-Dichlorphenoxyäthylbromid als Ausgangsmaterial zugrunde gelegt.



Weitere Versuche zur Synthese der O-Aryl-hydroxylamine wurden über die O-Aryl-phthaloxime (62) und -acethydroximsäureäthylester (63) unternommen.

Jedoch scheiterten auch hier die Versuche bei der Verseifung bzw. der Hydrazinolyse der neuartigen O-Aryl-hydroxylamin-Derivate.



II. O-Alkyl- und O-Aralkyl-hydroxylamine

Neben den Arbeiten⁶⁹ über die Derivate der O-Aryl-hydroxylamine haben wir auf der Suche nach neuen pharmakologisch interessanten Verbindungen auch eine ganze Reihe von O-Phenylalkyl- und O-Phenoxyäthyl-hydroxylaminen sowie eine große Zahl ihrer Derivate hergestellt. Ferner wurden mehrere O,N-disubstituierte Hydroxylamine erhalten, unter anderem auch neue O,N-Bis-(dialkylaminoalkyl)-hydroxylamine. Die durchgeführten Reaktionen sind im vorangehenden Formelschema (Seite 8) zusammengestellt. Dabei ist der besseren Übersicht halber ein Beispiel herausgegriffen worden, das die Darstellung und die Umsetzung von O-(2,4-Dichlor-phenoxy-äthyl)-hydroxylamin veranschaulicht. Gleichzeitig wird auf die Tabellen und Abschnitte verwiesen, in denen weitere Vertreter des entsprechenden Typs aufgeführt sind.

1. O-substituierte Oxyurethane (Tabelle I)

Zur Herstellung diente die schon früher gebrauchte Hydroxyurethan-Methode^{69*}. Reaktionsfähige Ester von Phenyl- bzw. Phenoxyalkanolen oder auch von Dialkylaminoalkanolen wie Chloride, Bromide [z. B. (64)] und in einigen Fällen die Tosylate, wurden mit Hydroxyurethan (31) zu den O-substituierten Oxyurethanen [z. B. (74)] umgesetzt, wobei oft auch in wechselnder Ausbeute O,N-disubstituierte Produkte [z. B. (85)] erhalten wurden.

Die neu hergestellten Oxyurethan-Derivate sind in der Tabelle I zusammengestellt.

Die einfach alkylierten Oxyurethane [Typ (74)] ließen sich von den mitentstandenen, doppelt alkylierten Verbindungen [Typ (85)] mitunter durch Behandeln mit

2-N Natriumhydroxidlösung trennen. Bei dieser Laugebehandlung blieben auch kleine Mengen durch Verseifung entstandener Phenylalkanole ungelöst zurück. Beim Ansäuern wurden die Aralkoxyurethane in recht reiner Form abgeschieden. Es ist bemerkenswert, daß die Oxyurethane vom Typus (74), d. h. solche mit freier

NH-Gruppe, häufig sauer genug waren, um in wäßriger Lösung ein Natriumsalz zu bilden. Im Gegensatz zu den von uns früher beschriebenen^{69*} aromatischen Oxyurethanen war die Acidität araliphatischer Oxyurethan-Derivate jedoch gering. So war z. B. bei der potentiometrischen Titration kein Puffergebiet feststellbar. Bemerkenswert war ferner die gute Löslichkeit der Kaliumsalze in Alkohol, so daß diese bei der Herstellung der Oxyurethane nie ausfielen.

Das N-(*p*-Isopropyl-benzyl-oxy)-urethan (68), die Phenäthoxyurethane (69) bis (71) und die substituierten Phenoxyäthoxyurethane (73) bis (75) sind aber so schwach dissoziiert, daß sie aus der Lösung in 2-N Natronlauge sogar mit Lösungsmitteln, wie Äther und Chloroform, extrahiert werden können.

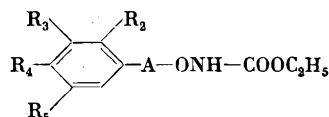
Besonders leicht bildeten sich die zweifach alkylierten Oxyurethane durch Alkylierung mit Dialkylaminoalkylchloriden, wie z. B. Diäthylaminoäthylchlorid oder auch Morpholinoäthylchlorid. Einige dialkylierte Oxyurethane [(82) bis (84)] ließen sich durch fraktionierte Destillation im Hochvakuum reinigen. Gewöhnlich wurde das Gemisch (74) und (85) (vgl. Formelschema, S. 8) direkt verseift und das O,N-disubstituierte Hydroxylamin (Tabelle III) durch Fraktionierung und Kristallisation gewonnen.

Ausgehend von *p*-Chlorthiophenol konnte über das *p*-Chlorphenyl- β -bromäthyl-sulfid das N-(*p*-Chlor-thiophenoxyäthyl-oxy)-urethan (80) hergestellt werden, allerdings in schlechter Ausbeute.

Die IR-Spektren der Oxyurethan-Derivate weisen neben der NH-Bande bei etwa 2,95 μ die charakteristische Carbonyl-Doppelbande auf, die wir bereits auch bei den Phenoxyurethanen angetroffen haben⁶⁹. Die beiden Banden sind im Vergleich zu jenen der Phenoxyurethane geringfügig gegen längere Wellenbereiche verschoben.

* Vgl. Abschnitt B I.

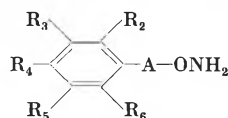
Tabelle I. Oxyurethan-Derivate



Nr.	A	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	Sdp. °C/Torr Smp. °C	IR-Absorption μ NH-Bande CO-Banden	Lösungs- mittel	
(65)	CH ₃	H	CH ₃ O	H	H	169–171/0,3	2,95 3,07	5,71; 5,80 5,79	CH ₂ Cl ₂ flüssig
(66)	CH ₂	H	H	CH ₃ O	H	150–152/0,08 41–42	2,94 3,09	5,71; 5,82 5,88	CH ₂ Cl ₂ Nujol
(67)	CH ₂	H	CH ₃ O	CH ₃ O	CH ₃ O	86–88 ^a	2,94 3,11	5,76; 5,82 5,85	CH ₂ Cl ₂ Nujol
(68)	CH ₂	H	H	(CH ₃) ₂ CH	H	144–146/0,1	2,95 3,06	5,72; 5,82 5,80	CH ₂ Cl ₂ flüssig
(69)	CH(CH ₂ CH ₃)	H	H	H	H	121–126/0,1 62–63 ^b	2,96 3,07	5,72; 5,84 5,82	CH ₂ Cl ₂ Nujol
(70)	CH ₂ CH ₂	H	H	H	H	145–148/0,2 ^c	2,93 3,03	5,68; 5,79 5,79	CH ₂ Cl ₂ flüssig
(71)	CH ₂ CH ₂	H	H	Cl	H	150–152/0,01	2,95 3,05	5,70; 5,80 5,80	CH ₂ Cl ₂ flüssig
(72)	OCH ₂ CH ₂	H	H	H	H	150–152/0,08	2,95 3,05	5,70; 5,81 5,80	CH ₂ Cl ₂ flüssig
(73)	OCH ₂ CH ₂	H	H	Cl	H	96–97 ^d	2,93 3,15	5,69; 5,79 5,84; 5,89	CH ₂ Cl ₂ Nujol
(74)	OCH ₂ CH ₂	Cl	H	Cl	H	67–68 ^d	2,97 3,02	5,68; 5,78 5,80; 5,84	CH ₂ Cl ₂ Nujol
(75)	OCH ₂ CH ₂	CH ₃ O	H	H	H	81–82 ^a	2,96; 3,01 3,09	5,72; 5,81 5,73; 5,84	CH ₂ Cl ₂ Nujol
(76)	OCH ₂ CH ₂	H	CF ₃	H	CF ₃	124–134/0,02 43–45	2,96 3,04	5,70; 5,79 5,79	CH ₂ Cl ₂ Nujol
(77)	OCH ₂ CH ₂	H	H	(CH ₃) ₃ C	H	72–73	2,94 3,02	5,70; 5,80 5,86	CH ₂ Cl ₂ Nujol
(78)	OCH ₂ CH ₂	H	H	(CH ₃) ₃ CCH ₂ (CH ₃) ₂ C	H	152–156/0,02	2,93 3,01	5,69; 5,78 5,76	CH ₂ Cl ₂ flüssig
(79)	OCH ₂ CH ₂	(CH ₃) ₂ CH	H	H	CH ₃	154–157/0,05	2,94 3,04	5,69; 5,80 5,78	CH ₂ Cl ₂ flüssig
(80)	SCH ₂ CH ₂	H	H	Cl	H	59–60 ^d	2,96 3,07	5,70; 5,81 5,84	CH ₂ Cl ₂ Nujol
(81)						140/0,015 ^e	2,95 3,06	5,67; 5,80 5,75	CH ₂ Cl ₂ flüssig
(82)						138–140/0,015	–	5,80; 5,86	CH ₂ Cl ₂
(83)						197–199/0,2	–	5,80; 5,87	CH ₂ Cl ₂
(84)						168–176/0,015 45–47	–	5,79; 5,83	CH ₂ Cl ₂
(85)						64–65	–	5,79; 5,83	CH ₂ Cl ₂

a) Aus Cyclohexan/Benzol. b) Aus Petroläther (Sdp. 50–70°). c) NICOLAUS *et al.*⁵⁶, Sdp. 141°/0,8 Torr; MAJOR *et al.*⁵⁴, Sdp. 149–150°/0,3 Torr, keine Analyse. d) Aus Cyclohexan. e) Im Kugelrohr

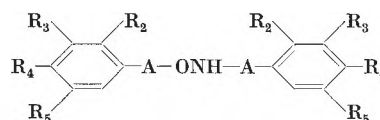
Tabelle II. O-substituierte Hydroxylamine



Nr.	A	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	Sdp. °C/Torr Smp. °C	Smp. °C Hydrochlorid	pK _s *
(86)	CH ₂	H	CH ₃ O	H	H	H	140–141/13	126–128	3,7
(87)	CH ₂	H	H	CH ₃ O	H	H	139–141/12	192–193 Zersetzung ^a	4,0
(88)	CH ₂	H	CH ₃ O	CH ₃ O	CH ₃ O	H	59–60	184 Zersetzung	3,9
(89)	CH ₂	Cl	H	H	H	H	117–119/12	144–145 Zersetzung	3,5
(90)	CH ₂	H	H	(CH ₃) ₂ CH	H	H	130–132/14	196–197 Zersetzung ^b	4,0
(91)	CH(CH ₂ CH ₃)	H	H	H	H	H	108–111/16	160–162 Zersetzung	3,8
(92)	CH ₂ CH ₂	H	H	H	H	H	108–111/13 ^c	110–112	4,1
(93)	CH ₂ CH ₂	H	H	Cl	H	H	99–100/0,005	141–142 Zersetzung	3,6
(94)	CH ₂ CH ₂	H	CH ₃ O	CH ₃ O	CH ₃ O	H	134–136/0,03	113 Zersetzung ^d	4,1
(95)	CH ₂ CH(CH ₃)	H	H	H	H	H	105–109/12 ^e	141–142	3,8
(96)	OCH ₂ CH ₂	Cl	H	H	H	H	154–157/12	174–175 Zersetzung	3,7
(97)	OCH ₂ CH ₂	H	Cl	H	H	H	147–149/12	163–165 Zersetzung	
(98)	OCH ₂ CH ₂	H	H	Cl	H	H	150–155/12	175–176 Zersetzung	3,7
(99)	OCH ₂ CH ₂	Cl	H	Cl	H	H	117–120/0,08	183–184 Zersetzung	3,6
(100)	OCH ₂ CH ₂	Cl	H	Cl	H	Cl	96–106/0,02 58–59	182–183 Zersetzung	3,3
(101)	OCH ₂ CH ₂	H	CF ₃	H	CF ₃	H	64–69/0,1	179–180 Zersetzung	3,6
(102)	OCH ₂ CH ₂	H	H	(CH ₃) ₃ C	H	H	110–114/0,1 37–39	167 Zersetzung	3,8
(103)	OCH ₂ CH ₂	CH ₃ O	H	H	H	H	163–167/12 43–44	132–133	
(104)	SCH ₂ CH ₂	H	H	Cl	H	H		158–160 Zersetzung	3,6
(105)							115–118/12	180–181 Zersetzung	2,7; 6,0

* In 80% Methylcellosolve ($t = 23^\circ$, Konzentration etwa 0,1%). a) MAMALIS *et al.*²⁵, Smp. 190–192°. b) MAMALIS *et al.*²⁵, Smp. 191–192°. c) NICOLAUS *et al.*⁵⁶, Sdp. 65–67°/0,9 Torr, HCl Smp. 118–120°; MAJOR *et al.*⁵⁴, HCl Smp. 101° Zersetzung. d) MAJOR *et al.*⁵⁴, Smp. 117° Zersetzung. e) NICOLAUS *et al.*⁵⁶, Sdp. 62–62,5°/0,6 Torr, HCl Smp. 113–115°


Tabelle III a. O,N-Disubstituierte Hydroxylamine, Typ



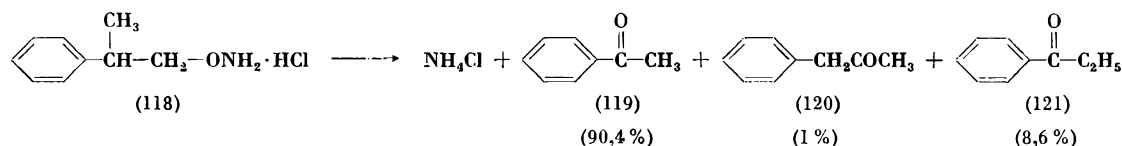
Nr.	A	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	Smp. °C Base	Smp. °C HCl	Sdp. °C/Torr Base
(106)	CH ₂	H	CH ₃ O	H	H			190–194/0,1
(107)	CH ₂	H	H	CH ₃ O	H	52–53	193–194	
(108)	OCH ₂ CH ₂	H	H	Cl	H	71–72 ^a		
(109)	OCH ₂ CH ₂	Cl	H	Cl	H	84–85 ^a		
(110)	OCH ₂ CH ₂	CH ₃ O	H	H	H	74–76 ^b		
(111)	OCH ₂ CH ₂	(CH ₃) ₂ CH	H	H	CH ₃			147–148/0,01
(112)	OCH ₂ CH ₂	H	CF ₃	H	CF ₃	69–71		

a) Aus Cyclohexan. b) Aus Methylcyclohexan

Tabelle IIIb. O,N-disubstituierte Hydroxylamine,
Typ R-A-ONH-A-R

Nr.	R	A	Sdp. °C/Torr Base	Smp. °C Di·HCl
(113)		CH ₂ CH ₂	124-130/0,01	178-179
(114)	(CH ₃) ₂ N	CH ₂ CH ₂	89-92/12	185-187
(115)	(C ₂ H ₅) ₂ N	CH ₂ CH ₂	66-70/0,002	187-188 Zers.
(116)	(CH ₃) ₂ N	CH ₂ CH ₂ CH ₂	82-85/0,35	133-136
(117)	(C ₂ H ₅) ₂ N	CH ₂ CH ₂ CH ₂	103-110/0,05	127-129

Die Unbeständigkeit der Hydrochloride der O-(Phenyläthyl)-hydroxylaminreihe steht im Gegensatz zur Beständigkeit der freien Basen und zu der der Hydrochloride anderer O-(Phenyl-alkyl)-hydroxylamine^{54, 56}. Bei Zimmertemperatur zersetzen sie sich unter Aufspaltung der O-N-Bindung. NICOLAUS *et al.*⁵⁶ haben neulich die Spaltprodukte in ihren Fällen eingehend untersucht. Aus den Zersetzungsprodukten des O-(1-Methyl-1-phenyl-äthyl)-hydroxylaminhydrochlorides (118) konnten sie Ammoniumchlorid, Acetophenon (119), Methylbenzyl-keton (120) und Propiophenon (121) isolieren:



Die stärkere Bande liegt bei etwa 5,70 μ , die schwächere bei etwa 5,80 μ (Phenoxyurethane: 5,63 und 5,72 μ). Diese Carbonyl-Doppelbande ist gewöhnlich nur in verdünnten Lösungen sichtbar; wird das Spektrum in Nujol-Suspension aufgenommen, so findet man mit Ausnahme der Verbindungen (73) bis (75) nur eine Carbonylbande, die bei etwa 5,85 μ liegt. Die Spektren der unverdünnten, öligen Verbindungen weisen eine sehr breite, unschöne Carbonylbande bei etwa 5,80 μ auf. Das von NICOLAUS *et al.*⁵⁶ beobachtete Fehlen der zweiten Amidbande können auch wir bestätigen.

Bei den wenigen zweifach alkylierten Oxyurethanen (82) bis (85), die wir isolierten, liegt die CO-Bande bei 5,83 bis 5,87 μ . Bei etwa 5,80 μ ist aber auch eine schwache Schulter zu erkennen. Die NH-Bande fehlt erwartungsgemäß.

2. O-substituierte Hydroxylamine (Tabellen II, IIIa, IIIb)

Durch alkalische Verseifung der Oxyurethan-Derivate ließen sich die entsprechenden O-substituierten wie auch O,N-disubstituierte Hydroxylamine gewinnen: Tabellen II, IIIa und b. Meist waren es wasserklare Flüssigkeiten, die sich ohne Zersetzung unter vermindertem Druck destillieren ließen. Das Trimethoxybenzyl-Derivat (88) und die Phenoxyäthyl-Derivate (100) bis (103) wie auch einige O,N-disubstituierte Hydroxylamine [Tabelle IIIa, (107) bis (110) und (112)] sind kristalline Substanzen von relativ tiefem Schmelzpunkt.

Alle O-substituierten Hydroxylamine bilden gut kristallisierende Hydrochloride, welche mit Ausnahme der Phenyläthyl-Derivate (92) bis (95) und des Thio-phenoxyäthyl-Derivates (104) recht stabil zu sein scheinen. Die meisten der beschriebenen Hydrochloride waren im Hochvakuum bei leicht erhöhter Temperatur unzersetzt sublimierbar, eine Eigenschaft, die man bei analogen Aminhydrochloriden selten findet.

Die IR-Spektren der O-substituierten Hydroxylamine weisen in Methylchlorid eine NH-Streckschwingung bei 2,95 bis 3,00 μ auf. Die zu erwartende zweite NH-Streckschwingung fehlt meistens oder ist nur als schwache Schulter sichtbar. Die NH-Deformationsschwingung bei etwa 6,30 μ ist hingegen deutlich zu erkennen. Bei allen O,N-disubstituierten Hydroxylaminen (Tabelle IIIa und b) fehlt merkwürdigerweise die charakteristische NH-Streckschwingung bei etwa 3 μ . Im Kernresonanzspektrum ist jedoch ein Signal vorhanden, welches dem Aminproton zugeordnet werden kann, wie durch Zugabe einer Spur Trifluoressigsäure nachgewiesen werden kann.

Die pK_s -Werte der O-substituierten Hydroxylamine (Tabelle II) liegen durchschnittlich 4 bis 5 Einheiten tiefer als die pK_s -Werte der entsprechenden Amine. Die O,N-disubstituierten Hydroxylamine der Tabelle IIIa sind noch weniger basisch. Für das O,N-Bis-(*p*-methoxybenzyl)-hydroxylamin (107) wurde ein pK_s -Wert von 3,0 gefunden, während die Phenoxyäthyl-Derivate sich so schwach basisch erwiesen, daß sie überhaupt nicht titrierbar waren ($pK_s < 3$).

3. O-substituierte Aldoxime (Tabelle IV)

Die O-substituierten Hydroxylamine reagieren leicht mit aromatischen und heterozyklischen Aldehyden zu wohldefinierten, meist kristallinen Aldoximen. Bei der Reaktion von O-(2,4-Dichlor-phenoxy-äthyl)-hydroxylamin (99) mit 2-Nitro-5-furfuraldehyd konnte die Bildung von zwei Isomeren beobachtet werden: die *syn*- und *anti*-O-(2,4-Dichlor-phenoxy-äthyl)-5-nitrofur-2-aldoxime (133) und (134). Die Zuordnung der *syn-anti*-Konfiguration ließ sich auf Grund physikalischer Eigenschaften wie Schmelzpunkt und Löslichkeit wahrscheinlich machen (die *syn*-Aldoxime schmelzen gewöhnlich tiefer und sind leichter löslich als die *anti*-Aldoxime).

Tabelle IV

O-substituierte Aldoxime					Smp. °C	
Nr.	A	R ₂	R ₃	R ₄	R'	Smp. °C
(122)	CH ₂	Cl	H	H		95-96 ^a
(123)	CH ₂	H	H	CH ₃ O		87 ^a
(124)	CH ₂	H	Cl	Cl		82-83 ^a
(125)	CH ₂	H	Cl	Cl		122-124 ^a
(126)	CH ₂	H	Cl	Cl		102-103 ^a
(127)	CH ₂	H	Cl	Cl		192-193 [*]
(128)	CH ₂	H	Cl	Cl		83-85 ^b
(129)	CH ₂	H	H	(CH ₃) ₂ CH		**
(130)	CH ₂	H	H	(CH ₃) ₂ CH		51-52 ^c
(131)	CH ₂ CH ₂	H	H	Cl		184-186 [*]
(132)	CH ₂ CH ₂	H	H	Cl		83-84 ^b
(133)	OCH ₂ CH ₂	Cl	H	Cl		87-88 ^a
(134)	OCH ₂ CH ₂	Cl	H	Cl		139-140 ^a

a) aus abs. Alkohol, b) aus Methanol, c) aus Pentan, d) *syn*, e) *anti*.

* Hydrochlorid (aus abs. Alkohol/Essigester)

** Sdp. 191-202°/0,1 Torr

Auch das Protonenresonanzspektrum unterstützt diese Zuordnung, indem das HC=N-Signal bei *syn*-Aldoximen bei tieferer Magnetfeldstärke auftritt als bei *anti*-Aldoximen^{74, 75, 76}.

⁷⁴ W. D. PHILLIPS, *Ann. New York Acad. Sci.* 70 (1958) 817.

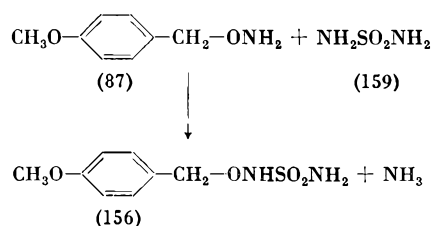
⁷⁵ E. LUSTIG, *J. Physic. Chem.* 65 (1961) 495.

⁷⁶ G. J. KARABATSOS, R. A. TALLER und F. M. VANE, *J. Amer. Chem. Soc.* 85 (1963) 2326, finden, daß auch bei Hydrazonen, Semicarbazonen und Thiosemicarbazonen die N=CH-Kerne der *anti*-Form stärker abgeschirmt sind als diejenigen der *syn*-Form.

4. Oxyharnstoff-Derivate (Tabelle V)

Die Hydrochloride der O-substituierten Hydroxylamine reagierten in wäßriger Lösung unter Erwärmung mit Kaliumcyanat und bildeten die entsprechenden Harnstoffe (Tabelle V), welche sofort, meistens in schön kristalliner Form erhalten wurden. Einige zuerst ölig anfallende Harnstoffe ließen sich leicht durch Anreiben zum Kristallisieren bringen.

Auch Alkylisocyanate reagieren mit Oxyaminen in wasserfreien Lösungsmitteln und geben die beidseitig substituierten Oxyharnstoffe (144) bis (146), (153) und (154). Durch Umsetzung mit Tosylisocyanat wurde ein Sulfonylharnstoff (155) hergestellt. Auch Sulfoharnstoff (Sulfamid) reagiert mit Oxyaminen. So entsteht aus O-(*p*-Methoxy-benzyl)-hydroxylamin (87) und Sulfamid (159) unter Ammoniakabspaltung das N-(*p*-Methoxybenzyloxy)-sulfamid (156):



Neuerdings sind einige N-Phenyl-N'-alkoxy-N'-alkylharnstoffe beschrieben worden, welche stark herbizide Wirkungen besitzen und gleichzeitig selektive, d. h. bestimmte Kulturpflanzen schonende Eigenschaften aufweisen⁷⁷. Einige N-Alkoxy-N'-alkylharnstoffe⁷⁸ wie auch der einfache Hydroxyharnstoff⁷⁹ sollen gegen Leukämie wirksam sein.

Mit gleicher Leichtigkeit wie die einfachen Harnstoffe entstehen aus den Oxyaminhydrochloriden und Kaliumthiocyanat in wäßriger Lösung die Oxythioharnstoff-Derivate (157) und (158). Bemerkenswerterweise sind sie im Gegensatz zu den Oxyharnstoffen nicht stabil, sondern zersetzen sich im Laufe von wenigen Wochen unter Bildung von dunkelbraunen Schmierern. Bereits 1876 beobachtete SCHIFF⁸⁰, daß Senföle bei der Einwirkung von Hydroxylamin unter Abscheidung von Schwefel zersetzt werden. Er hat indessen die dabei eintretende Reaktion nicht weiter untersucht. VOLTMER⁸¹, der 1891 mehrere Hydroxythioharnstoff-Derivate herstellte, fand, daß im Falle des N¹-Phenyl-N³-hydroxythioharnstoffes bei der Zersetzung Phenylcyanamid, Schwefel und Wasser entstehen. Auch von MCKAY *et*

⁷⁷ O. SCHERER, G. HÖRLEIN und K. HÄRTEL, *Angew. Chem.* 75 (1963) 851.

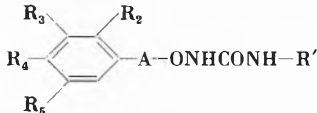
⁷⁸ Fr. 816M (22. Dezember 1960), Olin Mathieson Chem. Corp., Erfinder: B. STEARNS und J. BERNSTEIN.



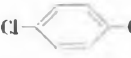
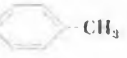
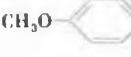

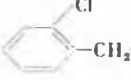



⁷⁹ B. STEARNS, K. A. LOSEE und J. BERNSTEIN, *J. Med. Pharmaceut. Chem.* 6 (1963) 201.

⁸⁰ R. SCHIFF, *Ber. dtsh. chem. Ges.* 9 (1876) 574.

⁸¹ L. VOLTMER, *Ber. dtsh. chem. Ges.* 24 (1891) 378.

Tabelle V. Oxyharnstoff-Derivate



Nr.	A	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R'	Smp. °C
(135)	CH ₂	Cl	H	H	H	H	150–151 ^a
(136)	CH ₂	Cl	H	Cl	H	H	139–141 ^b
(137)	CH ₂	H	H	CH ₃ O	H	H	120–121 ^c
(138)	CH ₂	H	CH ₃ O	CH ₃ O	CH ₃ O	H	121–122 ^c
(139)	CH ₂	H	H	(CH ₃) ₂ CH	H	H	121–122 ^d
(140)	CH ₂ CH ₂	H	H	Cl	H	H	125–126 ^e
(141)	CH ₂ CH ₂	H	CH ₃ O	CH ₃ O	CH ₃ O	H	141–142 ^c
(142)	CH(CH ₂ CH ₃)	H	H	H	H	H	118–119 ^a
(143)	CH ₃ CH(CH ₃)	H	H	H	H	H	136–137 ^d
(144)	CH ₂	Cl	H	H	H	–CH ₂ CH ₂ CH ₃	53–54 ^f
(145)	CH ₂	H	Cl	Cl	H	<i>n</i> -C ₁₁ H ₂₃	75–76 ^g
(146)	CH ₂	H	H	(CH ₃) ₂ CH	H	<i>n</i> -C ₄ H ₉	66–67 ^g
(147)	OCH ₂ CH ₂	H	H	H	H	H	96–97 ^e
(148)	OCH ₂ CH ₂	Cl	H	H	H	H	92–93 ^d
(149)	OCH ₂ CH ₂	H	Cl	H	H	H	95–96 ^d
(150)	OCH ₂ CH ₂	H	H	Cl	H	H	100–101 ^d
(151)	OCH ₂ CH ₂	Cl	H	Cl	H	H	122–123 ^h
(152)	OCH ₂ CH ₂	CH ₃ O	H	H	H	H	146–147 ⁱ
(153)	OCH ₂ CH ₂	Cl	H	Cl	H	<i>n</i> -C ₃ H ₇	75–76 ^f
(154)							138–141 ^b
(155)							149–150 ^d
(156)							114–115 ^b
(157)							95 Zers.
(158)							87–88 Zers.

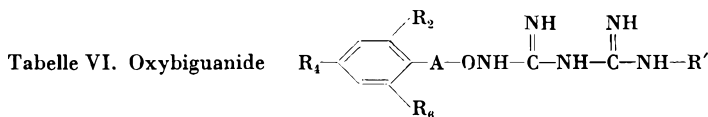
a) aus Methanol/Wasser, b) aus Toluol, c) aus Wasser, d) aus Benzol, e) aus Alkohol/Wasser, f) aus Cyclohexan, g) aus Petroläther (50–70°) h) aus Essigester, i) aus Methanol

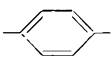
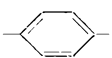
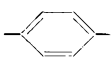
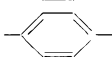
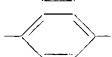

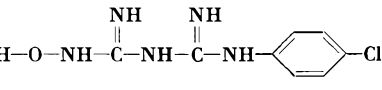

al.⁴¹ wurde kürzlich die Instabilität der Oxythioharnstoffe bestätigt und dabei die Zersetzung des N¹-(3,4-Dichlorbenzyl-oxy)-N³-(3,4-dichlor-benzyl)-thioharnstoffes eingehend studiert. Als Zersetzungsprodukte konnten sie Schwefel und 1,3,5-Tri-(3,4-dichlorbenzyl)-isomelamin isolieren. Die letztgenannte Verbindung entstand offenbar durch Polymerisation des primär gebildeten 3,4-Dichlor-benzylcyanamids.

5. Oxybiguanid-Derivate (Tabelle VI)

Durch Umsetzung der Hydroxylamine in Form ihrer Hydrochloride mit Cyanguanidin und 1-(*p*-Chlorphenyl)-

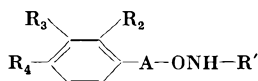
3-cyanguanidin wurden einige Oxybiguanide gewonnen (Tabelle VI). Von mikrobiologischem Interesse war die Verbindung (168), die sich von dem bekannten Malaria-mittel Proguanil nur dadurch unterscheidet, daß zwischen dem Isopropylrest und dem Guanidinstickstoff ein Sauerstoffatom eingebaut ist. Die am Stickstoff in 5-Stellung unsubstituierten Biguanide (160) bis (162) bildeten gut kristallisierende Dihydrochloride. Das zweite Chlorwasserstoffproton war freilich so locker gebunden, daß es bereits beim Trocknen im Hochvakuum als Salzsäuregas entwich. Das N¹-Isopropoxy-N⁵-*p*-chlorphenylbiguanid (168) bildete ein beständiges Monohydro-










Nr.	A	R ₂	R ₄	R ₆	R'	Smp. °C	pK _s *
(160)	CH ₂	H	(CH ₃) ₂ CH	H	H	146-147 Zersetzung ^a (Di·HCl)	2,6; 7,1
(161)	OCH ₂ CH ₂	Cl	H	H	H	153-156 Zersetzung (Di·HCl)	< 2,5; 7,9
(162)	OCH ₂ CH ₂	Cl	Cl	H	H	174-176 Zersetzung (Di·HCl)	2,4; 7,9
(163)	OCH ₂ CH ₂	Cl	Cl	H		143-144 ^b (Base)	6,1
(164)	OCH ₂ CH ₂	Cl	Cl	Cl		170-172 ^b (Base)	5,7
(165)	CH ₂	H	Cl	H		156-157 ^c (Base)	6,1
(166)	CH ₂	H	CH ₃ O	H		160-161 ^c (Base)	6,4
(167)	CH ₂	H	(CH ₃) ₂ CH	H		142-143 ^b (Base)	6,3
(168)						160-161 ^b 132-133 (Base) (HCl)	6,5

a) MAMALIS *et al.*²⁵; freie Base, Smp. 106°. b) Aus Toluol. c) Aus Alkohol. * In 80% Methylcellosolve (t = 23°, Konzentration etwa 0,1%)

Tabelle VII. N-Carbamyl- und N-Sulfamyl-hydroxylamine



Nr.	A	R ₂	R ₃	R ₄	R'	Smp. °C
(169)	CH ₂	H	H	CH ₃ O	 N-SO ₂ -	73-74 ^a
(170)	CH ₂	H	H	CH ₃ O	 N-SO ₂ -	65-67
(171)	CH ₂	H	H	CH ₃ O	 N-SO ₂ -	60-61 ^a
(172)	CH ₃	H	H	CH ₃ O	 N-CO-	52-54 ^b
(173)	CH ₂	H	H	CH ₃ O	 N-CO-	92-93 ^c
(174)	OCH ₂ CH ₂	Cl	H	Cl	 N-SO ₂ -	109-110
(175)	OCH ₂ CH ₂	Cl	H	Cl	 N-CO-	104-105 ^c

a) aus Cyclohexan, b) aus Methylcyclohexan-Benzol, c) aus Toluol

chlorid, welches einen pK_s-Wert von 6,5 aufweist. Die N¹-Benzyl- und Phenoxyäthyl-N⁵-p-chlorphenyl-Derivate sind ebenfalls keine starken Basen; ihre pK_s-Werte liegen zwischen 5,7 und 6,4 (Tabelle VI).

Schon CURD und ROSE⁸² stellten 1946 im Zusammenhang mit ihren eingehenden Arbeiten über Heilmittel gegen die Malaria das N¹-Methoxy-N⁵-p-chlorphenylbiguanid her. Später wurden von FULLER und KING⁸² sowie von NYBERG und CHRISTENSEN⁸³ einige Alkoxybiguanide synthetisiert. Kürzlich haben auch MAMALIS *et al.*^{24, 25} eine große Anzahl Alkoxy- und Arylmethoxybiguanide beschrieben.

6. N-Carbamyl- und N-Sulfamyl-hydroxylamine (Tabelle VII)

O-(p-Methoxybenzyl)- (87) und O-(2,4-Dichlorphenoxyäthyl)-hydroxylamin (99) ließen sich mit Carbamyl- und Sulfamylchloriden acylieren und lieferten die in der Tabelle VII charakterisierten N-Sulfamyl- und N-Carbamylhydroxylamine. Diese Verbindungen (169) bis (175) konnten jedoch nur durch Chromatographie über Aluminiumoxid in reiner, kristalliner Form gewonnen werden.

7. Dithien-Derivate

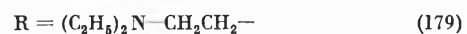
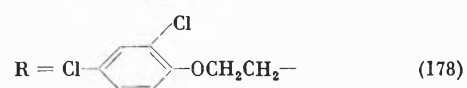
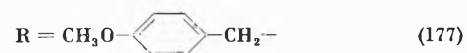
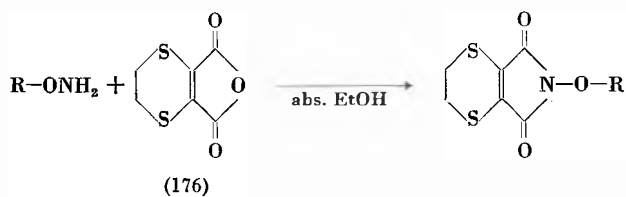
Es ist bekannt, daß Dithien-2,3-dicarbonsäureanhydrid (176) mit Aminen zu den entsprechenden N-substituierten Imiden reagiert⁸⁴. Die Umsetzung mit O-

⁸² F. H. S. CURD und F. L. ROSE, *J. Chem. Soc.* 1946, 729.

⁸³ D. D. NYBERG und B. E. CHRISTENSEN, *J. Amer. Chem. Soc.* 78 (1956) 781.

⁸⁴ W. WOLF, E. DEGENER und S. PETERSEN, *Angew. Chem.* 72 (1960) 963.

substituierten Hydroxylaminen nahm einen analogen Verlauf. Als Tastversuche wurden das N-(*p*-Methoxybenzyl-oxy)- (177), das N-(2,4-Dichlor-phenoxyäthoxy)- (178) und das N-(Diäthylaminoäthoxy)-dithien-2,3-dicarbon säureimid (179) hergestellt:



Die Elementaranalysen, Spektralaufnahmen und *pK*-Bestimmungen wurden in den Speziallaboratorien der CIBA Aktiengesellschaft durchgeführt. Wir haben die angenehme Pflicht, Dr. W. PADOWETZ für die Durchführung der Elementaranalysen, Dr. R. ZÜRCHER für die Aufnahme und Diskussion der IR- und NMR-Spektren und Dr. H. MAJER für die *pK*-Bestimmungen auch an dieser Stelle aufrichtig zu danken.