

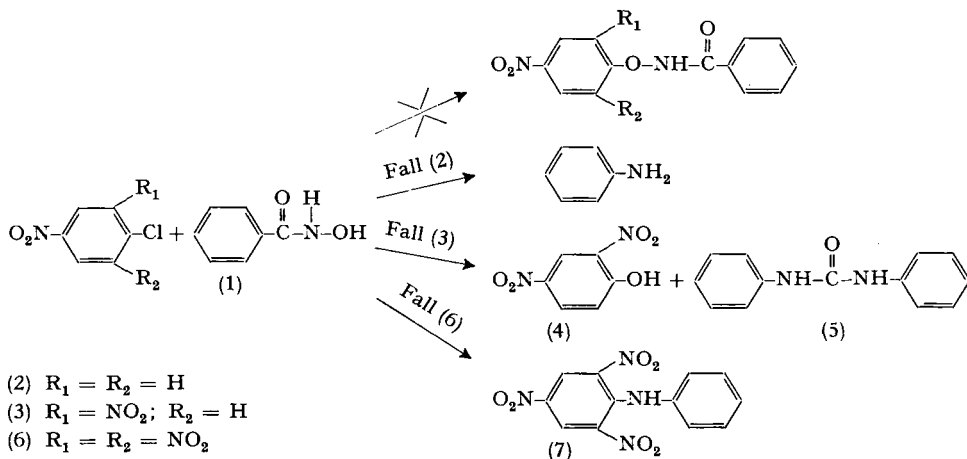
225. Über Derivate von O-Arylhydroxylaminen¹⁾von A. O. ILVESPÄÄ²⁾ und A. MARXER

(10. VII. 63)

Herrn Prof. Dr. TH. POSTERNAK zum 60. Geburtstag gewidmet

Es sind in letzter Zeit mehrere Arbeiten^{3) 4)} über O-substituierte aliphatische und araliphatische Hydroxylamine erschienen. Von den O-Arylhydroxylaminen ist unseres Wissens bis jetzt nur das unsubstituierte O-Phenyl-hydroxylamin fast gleichzeitig von BUMGARDNER & LILLY⁵⁾ und von NICHOLSON & PEAK⁶⁾ hergestellt worden. Die von THEILACKER & WEGNER⁷⁾ beschriebene Synthese von O-Arylhydroxylaminen wurde kürzlich von THEILACKER *et al.*⁸⁾ widerrufen.

Wir haben versucht, aromatische Hydroxylamine durch Umsetzung aktivierter aromatischer und heteroaromatischer Halogenverbindungen mit N-acylierten Hydroxylaminen zu erhalten. Als N-acylierte Hydroxylamine haben wir insbesondere Benzhydroxamsäure und Hydroxyurethan ausgewählt. Einerseits interessierten uns die so herstellbaren aromatischen N-Benzoylhydroxylamine bzw. die entsprechenden



¹⁾ Ein Teil dieser Arbeit wurde am IX. Nationalen Kongress der Società Chimica Italiana in Neapel vorgetragen (30. V. 62) und ist in Gazz. chim. ital. 93, 186 (1963) erschienen.

²⁾ Teile der Dissertation von ATSO O. ILVESPÄÄ, Universität Bern.

³⁾ D. McHALE, J. GREEN & P. MAMALIS, J. chem. Soc. 1960, 225, 229; P. MAMALIS, J. GREEN, D. J. OUTRED & M. RIX, *ibid.* 1963, 3915; F. WINTERNITZ & R. LACHAZETTE, Bull. Soc. chim. France 1958, 664; A. F. MCKAY, D. L. GARMAISE, G. Y. PARIS & S. GELBLUM, Canad. J. Chemistry 38, 343 (1960).

⁴⁾ B. J. R. NICOLAUS, G. PAGANI & E. TESTA, Helv. 45, 359, 1381 (1962).

⁵⁾ C. L. BUMGARDNER & R. L. LILLY, Chemistry & Ind. 1962, 559.

⁶⁾ J. S. NICHOLSON & D. A. PEAK, Chemistry & Ind. 1962, 1244.

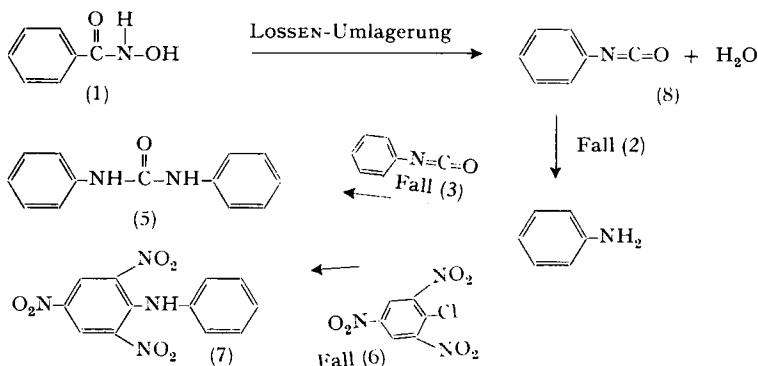
⁷⁾ W. THEILACKER & E. WEGNER, Angew. Chem. 72, 131 (1960).

⁸⁾ W. THEILACKER, K. EBKE, L. SEIDL & S. SCHWERIN, Angew. Chem. 75, 208 (1963).

N-Äthoxycarbonyl-hydroxylamine selbst, anderseits gedachten wir durch Spaltung daraus die freien Hydroxylamine zu gewinnen.

Die Umsetzung von Chlornitrobenzolen mit Benzhydroxamsäure (1) verlief nicht nach Wunsch. Neben viel Ausgangsmaterial konnten wir bei der Umsetzung mit *p*-Chlornitrobenzol (2) nur Anilin isolieren. Ebenso wenig erhielten wir den gesuchten Benzhydroxamsäureester aus 2,4-Dinitrochlorbenzol (3); vielmehr entstanden 2,4-Dinitrophenol (4) und sym. Diphenylharnstoff (5). Pikrylchlorid (6) schliesslich gab bei der Aufarbeitung anstelle des Pikryl-benzhydroxamates das 2,4,6-Trinitrodiphenylamin (7).

Die Entstehung dieser Produkte kann durch LOSSEN-Umlagerung⁹⁾ der verwendeten Benzhydroxamsäure erklärt werden:



Aus Benzhydroxamsäure (1) entstehen auf diese Weise Phenylisocyanat (8) und Wasser, welche zum Anilin reagieren. Letzteres tritt mit einer zweiten Molekel Phenylisocyanat zum sym. Diphenylharnstoff (5) zusammen oder reagiert mit Pikrylchlorid (6) zum 2,4,6-Trinitrodiphenylamin (7).

Es ist auch möglich, dass zuerst als instabiles Zwischenprodukt das gewünschte Benzhydroxamat entsteht, das dann die LOSSEN-Umlagerung eingeht. Während diese Arbeiten ausgeführt wurden, haben SEIFFER *et al.*¹⁰⁾ über ihre Untersuchungen berichtet, nach denen es ihnen gelungen ist, das 2,4-Dinitrophenylbenzhydroxamat zu isolieren. Es zeigte auch bei ihnen eine ausserordentlich grosse Neigung zur LOSSEN-Umlagerung. Das unsubstituierte Phenylbenzhydroxamat, das von NICHOLSON & PEAK⁶⁾ aus Kaliumbenzhydroxamat und Diphenyljodoniumbromid erhalten wurde, scheint beständiger zu sein.

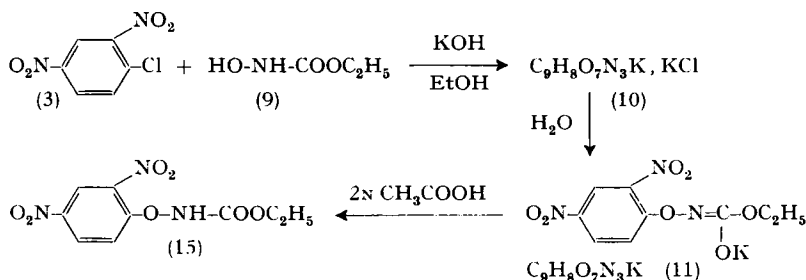
Da die Versuche mit Benzhydroxamsäure nicht zum Ziele führten, wurden Hydroxylamine mit anderen Schutzgruppen herangezogen. Dazu wählten wir zunächst das N-Hydroxyurethan. Seine Umsetzung mit reaktionsfähigen aromatischen und heteroaromatischen Halogenverbindungen lieferte die gewünschten N-Äthoxycarbonylhydroxylamine.

Zunächst wurde die Reaktion zwischen 2,4-Dinitrochlorbenzol (3) und N-Hydroxyurethan (9) untersucht. Lässt man die beiden Komponenten in alkoholischer

⁹⁾ W. LOSSEN, Liebigs Ann. Chem. 161, 347 (1872); H. L. YALE, Chem. Reviews 33, 242 (1943).

¹⁰⁾ S. SEIFFER, P. M. GALLOP, S. MICHAELS & E. MEILMAN, J. biol. Chemistry 235, 2622 (1960).

Lösung unter Kühlung in Gegenwart der berechneten Menge Kaliumhydroxid reagieren, so fällt sofort ein voluminöser, orangegefärbter Niederschlag der Brutto-

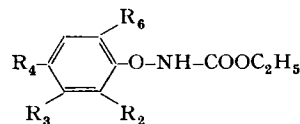


formel $\text{C}_9\text{H}_8\text{O}_7\text{N}_3\text{K}$, KCl (10) aus. Nach dem Waschen mit Wasser stimmt die Analyse auf $\text{C}_9\text{H}_8\text{O}_7\text{N}_3\text{K}$ (11). Offenbar handelt es sich um das Kaliumsalz der Enolform von N-(2,4-Dinitrophenoxy)-urethan (15). Auch das IR.-Spektrum von (11) unterstützt diese Formulierung, indem dort weder eine CO- noch eine NH-Bande sichtbar ist. Eine relativ starke Bande bei $6,09 \mu$ dürfte der $\text{C}=\text{N}$ -Absorption zuzuschreiben sein. Zerreibt man das Kaliumsalz mit 2N Essigsäure, so erhält man das freie, hellgelbe N-(2,4-Dinitrophenoxy)-urethan (15).

Die auf diese Weise hergestellten, substituierten O-Aryl-N-äthoxycarbonyl-hydroxylamine oder Phenoxyurethane sind in Tabelle 1 zusammengestellt.

Die erhaltenen Phenoxyurethane sind kristalline, stabile Verbindungen mit schwach sauren Eigenschaften. Die pK_s -Werte wurden durch potentiometrische

Tabelle 1. *Aromatische N-Äthoxycarbonyl-hydroxylamine*



Nr.	R_2	R_3	R_4	R_6	Smp. °C	Potentiometrische Titration			IR.-Absorption in μ^b)	
						pK_s^a	Mol.-Gew. gef.	theor.	NH-Bande	CO-Banden
(12)	H	H	NO_2	H	127–128	10,4	220	226	2,94	5,64; 5,74
(13)	H	H	H	NO_2	104–105	10,2	231	226	2,94	5,64; 5,73
(14)	H	H	NO_2	Cl	160–161 Zers.	9,6	265	261	2,95	5,64; 5,73
(15)	H	H	NO_2	NO_2	139–140	8,6	260	271	2,96 3,07	5,62; 5,71 5,74 (in Nujol)
(16)	NO_2	H	H	NO_2	98–99	9,5	266	271	2,96	5,64; 5,72
(17)	H	$-\text{ONH}-\text{COOC}_2\text{H}_5$	NO_2	NO_2	178 Zers.	8,1 10,1	373	374	2,93 3,15	5,60; 5,70 5,79; 5,85 (in Nujol)
(18)	H	H	CF_3	NO_2	112–113	9,5	295	294	2,95	5,63; 5,72
(19)	H	Cl	Cl	NO_2	128–129	9,3	296	295	2,96	5,64; 5,73
(20)	H	Cl	H	NO_2	124–125	9,6	254	261	2,93	5,63; 5,72
(21)	H	H	CN	NO_2	143–145	8,5	241	251	2,98	5,62; 5,71
(22)	NO_2	H	NO_2	NO_2	142–143	9,7	309	316	3,02	5,69; 5,72

^a) in 80-proz. Methylcellosolve ($t = 23^\circ$, Konz. ca. 0,1%) ^b) in Methylenchlorid

Titration bestimmt. Die dabei gleichzeitig gewonnenen Molekulargewichte stimmen recht gut mit den errechneten überein. Bei der Synthese der Verbindungen (15)–(22) fallen die Kaliumsalze direkt aus. Bei den anderen Verbindungen muss das Ausgangsmaterial zuerst durch Wasserdampfdestillation entfernt werden. Aus dem Rückstand lassen sich die Phenoxyurethane isolieren und umkristallisieren.

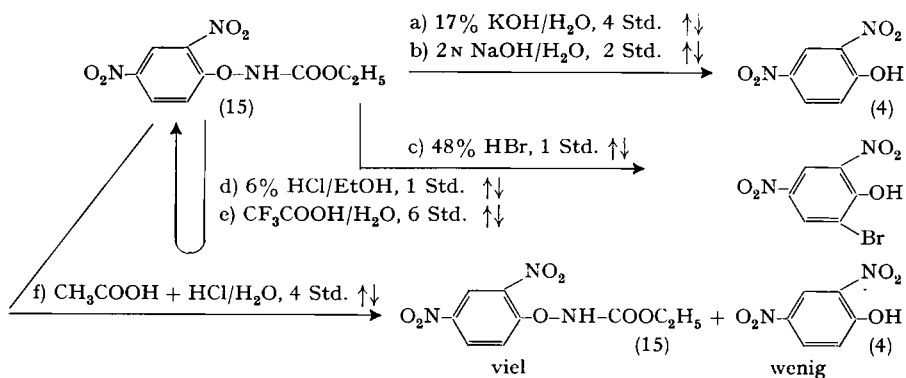
Die IR.-Spektren der Phenoxyurethane weisen neben der NH-Bande bei ca. $2,95\ \mu$ eine charakteristische Carbonyl-Doppelbande auf. Eine derartige Doppelbande als Carbonyl-Absorption ist relativ selten (vgl. z. B. Chloraceton und andere α -halogenierte Ketone¹¹⁾). Die stärkere dieser zwei Banden liegt bei etwa $5,63\ \mu$, die schwächere bei etwa $5,72\ \mu$. Dieselbe Doppelbande haben wir auch bei araliphatischen N-Äthoxycarbonyl-hydroxylaminen angetroffen.

Auch aus 3,6-Dichlorpyridazin, 2-Chlorbenzoxazol, 2-Chlorbenzthiazol, 2-Chlor-6-nitro-benzthiazol und 2,3-Dichlorchinoxalin konnten die entsprechenden N-Äthoxycarbonyl-O-aryl-hydroxylamine (23)–(27) gewonnen werden, während wir bei den entsprechenden Umsetzungen mit 2-Fluor- und 2-Brom-pyridin kein Urethan isolieren konnten. Hingegen gelang die Umsetzung mit 2-Chlor-5-nitro-pyridin und 2-Chlor-pyridin-N-oxid, bei denen das Halogen stärker aktiviert ist, zu den Urethanen (28) und (29). Die heteroaromatischen N-Äthoxycarbonyl-hydroxylamine sind in der Tabelle 2 aufgeführt.

Die O-heteroaromatisch substituierten N-Äthoxycarbonyl-hydroxylamine zeigen die charakteristischen Merkmale, auf die wir bereits bei den Phenoxyurethanen hingewiesen haben, insbesondere die schwach sauren Eigenschaften sowie die Aufspaltung der Carbonyl-Bande im IR.-Spektrum in zwei nahe beieinander liegende starke Banden. Das 2-(Äthoxycarbonylamino-oxy)-pyridin-1-oxid (29) ist unlöslich in Methylenchlorid; seine CO-Bande ist hingegen in Nujol nicht aufgespalten. Auch bei anderen Verbindungen [(15), (25)] verschwindet die zweite CO-Bande in Nujol. Die Verbindungen mit zwei Äthoxycarbonylgruppen in der gleichen Molekel [(17), (27)] zeigen die Aufspaltung wieder, sowohl in Nujol als auch in Methylenchlorid.

Das 2-(Äthoxycarbonylamino-oxy)-benzoxazol (24) zersetzt sich im Laufe von einigen Wochen bei Zimmertemperatur unter Dunkelfärbung. Das 2-(Äthoxy-

Verseifungsversuche mit N-Aryloxy-urethanen



¹¹⁾ L. J. BELLAMY & R. L. WILLIAMS, J. chem. Soc. 1957, 4294.

Tabelle 2. *Heteroaromatische N-Äthoxycarbonyl-hydroxylamine*

Nr.	Formel	Smp. °C	Potentiometrische Titration		IR.-Absorption μ			Lösungs- mittel
			pK _s *)	Mol.-Gew.	NH-Bande	CO-Banden		
						gef.	theor.	
(23)		113-114	9,9	218	218	2,96	5,64; 5,73	CH ₂ Cl ₂
(24)		81 Zers.	8,6	222	222	2,97	5,62; 5,70	CH ₂ Cl ₂
(25)		96-97	8,3	231	238	2,95 3,25	5,62; 5,72 5,64	CH ₂ Cl ₂ Nujol
(26)		134-135 Zers.	7,3	282	283	3,00	5,63; 5,72	CH ₂ Cl ₂
(27)		176 Zers.	9,8; 11,0	338	336	2,98 3,10	5,66; 5,76 5,67; 5,77	CH ₂ Cl ₂ Nujol
(28)		74-75	9,0	216	227	2,98	5,63; 5,72	CH ₂ Cl ₂
(29)		86 Expl.	8,6	190	198	3,19	5,74	Nujol

*) in 80-proz. Methylcellosolve ($t = 23^\circ$, Konz. ca. 0,1%)

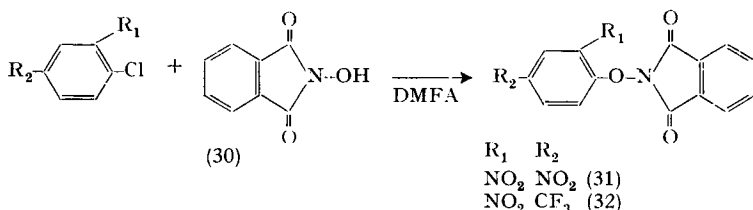
*) in 80-proz. Methylcellosolve ($t = 23^\circ$, Konz. ca. 0,1%)

carbonylamino-oxy)-benzthiazol (25) wird schon beim Trocknen bei 60° dunkel. Auch das 2-(Äthoxycarbonylamino-oxy)-pyridin-1-oxid (29) ist bei Zimmertemperatur relativ unbeständig. Beim Smp. zersetzt es sich *explosionsartig*. Seine wässrige Lösung verfärbt sich schon bei gelindem Erwärmen gelb. Die Art dieser Zersetzungsreaktionen wird noch untersucht. Das IR.-Spektrum des beim Trocknen zersetzten 2-(Äthoxycarbonylamino-oxy)-benzthiazols (25) lässt vermuten, dass Benzthiazolon-(2) eines der Spaltungsprodukte ist.

Die Verseifung dieser Urethane hätte O-Aryl-hydroxylamine liefern sollen. Die untersuchten Verseifungsmethoden (s. Schema) führten jedoch nicht zum Erfolg; es entstanden vielmehr die entsprechenden Phenole.

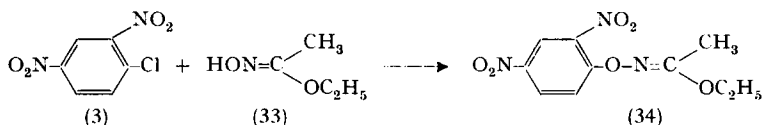
Auf eine Diskussion der negativen Verseifungsversuche soll nicht eingegangen werden. Bemerkenswert scheint die leicht erfolgende Bromierung bei der Spaltung mit Bromwasserstoffsäure.

Als weiteres, neues Derivat der O-Arylhydroxylamin-Reihe konnte N-(2,4-Dinitrophenoxy)-phtalimid (31) durch Umsetzung von 2,4-Dinitrochlorbenzol mit Phtaloxim (30) hergestellt werden:



Die Spaltung dieses Körpers mit Hydrazinhydrat lieferte aber wieder nur Dinitrophenol. Auf ähnliche Art wurde auch N-(2-Nitro-4-trifluormethyl-phenoxy)-phtalimid (32) gewonnen.

Schliesslich lieferte die Reaktion zwischen 2,4-Dinitrochlorbenzol (3) und Acethydroximsäure-äthylester (33) den O-(2,4-Dinitrophenyl)-acethydroximsäure-äthylester (34):



Die Verseifung ergab erneut kein O-Phenylhydroxylamin-Derivat, sondern 2,4-Dinitrophenol (4).

Der Grund für die negativen Resultate all dieser Verseifungsversuche dürfte darin zu suchen sein, dass die hier beschriebenen O-Arylhydroxylamine wegen der stark elektronenanziehenden Nitrogruppen im aromatischen Kern, bzw. wegen des gleichartig wirkenden Charakters der Stickstoffatome im heteroaromatischen Ring, bei der Hydrolyse weit eher unter Bildung des Phenolat-Ions als unter Bildung eines Hydroxylamins zerfallen. Das erwähnte, inzwischen hergestellte unsubstituierte O-Phenylhydroxylamin^{5) 6)} scheint wenigstens als Hydrochlorid beständiger zu sein, die freie Base wird als zersetzlich beschrieben.

Mehrere der neu hergestellten Verbindungen zeigten antibakterielle und antiparasitäre Wirkungen, so gegen Tuberkelbazillen, Pilze und gegen *Entamoeba histolytica*. Die Effekte *in vivo* waren aber für eine Weiterverfolgung zu gering.

Experimenteller Teil¹²⁾

Benzhydroxamsäure (1) wurde nach den Angaben von HAUSER & RENFROW¹³⁾ gewonnen. Sie wurde in Form der anfallenden Molekelverbindung verwendet, die nach Analyse aus einer Mol. K-Salz und einer Mol. freier Hydroxamsäure besteht. HAUSER & RENFROW beschreiben diese Verbindung als Kaliumsalz der Benzhydroxamsäure.

$C_7H_8O_2NK, C_7H_7O_2N$ (312,37) Ber. C 53,83 H 4,20% Gef. C 53,9 H 4,1%

Reaktion zwischen 4-Nitrochlorbenzol (2) und *Benzhydroxamsäure* (1). – a) Eine Suspension von 28,9 g benzhydroxamsaurem Kalium (oben beschriebene Doppelverbindung) in 150 ml abs. Dioxan wurde mit einer Lösung von 23,6 g (0,15 Mol.) 4-Nitrochlorbenzol (2) in 150 ml abs. Dioxan 12 Std. bei 95° Ölbadtemperatur gerührt. Nach dem Abkühlen wurde vom nicht umgesetzten Ausgangsmaterial abfiltriert, die Mutterlauge im Vakuum zur Trockne eingedampft, der Rückstand zur Trennung des nicht umgesetzten 4-Nitrochlorbenzols in 300 ml Äther gelöst und mit 150 ml 2N Salzsäure ausgeschüttelt. Die wässrige Schicht, mit Natronlauge alkalisch gestellt und ausgeäthert, lieferte 6,4 g einer rötlichen, öligen Base, deren bei 196–198° schmelzendes Hydrochlorid keine Smp.-Depression mit authentischem Anilinhydrochlorid zeigte. Durch Einengen der ätherischen Schicht wurden 20,5 g 4-Nitrochlorbenzol, Smp. 81–84°, zurückgewonnen.

b) Bei einem zweiten Versuch in Cellosolve (12 Std. Rückfluss) ergab die Aufarbeitung neben viel Ausgangsmaterial nur Anilin und etwas Benzoesäure.

Reaktion zwischen 2,4-Dinitrochlorbenzol (3) und *Benzhydroxamsäure* (1): Die Suspension von 28,9 g benzhydroxamsaurem Kalium in 150 ml abs. Dioxan wurde mit einer Lösung von 30,4 g (0,15 Mol.) 2,4-Dinitrochlorbenzol in 150 ml abs. Dioxan 12 Std. bei 95° Ölbadtemperatur gerührt. Nach dem Abkühlen wurde das Festprodukt abgenutscht und zwecks Trennung von wenig Kaliumchlorid mit Isopropanol extrahiert. Aus dem Isopropanol konnten 14,2 g kristallines Material gewonnen werden, Smp. 241–242° (Zers.), Misch-Smp. mit sym. Diphenylharnstoff (5) ebenso; stimmende Analyse.

Die Dioxan-Mutterlauge wurde im Vakuum eingedampft, der halbfeste Rückstand (36,1 g) zuerst aus Alkohol/Wasser, dann aus Benzol umkristallisiert. Auf diese Weise wurden weitere 3,1 g sym. Diphenylharnstoff erhalten. Die benzolische Mutterlauge wurde eingedampft. Der Rückstand (25,2 g), dreimal umkristallisiert (Alkohol, Methanol und Benzol/Cyclohexan), ergab 7,8 g reines 2,4-Dinitrophenol (4), Smp. und Misch-Smp. 112–113°.

Reaktion zwischen Pikrylchlorid (6) und *Benzhydroxamsäure* (1): Die Suspension von 28,9 g benzhydroxamsaurem Kalium in 150 ml abs. Dioxan wurde mit einer Lösung von 37,2 g (0,15 Mol.) Pikrylchlorid in 150 ml abs. Dioxan 12 Std. bei 95° Ölbadtemperatur gerührt. Nach dem Erkalten wurde von 6,3 g Kaliumchlorid abgenutscht, die Mutterlauge im Vakuum eingedampft, der Rückstand mit 200 ml Methanol ausgekocht, das nicht gelöste Produkt nach dem Kühlen abgenutscht (18,0 g) und aus Essigester umkristallisiert. Ausbeute 13,4 g; Smp. 179–181°, keine Depression mit auf anderem Wege gewonnenem 2,4,6-Trinitrodiphenylamin (7); stimmende Analyse.

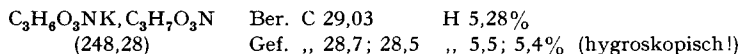
N-Hydroxyurethan (9) wurde nach FULLER & KING¹⁴⁾ hergestellt. Grössere Mengen (340 g) des Produktes konnten unter geringer Zersetzung im Vakuum bei 114–116°/1,8 Torr destilliert werden. Normalerweise wurde die Verbindung jedoch für die Umsetzungen roh eingesetzt. Der Grund dafür war, dass von NICOLAUS *et al.*⁴⁾ eine heftige Explosion bei der Destillation von N-Hydroxyurethan beschrieben wurde. Der von diesen Autoren beobachtete Siedepunkt betrug 115–120°/0,2 Torr. Versetzt man eine alkoholische Lösung des N-Hydroxyurethans mit der Hälfte der berechneten

¹²⁾ Die Smp. sind in der Kapillare in einem elektrisch geheizten Ölbad bestimmt und nicht korrigiert. Die IR.-Absorptionsspektren wurden mit dem PERKIN-ELMER-Zweistrahlinstrument, Mod. 21, mit NaCl-Prisma, aufgenommen.

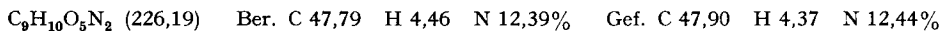
¹³⁾ C. R. HAUSER & W. B. RENFROW JR., *Org. Syntheses*, Coll. Vol. II (A. H. BLATT), p. 67, John Wiley & Sons, Inc., New York 1943.

¹⁴⁾ A. T. FULLER & H. KING, *J. chem. Soc.* 1947, 965.

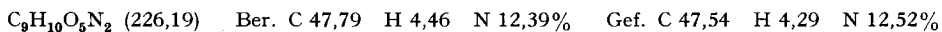
Menge alkoholischer Kaliumhydroxid-Lösung, so fällt wie bei der Benzhydroxamsäure eine Doppelverbindung aus einer Mol. K-Salz und einer Mol. freiem N-Hydroxyurethan in schön kristalliner Form aus.



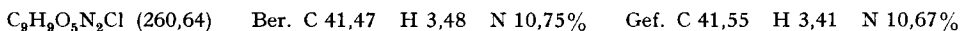
N-(4-Nitrophenoxy)-urethan (12): Eine Lösung von 63,0 g (0,4 Mol) 4-Nitrochlorbenzol in 150 ml abs. Alkohol wurde innerhalb von 10 Min. zu einer Lösung von 42,0 g (0,4 Mol) (9) und 25,5 g 88-proz. Kaliumhydroxid in 350 ml 95-proz. Alkohol getropft. Nach 14 Std. Rühren unter Rückfluss filtrierte man vom ausgefallenen Kaliumchlorid ab, verdampfte das Filtrat zur Trockne und destillierte zur Entfernung des nicht umgesetzten 4-Nitrochlorbenzols mit Wasserdampf. Der Destillationsrückstand wurde nach dem Köhlen abgesaugt und aus Wasser-Alkohol 2:1 umkristallisiert. Ausbeute 21,8 g, Smp. 126–128°. Nach nochmaligem Umkristallisieren wurden 20,4 g reines *N*-(4-Nitrophenoxy)-urethan vom Smp. 127–128° erhalten.



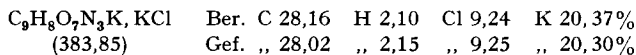
N-(2-Nitrophenoxy)-urethan (13): Aus 2-Nitrochlorbenzol wie (12) hergestellt. Smp. 104–105° (aus 50-proz. Alkohol).



N-(2-Chlor-4-nitro-phenoxy)-urethan (14): Aus 1-Nitro-3,4-dichlor-benzol wie (12) synthetisiert. Smp. 160–161° (Zers.) (aus Benzol).



N-(2,4-Dinitrophenoxy)-urethan (15): Eine Lösung von 20,2 g (0,1 Mol) 2,4-Dinitrochlorbenzol in 250 ml abs. Alkohol wurde in ca. 10 Min. zu einer Lösung von 10,5 g (0,1 Mol) (9) und 6,4 g (0,1 Mol) 88-proz. Kaliumhydroxid in 400 ml Alkohol bei einer Innentemperatur von 6–10° getropft. Anschliessend wurde 30 Min. ohne weitere Kühlung gerührt, der ausgefallene orange Niederschlag abgenutscht und mit Alkohol gewaschen. Ausbeute 16,2 g, Smp. 160° (Verpuffung!).



Wenn dieses Produkt mit Wasser von Kaliumchlorid befreit wurde, blieben nach dem Trocknen noch 12,6 g Kaliumsalz des *N*-(2,4-Dinitrophenoxy)-urethans übrig.

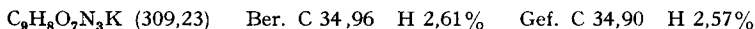


Tabelle 3. Analysenwerte der Phenoxyurethane (16) bis (21)

		Elementaranalyse								
Nr.	Bruttoformel	Berechnet %				Gefunden %				umkristallisiert aus
		C	H	N	Cl	C	H	N	Cl	
(16)	C ₉ H ₉ O ₇ N ₃ (271,18)	39,86	3,35	15,50		40,06	3,29	15,53		*)
(17)	C ₁₂ H ₁₄ O ₁₀ N ₄ (374,26)	38,51	3,77	14,97		38,60	3,73	14,90		Essigsäure/Wasser
(18)	C ₁₀ H ₉ O ₅ N ₂ F ₃ (294,20)	40,83	3,08	9,52		40,88	3,10	9,72		Alkohol/Wasser
(19)	C ₉ H ₈ O ₅ N ₂ Cl ₂ (295,08)	36,63	2,73		24,03	36,90	2,66		24,06	Ligroin (90–98°)
(20)	C ₉ H ₉ O ₅ N ₂ Cl (260,64)	41,47	3,48		13,60	41,62	3,33		13,59	Ligroin (90–98°)
(21)	C ₁₀ H ₉ O ₅ N ₃ (251,20)	47,81	3,61	16,73		48,02	3,61	16,76		Toluol

*) Das ausgefallene Kalium-Salz wurde in Wasser gelöst und mit 2N Essigsäure das Urethan in analysenreiner Form gefällt.

Das Kaliumsalz wurde im Mörser mit 100 ml 2N Essigsäure zerrieben, bis die orange Farbe verschwunden war. Dann wurde abgenutscht, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Ausbeute 10,3 g, Smp. 130–134°. Nach dem Umkristallisieren aus 75 ml Benzol wurden 7,7 g reines, hellgelbes *N*-(2,4-Dinitrophenoxy)-urethan, Smp. 139–140°, erhalten.

$C_9H_9O_7N_3$ (271,19) Ber. C 39,86 H 3,35 N 15,50% Gef. C 40,07 H 3,58 N 15,55%

Wenn man berücksichtigt, dass das gebildete Urethan-Derivat sofort unter Salzbildung ein Mol Kaliumhydroxid verbraucht und die Umsetzung statt mit 0,1 Mol mit 0,2 Mol Kaliumhydroxid vornimmt, so erhöht sich die Rohausbeute bis auf 82% d. Th.; Ausbeute an unkristallisiertem, analysenreinem Produkt: 63%.

Die *Phenoxyurethane* (16) bis (21) wurden im Prinzip nach dem gleichen Verfahren wie (15) hergestellt, wobei immer die doppelte Menge Kaliumhydroxid verwendet wurde. Bei der Synthese von *N*-(2-Nitro-5-chlor-phenoxy)-urethan (20) fiel das Kaliumsalz erst beim Erwärmen aus.

In der Tabelle 3 sind die Analysenwerte der Verbindungen (16) bis (21) zusammengestellt.

Um zu beweisen, dass bei der Synthese des *N*-(3,4-Dichlor-6-nitro-phenoxy)-urethans (19) wirklich das Chloratom in 1-Stellung reagiert hat (und nicht etwa dasjenige in 3-Stellung), wurde diese Verbindung auch durch Umsetzung von (9) mit 1,2-Dichlor-4,5-dinitro-benzol, bei dem bekanntlich¹⁵⁾ die eine Nitrogruppe beweglich ist, hergestellt. Smp. 130°, keine Depression mit dem nach dem allgemeinen Verfahren gewonnenen Produkt; identische IR.-Spektren.

$C_9H_8O_5N_2Cl_2$ (295,08) Ber. C 36,63 H 2,73 N 24,03% Gef. C 36,35 H 2,54 N 24,31%

Im Falle des *N*-(2-Nitro-5-chlor-phenoxy)-urethans (20) wäre auch denkbar, dass das *p*-ständige Chloratom reagieren würde. Dass das nicht der Fall ist, wurde durch Verseifung des Urethans (20) mit wässriger Kalilauge zum 2-Nitro-5-chlor-phenol bewiesen, Smp. 37–39°, Lit.¹⁵⁾ Smp. 41°. Das 4-Nitro-5-chlor-phenol schmilzt erst bei 121–122°¹⁶⁾.

Das *N*-(2,4,6-Trinitrophenoxy)-urethan (22) konnte nicht nach dem allgemeinen Verfahren gewonnen werden. In alkoholischer Lösung entstand nur Pikrinsäure. In Benzollösung verlief die Umsetzung dagegen glatt: Eine Suspension von 10,6 g (0,22 Mol) 50-proz. Natriumhydrid in 200 ml abs. Benzol wurde innert ca. 10 Min. mit einer Lösung von 10,5 g (0,1 Mol) wasserfreiem (9) in 75 ml abs. Benzol bei 27–30° versetzt. Anschliessend wurden 24,8 g (0,1 Mol) Pikrylchlorid in 200 ml abs. Benzol in ca. 30 Min. bei 5–9° zutropft. Man rührte noch 15 Min. bei 5–10°, nutschte das ausgefallene Natriumsalz ab, wusch mit Benzol und gab den Rückstand portionenweise unter Rühren zu 500 ml 2N Essigsäure. Es fielen dabei 13,5 g *N*-(2,4,6-Trinitrophenoxy)-urethan vom Smp. 137–140° aus; nach Umkristallisation aus 50 ml Benzol, Smp. 142–143°.

$C_9H_8O_9N_4$ (316,19) Ber. C 34,19 H 2,55 N 17,72% Gef. C 34,37% H 2,51 N 17,67%

N-(*Äthoxycarbonyl*-O-[3-chlorpyridazyl-(6)]-hydroxylamin (23): Aus 3,6-Dichlorpyridazin¹⁷⁾ und *N*-Hydroxyurethan nach der für (15) beschriebenen Methode gewonnen. Das zuerst ausgefallene Kaliumsalz war in diesem Falle leicht wasserlöslich; aus der wässrigen Lösung wurde mit 2N Essigsäure (23) analysenrein ausgefällt, Smp. 113–114°. Die Aufarbeitung der alkoholischen Mutterlauge lieferte weiteres Material.

$C_7H_8O_3N_3Cl$ (217,62) Ber. C 38,63 H 3,71 N 19,31% Gef. C 38,69 H 3,67 N 19,28%

2-(*Äthoxycarbonylamino*-oxy)-benzoxazol (24): 37,9 g (0,246 Mol) 2-Chlorbenzoxazol wurden in 20 Min. bei 27–30° zu einer Lösung von 25,9 g (0,246 Mol) (9) und 15,7 g 88-proz. Kaliumhydroxid in 250 ml Alkohol getropft. Man rührte das Reaktionsgemisch anschliessend 45 Min. bei Zimmertemperatur weiter, nutschte das Festprodukt ab, wusch mit Alkohol, löste es in 300 ml Wasser und fällte das Urethan-Derivat dann mit 200 ml 2N Essigsäure aus. Ausbeute 11,5 g (21%), Smp. 81° (Zers.).

$C_{10}H_{10}O_4N_2$ (222,20) Ber. C 54,05 H 4,54 N 12,61% Gef. C 53,75 H 4,48 N 12,61%

2-(*Äthoxycarbonylamino*-oxy)-benzthiazol (25): Wie (24) hergestellt. Smp. 96–97°.

$C_{10}H_{10}O_3N_2S$ (238,27) Ber. C 50,41 H 4,23 N 11,76% Gef. C 50,19 H 4,30 N 11,85%

¹⁵⁾ R. J. W. LEFÈVRE & E. E. TURNER, J. chem. Soc. 1927, 1119.

¹⁶⁾ H. H. HODGSON & F. H. MOORE, J. chem. Soc. 127, 1600 (1925).

¹⁷⁾ R. H. MIZZONI & P. E. SPOERRI, J. Amer. chem. Soc. 73, 1873 (1951).

2-(*Äthoxycarbonylamino-oxy*)-6-nitro-benzthiazol (26): Die Lösung von 19,6 g (0,0912 Mol) 2-Chlor-6-nitro-benzthiazol¹⁸⁾ in einem Gemisch von 100 ml Dioxan und 130 ml Dimethylformamid wurde innerhalb von 7 Min. bei 23–28° zu einer Lösung von 9,6 g (0,091 Mol) (9) und 11,8 g Kaliumhydroxid in 150 ml Alkohol, 150 ml Dioxan und 150 ml Dimethylformamid getropft. Anschliessend wurde 2 Std. bei Zimmertemperatur gerührt, von ausgefallenem Kaliumchlorid filtriert und das Filtrat in 3 l 1N Essigsäure gegossen. Das ausgefallene, hellgelbe Produkt wurde abgenutscht und mit Wasser gewaschen. Ausbeute 19,3 g, Smp. sehr unscharf 127–175°. Es wurde fein zerrieben, mit 350 ml 1N Natriumhydrogencarbonat 2 Std. bei Zimmertemperatur gerührt, abgenutscht und das Filtrat vorsichtig mit einer Lösung von 25 ml Eisessig in 80 ml Wasser angesäuert, wobei (26) ausfiel. Ausbeute 5,1 g; Smp. 134–135° (Zers.), wird bei 136° wieder fest und schmilzt endgültig sehr unscharf um 200°.

$C_{10}H_9O_5N_3$ (283,27) Ber. C 42,40 H 3,20 N 14,84% Gef. C 42,64 H 3,18 N 14,70%

2,3-Di-(*Äthoxycarbonylamino-oxy*)-chinoxalin (27): Die Lösung von 19,9 g (0,1 Mol) 2,3-Dichlorchinoxalin in 400 ml abs. Alkohol, welcher 1 ml konz. Ammoniak enthält, wurde in 30 Min. bei 20–25° zu einer Lösung von 10,5 g (0,1 Mol) (9) und 12,8 g 88-proz. Kaliumhydroxid in 400 ml Alkohol getropft und 45 Min. bei Zimmertemperatur gerührt. Der entstandene Niederschlag wurde abgenutscht, mit Alkohol gewaschen, in 200 ml Wasser gelöst, die Lösung filtriert und das Filtrat mit 100 ml 2N Essigsäure angesäuert. Die auskristallisierte Verbindung (27) wurde abgenutscht und mit Wasser gewaschen. Ausbeute 5,8 g, Smp. 176° (Zers.).

$C_{14}H_{16}O_8N_4$ (336,30) Ber. C 50,00 H 4,80 N 16,66% Gef. C 49,82 H 4,71 N 16,36%

2-(*Äthoxycarbonylamino-oxy*)-5-nitro-pyridin (28): 25,8 g (0,15 Mol) 2-Chlor-5-nitro-pyridin, in 400 ml warmem abs. Alkohol gelöst, wurden portionenweise bei 30–40° zu einer Lösung von 15,8 g (0,15 Mol) (9) und 9,7 g Kaliumhydroxid (88-proz.) in 220 ml Alkohol gegeben (Dauer 8 Min.). Anschliessend wurde über Nacht bei Zimmertemperatur gerührt, von ausgefallenem Kaliumchlorid abfiltriert, das Filtrat mit 15 ml Eisessig versetzt und eingedampft. Der halb feste Rückstand wurde mit Wasser zerrieben, abgenutscht und mit Wasser gewaschen. Ausbeute 27,9 g, Smp. 62–72°. Es wurde erst aus Di-isopropyläther, dann aus Toluol umkristallisiert. Ausbeute 14,6 g (28), Smp. 74–75°.

$C_8H_9O_5N_3$ (227,18) Ber. C 42,29 H 3,99 N 18,50% Gef. C 42,48 H 4,08 N 18,67%

2-(*Äthoxycarbonylamino-oxy*)-pyridin-N-oxid (29): Eine Lösung von 25,9 g (0,2 Mol) 2-Chlorpyridin-N-oxid in 100 ml abs. Alkohol wurde in 25 Min. bei 20–25° zu einer Lösung von 21,0 g (0,2 Mol) (9) und 12,7 g 88-proz. Kaliumhydroxid in 400 ml Alkohol getropft. Nach Rühren über Nacht bei Zimmertemperatur wurde das ausgefallene Kaliumchlorid abfiltriert und das Filtrat eingedampft. Der zum Teil kristalline Rückstand wurde mit 25 ml Wasser versetzt, in Eis gekühlt, abgenutscht und mit wenig Wasser gewaschen. Ausbeute 9,0 g (29), Smp. 86° (Zers.) (explodiert

$C_8H_{10}O_4N_2$ (198,18) Ber. O 32,29 N 14,14% Gef. O 32,43 N 14,04%

dabei!). Wegen der explosiven Natur der Substanz konnte keine C–H-Analyse gemacht werden.

Negative Spaltungsversuche mit N-(2,4-Dinitrophenoxy)-urethan (15). – a) 6,1 g N-(2,4-Dinitrophenoxy)-urethan (15) wurden mit einer Lösung von 5,1 g Kaliumhydroxid in 35 ml Wasser 4 Std. unter Rückfluss gekocht: deutlicher Ammoniakgeruch. Nach dem Abkühlen wurde der kristalline Niederschlag abgenutscht, mit Wasser gewaschen, dann durch Erwärmen in 50 ml Wasser gelöst, die Lösung mit 2N Salzsäure kongosauer gestellt und das ausgefallene 2,4-Dinitrophenol abgesaugt und getrocknet. Ausbeute 1,2 g, Smp. 111–113°, keine Smp.-Depression mit einem authentischen Muster.

Die wässrige Mutterlauge wurde ebenfalls mit Salzsäure kongosauer gestellt, wobei ein schmutziggelber Niederschlag ausfiel. Ausbeute 1,4 g, Smp. 195–210° (Zers.). Das Produkt enthält noch 2,4-Dinitrophenol, das beim Trocknen im Vakuum teilweise sublimiert. Ein Anhaltspunkt für die Bildung des gesuchten Hydroxylamins war nicht vorhanden.

b) 5,0 g (15) wurden mit 50 ml 2N Natronlauge 2 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach dem Abkühlen wurde das Festprodukt (1,3 g) abgenutscht, mit Wasser gewaschen und aus 25 ml 2N Essigsäure umkristallisiert. Ausbeute 0,46 g 2,4-Dinitrophenol; Smp. 112–113°, keine Smp.-Depression mit authentischem Muster.

¹⁸⁾ L. KATZ, J. Amer. chem. Soc. 73, 4009 (1951).

c) 5,0 g (15) wurden mit 25 ml 48-proz. Bromwasserstoffsäure 1 Std. unter Rückfluss gekocht. Anfangs entwickelten sich rotbraune Dämpfe (Br_2 !), die später offenbar unter Bromierung des entstehenden Phenols verschwanden. Beim Abkühlen fiel ein kristallines Produkt aus. Es wurde abgenutscht, mit Wasser gewaschen und aus 100 ml 50-proz. Alkohol umkristallisiert. Ausbeute 3,1 g, Smp. 118–120°, keine Depression mit authentischem 6-Brom-2,4-dinitro-phenol; stimmende Analyse.

d) 6,1 g (15) und 50 ml 6-proz. alkoholische Salzsäure wurden 1 Std. unter Rückfluss gekocht und die klare Lösung im Vakuum zur Trockne eingengt. Ausbeute 5,9 g, Smp. 125–133°, keine Depression mit dem Ausgangsmaterial.

e) 4,0 g (15), 20 ml Trifluoressigsäure und 1 ml Wasser wurden 6 Std. unter Rückfluss gekocht, noch heiss mit 25 ml Wasser verdünnt, in Eis gekühlt, abgenutscht, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Ausbeute 3,63 g, Smp. 138–140°, keine Depression mit dem Ausgangsmaterial.

f) 3,5 g (15), 20 ml Eisessig und 1 ml konz. Salzsäure wurden 4 Std. unter Rückfluss gekocht, noch heiss mit 30 ml Wasser versetzt, abgenutscht, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Ausbeute 2,4 g, Smp. 136–138°, keine Depression mit dem Ausgangsmaterial. Die Mutterlauge wurde zur Trockne eingedampft. Ausbeute 0,56 g halbfestes Material, Smp. (auf Ton getrocknet) 100–108°, keine Depression mit 2,4-Dinitrophenol.

N-(2,4-Dinitrophenoxy)-*phthalimid* (31): Zu einer Lösung von 10,2 g (0,05 Mol) 2,4-Dinitrochlorbenzol und 8,2 g Phthaloxim¹⁹⁾ in 150 ml Dimethylformamid wurde bei 65° während 1 Std. eine Lösung von 3,2 g (0,05 Mol) 88-proz. Kaliumhydroxid in 11 ml Methanol getropft. Man kühlte auf Zimmertemperatur, verdünnte mit 500 ml Wasser und nutschte nach einigem Stehen das ausgefallene Produkt ab. Ausbeute 11,2 g, Smp. 135–150°. Es wurde aus 25 ml Aceton nach Zugabe von 250 ml Methanol kristallin erhalten. Ausbeute an (31) 3,9 g, Smp. 185–187°.

$\text{C}_{14}\text{H}_7\text{O}_7\text{N}_3$ (329,22) Ber. C 51,07 H 2,14 N 12,76% Gef. C 50,97 H 2,32 N 12,79%

N-(2-Nitro-4-trifluormethyl-phenoxy)-*phthalimid* (32): Zu einer Suspension von 5,1 g (0,11 Mol) 50-proz. Natriumhydrid in 50 ml abs. Dimethylformamid wurden in 45 Min. bei 35–45° 16,3 g (0,1 Mol) Phthaloxim in 100 ml abs. Dimethylformamid unter kräftigem Rühren getropft. Das dunkelrote Phthaloximnatrium fällt dabei aus. Anschliessend liess man 22,6 g (0,1 Mol) 3-Nitro-4-chlorbenzotrifluorid in 50 ml abs. Dimethylformamid bei 40–50° in 30 Min. zutropfen und das Reaktionsgemisch darauf 3 Std. bei 90° Aussentemperatur rühren. Die Farbe schlägt dabei in Gelb um. Am folgenden Morgen wurde durch Celite filtriert und das Filtrat zur Trockne eingedampft. Ausbeute: 41,6 g noch Lösungsmittel enthaltendes, rohes (32), Smp. 162–167°. Es wurde aus Benzol und aus Isopropanol umkristallisiert. Ausbeute 10,1 g, Smp. 171–172°, kleine, farblose Nadeln.

$\text{C}_{15}\text{H}_7\text{O}_5\text{N}_2\text{F}_3$ (352,22) Ber. C 51,15 H 2,00 N 7,95% Gef. C 51,02 H 2,11 N 7,92%

Spaltung von (31) mit Hydrazinhydrat: 3,9 g (31) wurden in 30 ml Dimethylformamid gelöst, auf 70° aufgeheizt und mit 2,4 ml Hydrazinhydrat versetzt. Die Mischung erwärmte sich auf 100° und wurde dunkel. Nach 4stdg. Rühren bei Zimmertemperatur wurde das ausgefallene Derivat der Phtalsäure (1,2 g) abgenutscht und die Mutterlauge im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde mit 25 ml Wasser zerrieben, filtriert und mit 2*N* Essigsäure angesäuert. Hierbei fiel 0,96 g 2,4-Dinitrophenol, Smp. 108–110°, aus. Es zeigte keine Depression mit reinem 2,4-Dinitrophenol.

O-(2,4-Dinitrophenyl)-*acethydroximsäure-äthylester* (34): 60,9 g (0,3 Mol) 2,4-Dinitrochlorbenzol in 750 ml abs. Alkohol wurden in 30 Min. bei 5–10° zu einer Lösung von 30,9 g Acethydroximsäure-äthylester²⁰⁾ und 19,1 g 88-proz. Kaliumhydroxid in 400 ml Alkohol getropft. Man rührte 45 Min. unter gelegentlichem Kühlen (Temp. < 10°), nutschte ab und wusch zuerst mit Alkohol, dann mit Wasser. Ausbeute 66,7 g (83%) (34), Smp. 110–112°. Durch Umlösen aus 400 ml Alkohol wurden 62,5 g (77%) reines (34), Smp. 111–112°, erhalten.

$\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{O}_6\text{N}_3$ (269,21) Ber. C 44,61 H 4,12 N 15,61% Gef. C 44,85 H 4,40 N 15,84%

Spaltung von (34) mit Salzsäure: 6,7 g (0,025 Mol) (34) wurden in 60 ml abs. Dioxan gelöst, die Lösung mit 0,45 ml (0,025 Mol.) Wasser und 10,5 ml 2,38*N* alkoholischer Salzsäure versetzt. Man liess das Reaktionsgemisch 18 Std. bei Zimmertemperatur stehen, filtrierte vom gebildeten Am-

¹⁹⁾ BASLER CHEM. FABRIK, D. R. P. 130680 (1901).

²⁰⁾ J. HOUBEN & E. SCHMIDT, Ber. deutsch. chem. Ges. 46, 3616 (1913).

moniumchlorid (0,65 g, 0,012 Mol) ab, versetzte die Mutterlauge mit 3 ml konz. Ammoniak, verdampfte zur Trockne und zerrieb den festen Rückstand mit 30 ml 2N Essigsäure, nutschte ab und wusch mit Wasser. Ausbeute 4,7 g dunkles, bei 81–87° schmelzendes Produkt. Das IR.-Spektrum dieses Produktes weist alle Banden des 2,4-Dinitrophenols und ausserdem charakteristische Banden von (34) auf. Nach dem Umkristallisieren aus Eisessig-Wasser wurden 1,2 g fast reines (34) regeneriert, Smp. 110–111°.

Die Elementaranalysen, Spektralaufnahmen und pK-Bestimmungen wurden in unseren Speziallaboratorien unter der Leitung der Dres. W. PADOWETZ, E. GANZ und R. ZÜRCHER, bzw. H. MAJER durchgeführt. Wir möchten den genannten Herren auch an dieser Stelle für ihre Hilfe aufrichtig danken. Für die verschiedenen mikrobiologischen Prüfungen danken wir den Herren Dres. KRADOLFER, NEIPP, SACKMANN und WYLER.

SUMMARY

By reacting suitably activated aromatic and hetero-aromatic halogen compounds with N-hydroxyurethane, N-hydroxyphthalimide, or the ethyl ester of aceto-hydroxamic acid, several new derivatives of O-arylhydroxylamines have been obtained, such as a series of aromatic and hetero-aromatic N-ethoxycarbonyl-hydroxylamines (tables 1 and 2), two N-phenoxy-phthalimides, and a new N-phenoxy-acetimido ethyl ester.

The aromatic N-ethoxycarbonyl-hydroxylamines (hydroxyurethanes) are crystalline, weakly acidic compounds. The new phenoxyurethanes seem to be stable, whereas some compounds of the hetero-aromatic series are less so.

Cleavage of the phenoxyurethanes by the various methods available did not yield the O-arylhydroxylamines which it was hoped to obtain, but the corresponding phenols.

Forschungslaboratorien der CIBA AKTIENGESELLSCHAFT, Basel,
Pharmazeutische Abteilung

226. Reaktionen von Steroid-Hypoioditen VI¹⁾. Substitutionen tertiärer Wasserstoffatome

Über Steroide, 200. Mitteilung²⁾
von K. Heusler und J. Kalvoda

(11. VII. 63)

In unseren bisherigen Mitteilungen über Reaktionen von Steroid-Hypoioditen haben wir uns ausschliesslich mit der Substitution der angulären Methylgruppen bei Steroiden, ausgehend von 2 β -³⁾, 4 β -³⁾, 6 β -⁴⁾, 11 β -¹⁾ und 20⁵⁾-Hydroxysteroiden, beschäftigt. Für die Spaltung einer CH-Bindung in einer CH₃-Gruppe sind aber

¹⁾ V. Arbeit dieser Reihe: J. KALVODA, K. HEUSLER, G. ANNER & A. WETTSTEIN, *Helv.* **46**, 618 (1963).

²⁾ 199. Mitteilung: J. KALVODA & K. HEUSLER, *Chemistry & Ind.*, 1963, 1431.

³⁾ K. HEUSLER, J. KALVODA, P. WIELAND, G. ANNER & A. WETTSTEIN, *Helv.* **45**, 2575 (1962).

⁴⁾ K. HEUSLER, J. KALVODA, P. WIELAND, G. ANNER & A. WETTSTEIN, *Helv.* **45**, 2161 (1962).

⁵⁾ CH. MEYSTRE, K. HEUSLER, J. KALVODA, P. WIELAND, G. ANNER & A. WETTSTEIN, *Helv.* **45**, 1317 (1962).