

Über einige Derivate der Aminoxyessigsäure

Von

A. Frank und K. Riedl

Aus der chemischen Forschungsabteilung
der „Biochemie“ Ges. m. b. H., Kundl, Tirol

(Eingegangen am 21. April 1961)

Es werden Derivate der Aminoxyessigsäure*, die sich durch Abwandlung der Carboxyl- und Aminoxygruppe ergeben, beschrieben. Der Abbau der Isopropylidenaminoxyessigsäure nach *Curtius* ergibt das Isopropylidenaminoxy-methyl-isocyanat, das sich in üblicher Weise mit Aminen und Alkoholen umsetzen läßt. Es wird gezeigt, daß Isopropyliden-aminoxyacetylchlorid zur Herstellung von längerkettigen Aminoxyverbindungen herangezogen werden kann.

Eines der am längsten bekannten O-Alkylderivate des Hydroxylamins ist die Aminoxyessigsäure, die schon *A. Werner* und Mitarbeiter darstellten¹. Diese Verbindung, deren Synthese später von *E. Borek* und *H. T. Clarke*² wesentlich verbessert wurde, zeigt nach Untersuchungen von *C. B. Favour*³ bakteriostatische Aktivität gegen eine Reihe von Mikroorganismen, eine Eigenschaft, die in neuerer Zeit auch noch an anderen organischen Hydroxylaminverbindungen festgestellt werden konnte. Die bakteriostatischen Eigenschaften der Aminoxyessigsäure veranlaßten uns, einige Derivate und Abbauprodukte derselben herzustellen und näher zu untersuchen.

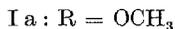
Zunächst wurden einige Abkömmlinge der Aminoxyessigsäure, die sich durch die allgemeine Formel

¹ Ber. dtsh. chem. Ges. **26**, 1567 (1893); **27**, 3350 (1894).

² J. Amer. Chem. Soc. **58**, 2020 (1936).

³ J. Bacteriol. **55**, 1 (1948); Chem. Abstr. **42**, 2316 (1948).

* Die Bezeichnungsweise von O-Alkylhydroxylaminen wird in der Literatur nicht einheitlich gehandhabt, so daß auch die Bezeichnung Amino-oxyessigsäure manchmal anzutreffen ist.



wiedergeben lassen, dargestellt.

Ausgehend vom Aminoxyessigsäure-semihydrochlorid, das aus der Isopropylidenaminoxyessigsäure



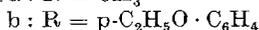
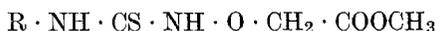
durch Spaltung mit Salzsäure zugänglich ist², läßt sich durch Veresterung mit Methanol-Schwefelsäure der Methylester (Ia) herstellen.

Der Ester (Ia) erleidet in wäßrigem Medium anscheinend Selbstkondensation, wobei sich nach längerem Stehen aus der Lösung ein Niederschlag abscheidet, dessen Konstitution noch nicht näher untersucht wurde.

Aus Ia lassen sich in üblicher Weise das Amid (Ib) und das Hydrazid (Ic) der Aminoxyessigsäure herstellen. Der Aminoxyessigsäuremethylester (Ia) reagiert außerdem leicht mit Isocyanaten und Isothiocyanaten unter Bildung der entsprechenden Oxyharnstoffe (z. B. II) bzw. Oxythioharnstoffe (III a, b)

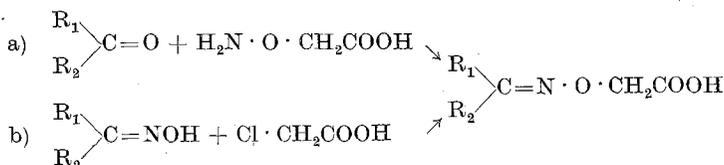


II



Die Acylierung der Aminoxyessigsäure kann in üblicher Weise durchgeführt werden. Dargestellt wurden das Benzoyl-, Benzolsulfonyl- und Chloracetylderivat.

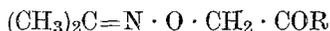
Alkylderivate der Aminoxyessigsäure lassen sich einerseits durch Umsetzung von Oxoverbindungen mit Aminoxyessigsäure (a), andererseits aus den entsprechenden Oximen mit Chloressigsäure (b) herstellen:



Nach Verfahren a) wurden die Verbindungen IV a—i des experimentellen Teils, nach Verfahren b) die Verbindungen IV j—k hergestellt.

Einige Verbindungen von diesem Typus sind bereits früher beschrieben worden^{2, 4, 5}.

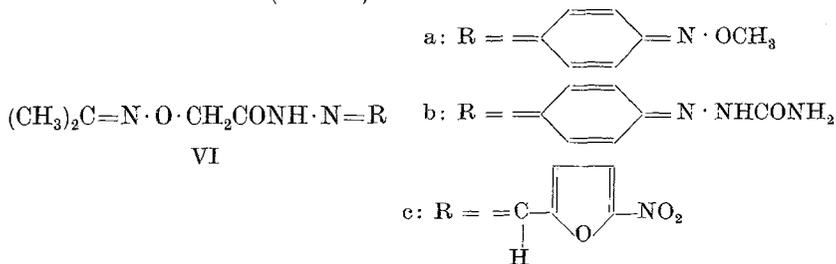
Die Spaltung dieser auch als Carboxymethoxime bezeichneten Verbindungen mit Säuren erwies sich in allen Fällen als schwierig; auch die Isopropylidenverbindung läßt sich nur durch längere Einwirkung von heißer, verd. Salzsäure in befriedigender Weise spalten^{2, 6}. Aus der Isopropylidenaminoxyessigsäure wurden einige Derivate der allgemeinen Formel V



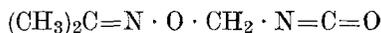
dargestellt.

So wird durch Einwirkung von Thionylchlorid das Isopropylidenaminoxyacetylchlorid (Va) erhalten, aus welchem sich in üblicher Weise Acylderivate von Aminen und Aminosäuren gewinnen lassen.

Mit Methanol und Schwefelsäure verestert, liefert die Isopropylidenaminoxyessigsäure den Methylester Vb, der zur Herstellung des Amids Vc und des Hydrazids Vd verwendet werden kann. Aus dem Hydrazid Vd konnten durch Reaktion mit Carbonylverbindungen verschiedene Hydrazone erhalten werden (VIa—c):



Beim *Curtius*schen Abbau des Hydrazids Vd konnte das Isopropylidenaminoxymethylisocyanat (VII)



VII

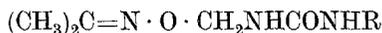
gefaßt werden. Dieses polymerisiert nach kurzer Zeit zu einer festen, in allen Lösungsmitteln unlöslichen und gegen verd. Säuren und Alkalien beständigen, weißen Masse. In verd. Benzollösung ist das Isocyanat

⁴ M. Anchel und R. Schönheimer, J. Biol. Chem. **124**, 609 (1938); **114**, 539 (1936).

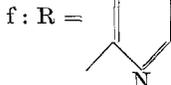
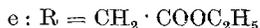
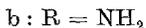
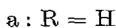
⁵ N. N. Cohn, Pharmaz. Zhalle **55**, 737 (1914); A. Hantzsch und W. Wild, Ann. Chem. **289**, 285 (1896).

⁶ M. H. Lott, J. Amer. Chem. Soc. **70**, 1972 (1948).

beständiger und kann zu verschiedenen Umsetzungen herangezogen werden. Mit Aminen entstehen substituierte Harnstoffe der allgemeinen Formel (VIII a—h),



VIII

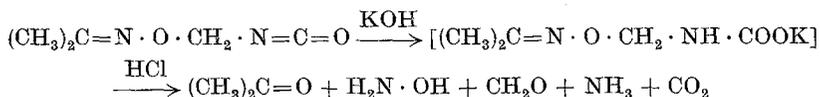


mit Äthanol wurde das entsprechende Urethan (IX) erhalten:

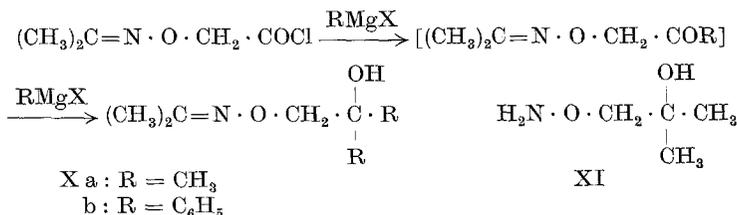


IX

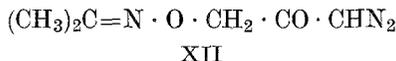
Bei der Hydrolyse von VII und IX tritt eine vollständige Zerlegung der Verbindungen ein, wobei bei der Spaltung des Isocyanates Aceton, Hydroxylamin, Formaldehyd, Ammoniak und Kohlendioxyd als Spaltstücke nachgewiesen werden konnten:



Zur Umwandlung der Isopropylidenaminoxycyessigsäure in längererkettige Verbindungen wurde zunächst die Einwirkung von Isopropylidenaminoxycetylchlorid (Va) auf Grignardreagentien untersucht. Dabei konnte festgestellt werden, daß auch bei Reaktion von nur einem Mol Grignardreagens und unter Bedingungen, die die Ketonbildung begünstigen sollten, stets nur der entsprechende tertiäre Alkohol zu isolieren war. Es wurden auf diese Weise 1-Isopropylidenaminoxycetyl-2-methylpropanol-(2) (Xa) bzw. das 1-Isopropylidenaminoxycetyl-2,2-diphenyläthanol-(2) (Xb) hergestellt. Hydrolyse der erstgenannten Verbindung mit verd. Salzsäure führte zu 1-Aminoxy-2-methylpropanol-(2) (XI):

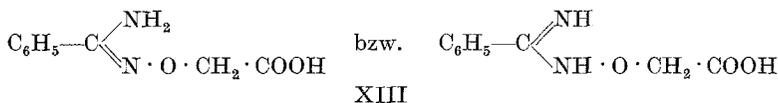


Eine weitere Möglichkeit zur Verlängerung der Kohlenstoffkette schien uns die Einwirkung von Diazomethan auf das Säurechlorid (Va) zu bieten. Dabei konnte Isopropylidenaminoxydiazooacetone (XII)

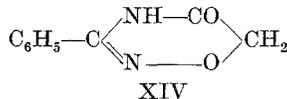


isoliert werden. Versuche, diese Verbindung mit H-aciden Stoffen umzusetzen, führten jedoch zu keinen definierten Produkten, da das Diazoketon zu zersetzlich war.

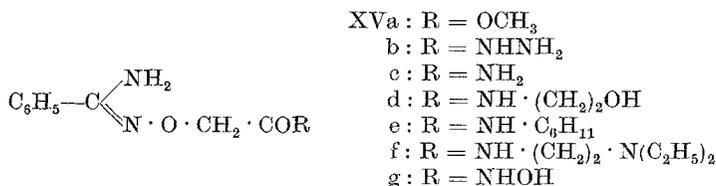
Als weitere Derivate der Aminoxyessigsäure wurden von uns die Benzamidoxim-O-essigsäure (XIII)



und deren Abkömmlinge untersucht. Für die Säure XIII, die erstmals von *H. Koch*⁷ beschrieben worden war, konnte eine verbesserte Darstellungsmethode gefunden werden. Während die Umsetzung von Benzamidoxim mit Chloressigester nach den Angaben *A. Werners*¹ stets zu Gemischen von Ester, freier Säure und einem Cyclisierungsprodukt (XIV)



führt, reagiert Benzamidoxim mit Chlor- oder Bromessigsäure in Gegenwart von Alkali schon bei Zimmertemp. unter Bildung von Benzamidoxim-O-essigsäure (XIII) in befriedigender Ausbeute. Aus der Säure konnte eine Reihe von Verbindungen vom Formeltyp XV:



hergestellt werden. Benzamidoxim-O-acethydrasid (XVb) konnte neben der Darstellung aus dem Ester (XVa) auch durch Spaltung von 5-Oxo-3-phenyl-dihydro-1,2,4-oxdiazin (XIV) mit Hydrazinhydrat erhalten werden. Während bei der Einwirkung von alkohol. Hydrazinhydrat auf Benzamidoxim-O-essigsäure lediglich das Hydrazinsalz derselben gebildet wird, führt die Reaktion mit wässrigem Hydrazin beim Kochen zu einer weitgehenden Spaltung des Moleküls.

⁷ Ber. dtsch. chem. Ges. **22**, 3161 (1889).

Experimenteller Teil

Aminoxyessigsäuremethylester (Ia)

22 g Aminoxyessigsäure-semihydrochlorid werden durch Schütteln mit 120 ml Methanol und 5,3 ml konz. H_2SO_4 in Lösung gebracht. Nach Stehen über Nacht erhitzt man 10 Stdn. unter Rückfluß und destilliert dann das Methanol im Vak. ab. Der sirupöse Rückstand wird mit 15 ml H_2O und 100 ml Äther versetzt und durch Zugabe von festem $NaHCO_3$ der Ester in Freiheit gesetzt. Durch mehrmaliges Ausschütteln mit Äther, Trocknen der Lösung mit Na_2SO_4 und Destillation erhält man 18 g Ester, Sdp.₁₁: 66,5°.

$C_3H_7NO_3$. Ber. C 34,28, H 6,71, N 13,33. Gef. C 34,46, H 6,96, N 13,46.

Farblose, mit Wasser und den meisten organischen Lösungsmitteln leicht mischbare Flüssigkeit. Nach längerem Stehen tritt unter Viskositätszunahme anscheinend Selbstkondensation ein.

Aminoxyessigsäureamid

5,3 g Aminoxyessigsäuremethylester werden mit 50 ml alkohol. NH_3 versetzt. Nach 2täg. Stehen bei Zimmertemp. filtriert man von einem flockigen Niederschlag ab und dampft die Lösung im Vak. zur Trockene. Nach Umkristallisieren des Rückstandes aus absol. Äthanol erhält man 1,5 g Amid (Ib) in Form farbloser, langer Nadeln, die bei 72,5 — 73,5°* schmelzen und in Wasser und Alkohol leicht löslich sind.

$C_2H_6N_2O_2$. Ber. C 26,67, H 6,71, N 31,10. Gef. C 26,61, H 6,78, N 31,29.

Aminoxyessigsäurehydrazid

5,3 g Ia versetzt man unter Kühlung mit Eis-NaCl tropfenweise mit 2,6 g Hydrazinhydrat. Nach 2täg. Stehen im Eisschrank werden die Kristalle abgesaugt und aus absol. Methanol umkristallisiert. 3,9 g Hydrazid (Ic); große, weiße Nadeln, Schmp. 68—69°. Leicht löslich in Wasser, weniger in Alkohol.

$C_2H_7N_3O_2$. Ber. C 22,86, H 6,71, N 39,98. Gef. C 22,80, H 6,80, N 39,73.

N-Isopropylidenaminoxymethyl-N'-(carboxymethyl)methoxy]-harnstoff (II)

Zu einer Lösung von 0,07 Mol Isopropylidenaminoxymethylisocyanat (VII) in Benzol werden 5,3 g Ia gegeben. Nach 24 Stdn. saugt man den gebildeten Harnstoff ab, wäscht mit Benzol und dampft die Mutterlauge im Vak. ein. Man erhält 10,5 g feine, weiße Nadeln (II); Schmp. (aus Benzol) 106,5°.

$C_8H_{15}N_3O_5$. Ber. C 41,20, H 6,48, N 18,02. Gef. C 41,01, H 6,57, N 18,12.

N-Methyl-N'-(carboxymethyl)methoxy]-thioharnstoff (IIIa)

Zu 3,1 g Aminoxyessigsäuremethylester gibt man 2,2 g Methylisothiocyanat. Nach 24stdg. Stehen wird mit wenig Benzol verrührt, die Kristalle abgesaugt und mit Benzol nachgewaschen. Ausb. 3,7 g IIIa. Aus Benzol farblose Blättchen, die bei 109—110° schmelzen. Leicht löslich in Alkohol und $CHCl_3$, weniger in Wasser und Benzol.

$C_5H_{10}N_2O_3S$. Ber. C 33,70, H 5,66, N 15,72. Gef. C 33,41, H 5,62, N 15,65.

* Sämtliche Schmelzpunktsbestimmungen wurden mit dem Kofler-Heizmikroskop durchgeführt.

N-4-Äthoxyphenyl-*N'*-[(carboxymethyl)methoxy]-thioharnstoff (IIIb)

In analoger Weise können aus 3 g 4-Äthoxyphenylisothiocyanat, gelöst in wenig Benzol, und 2,6 g Aminoxyessigsäuremethylester 4,1 g Thioharnstoff IIIb erhalten werden. Farblose Nadeln vom Schmp. 106—108°, die sich nach wenigen Tagen unter Braunfärbung zersetzen.

Benzolsulfonylaminoxyessigsäure

Man schüttelt eine wäßrige Lösung von Aminoxyessigsäure-semihydrochlorid mit verd. NaOH und Benzolsulfochlorid, säuert mit HCl an und kristallisiert aus Wasser um. Lange, farblose Nadeln, Schmp. 171—173° (unter geringer Zers.).

$C_9H_9NO_5S$. Ber. C 41,56, H 3,92, N 6,06. Gef. C 41,22, H 3,97, N 6,23.

Benzoylaminoxyessigsäure

Die durch Benzoylierung von Aminoxyessigsäure-semihydrochlorid mit Benzoylchlorid und verd. NaOH und Ansäuern mit verd. HCl erhaltene rohe Benzoylaminoxyessigsäure wird durch Extraktion mit Äther von Benzoesäure befreit und aus Wasser umkristallisiert. Farblose Blättchen, Schmp. 145°.

$C_9H_9NO_4$. Ber. C 55,39, H 4,65, N 7,18. Gef. C 55,24, H 4,74, N 7,41.

Chloracetylaminoxyessigsäure

10,9 g Aminoxyessigsäure-semihydrochlorid, gelöst in wenig Wasser, werden mit 75 ml 2 n NaOH neutralisiert. Bei 0° gibt man unter Rühren eine Lösung von 17 g Chloracetylchlorid in 60 ml Äther zu, dann im Lauf von 2 Stdn. tropfenweise 123 ml 2 n NaOH. Nach Ansäuern mit 5 n HCl wird im Vak. bei 40—50° zur Trockne eingedampft, der Eindampfrückstand 3mal mit je 100 ml Äthylacetat extrahiert, das Solvens abdestilliert und der ölige Rückstand zur Entfernung von Chloressigsäure 3mal mit je 200 ml Petroläther ausgekocht. Das Chloracetylderivat kristallisiert im Eischrank und schmilzt nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Äthylacetat bei 114—116° (farblose Nadeln).

$C_4H_6ClNO_4$. Ber. C 28,67, H 3,61, N 8,36. Gef. C 28,97, H 3,62, N 8,16.

Durch Umsetzung von Natriumaminoxyacetat bzw. Aminoxyessigsäure-semihydrochlorid mit der entsprechenden Oxoverbindung in Wasser, eventuell unter Zusatz eines geeigneten Lösungsvermittlers (z. B. Alkohol), Ansäuern mit verd. HCl und Umkristallisieren werden folgende Carboxymethoxime dargestellt (IVa—IVi):

o-Hydroxybenzaldehydcarboxymethoxim (IVa)

Farblose Nadeln aus Wasser, Schmp. 147°.

$C_9H_9NO_4$. Ber. C 55,43, H 4,65, N 7,18. Gef. C 55,70, H 4,89, N 6,97.

p-Hydroxybenzaldehydcarboxymethoxim (IVb)

Farblose Blättchen aus Wasser, Schmp. 150°.

$C_9H_9NO_4$. Ber. C 55,43, H 4,65, N 7,18. Gef. C 55,07, H 4,69, N 7,15.

p-Nitrobenzaldehydcarboxymethoxim (IVc)

Schwachgelbe, dünne Blättchen aus Essigsäure-Wasser. Schmp. 144—145°. $C_9H_8N_2O_5$ (224,17). Ber. N 12,50, Gef. N 12,34. Äquivalentgew.: Gef. 225,4.

p-Acetylamino-benzaldehydcarboxymethoxim (IVd)

Farblose Nadeln aus Essigsäure-Wasser. Schmp. 206—209°.

$C_{11}H_{12}N_2O_4$ (236,23). Ber. N 11,86. Gef. N 11,77. Äquivalentgew.: Gef. 236,5.

5-Nitrofuraldehydcarboxymethoxim (IVe)

Blättchen aus Wasser, Schmp. 165—166°.

$C_7H_6N_2O_6$ (214,14). Ber. N 13,08. Gef. N 13,0. Äquivalentgew.: Gef. 214,1.

Isonicotinaldehydcarboxymethoxim (IVf)

Farblose Nadeln, schwer löslich in Wasser, löslich in Laugen und Säuren. Reinigung durch Lösen in der ber. Menge verd. NaOH und Fällen mit HCl. Schmp. 218—221°.

$C_8H_8N_2O_3$ (180,16). Ber. N 15,55. Gef. N 15,28. Äquivalentgew.: Gef. 180,5.

Benzochinon-(1,4)-bis-carboxymethoxim (IVg)

Diese Verbindung wird durch Erwärmen einer wäßrigen Lösung von Aminoxyessigsäure-semihydrochlorid mit Benzochinon auf dem Wasserbad erhalten. Das Rohprodukt kann aus Essigsäure—Wasser, anschließend aus Methanol umkristallisiert werden. Hellgelbe, prismatische Kriställchen, die sich ab 180°, ohne zu schmelzen, zersetzen. Schwer löslich in Wasser, löslich in heißem Methanol. Die alkalischen Lösungen oxydieren rasch an der Luft.

$C_{10}H_{10}N_2O_6$ (127,11). Ber. N 11,02. Gef. N 11,31. Äquivalentgew.: Gef. 126,7.

Benzochinon-monocarboxymethoxim (IVh)

Eine Lösung von Benzochinon in heißem Alkohol wird mit der ber. Menge Aminoxyessigsäure-semihydrochlorid (in wenig H_2O) versetzt. Nach einstdg. Erwärmen dampft man im Vak. zur Trockne ein, löst in $NaHCO_3$ -Lösung und filtriert. Das Chinonmonocarboxymethoxim fällt auf Zusatz von verd. HCl aus. Nach Umkristallisieren aus Aceton—Benzol—Petroläther schwachgelbe Nadeln vom Schmp. 165—167°.

$C_8H_7NO_4$ (181,16). Ber. N 7,73. Gef. N 7,94. Äquivalentgew.: Gef. 179,8.

Benzochinonmethoxim-carboxymethoxim (IVi)

Eine Lösung von Benzochinon in heißem Alkohol versetzt man nacheinander mit den ber. Mengen *O*-Methylhydroxylaminhydrochlorid und Aminoxyessigsäure-semihydrochlorid in wäßriger Lösung. Weiteres Verfahren wie bei IVh. Aus Benzol schwach gelbe Nadeln vom Schmp. 167—169° (Zers.).

$C_9H_{10}N_2O_4$ (210,2). Ber. N 13,33. Gef. N 13,62. Äquivalentgew.: Gef. 210,8.

Diacetylmonocarboxymethoxim (IVj)

Eine unter Zusatz von Eis hergestellte Lösung aus 71 g Monochloressigsäure und 75 ml 10 n NaOH versetzt man mit 50 g rohem Diacetylmonoxim. Nach Zugabe von 25 ml 10 n NaOH wird 30 Min. auf dem Wasserbad erhitzt, danach gibt man weitere 25 ml 10 n NaOH zu und erhitzt nochmals 30 Min. Das pH der Reaktionslösung wird nun mit verd. HCl auf 5—6 eingestellt und nicht umgesetztes Diacetylmonoxim mit Benzol extrahiert. Nach Zugabe von 60 ml konz. HCl scheidet sich das Diacetylmonocarboxymethoxim

zunächst ölig ab, erstarrt aber bald. Es wird zunächst aus Wasser, dann aus Benzol umkristallisiert und schmilzt dann bei 110,5°. Ausb.: 52 g.

$C_6H_9NO_4$ (159,14). Ber. N 8,80. Gef. N 8,75. Äquivalentgew.: Gef. 159,5.

Die Verbindung wird durch Erhitzen mit 5 n HCl nicht gespalten. Durch Umsetzen des Na-Salzes mit Thiosemicarbazid und Ansäuern kann das entsprechende *Thiosemicarbazon* erhalten werden. Weißes Pulver vom Schmp. 190—193°.

Beim Erhitzen einer Lösung von Diacetylmonocarboxymethoxim in Methanol mit Isonicotinsäurehydrazid erhält man das *Isonicotinoylthydrazon* in Form farbloser, in Wasser und Alkohol schwer löslicher Kriställchen, die bei 238° u. Zers. schmelzen.

$C_{12}H_{14}N_4O_4$. Ber. C 51,80, H 5,07, N 20,14. Gef. C 51,83, H 5,17, N 19,75.

Diacetyl-biscarbomethoxim (IVk)

Analog dem Diacetylmonocarboxymethoxim kann die Bis-Verbindung hergestellt werden, wobei man zweckmäßig den 3fachen Überschuß an Na-Monochloracetat anwendet. Nach Einstellen der Reaktionsmischung auf pH 5 filtriert man nicht umgesetztes Diacetyldioxim ab. Das durch Ansäuern mit HCl erhaltene Rohprodukt (80%) wird in $NaHCO_3$ -Lösung gelöst, filtriert und mit HCl gefällt. Diacetylbiscarboxymethoxim bildet farblose Kriställchen, die sich ab 195° unter Dunkelfärbung zersetzen und bei 204° schmelzen; leicht löslich in Methanol und Äthanol, schwer in Wasser.

$C_8H_{12}N_2O_6$. Ber. C 41,38, H 5,21, N 12,07. Gef. C 41,68, H 5,29, N 11,93.

Bei Versuchen, die die Gewinnung von Aminoxyessigsäure durch Spaltung des Diacetylbiscarboxymethoxims mit 5 n HCl zum Ziele hatten, kristallisierte aus der Reaktionslösung IVk beim Erkalten unverändert aus.

Isopropylidenaminoxyacetylchlorid (Va)

66 g Isopropylidenaminoxyessigsäure werden in 100 ml Benzol gelöst und in die siedende Lösung 50 ml Thionylchlorid im Laufe einer Stde. zugetropft. Nach weiteren 2 Stdn. Erhitzen auf dem Wasserbad wird zweimal im Vak. destilliert. Ausb.: 60 g Säurechlorid vom Sdp.₁₁: 58°.

Es ist eine farblose, stechend riechende Flüssigkeit, die sich beim Aufbewahren allmählich bräunt.

$C_5H_8ClNO_2$. Ber. C 40,15, H 5,39, N 9,36, Cl 23,70.

Gef. C 39,86, H 5,57, N 9,38, Cl 23,86.

Mit überschüssigem Anilin in Benzol entsteht *Isopropylidenaminoxyacetanilid*, lange Nadeln aus Wasser, Schmp. 89,5°.

$C_{11}H_{14}N_2O_2$. Ber. N 13,58. Gef. N 13,52.

Isopropylidenaminoxyacetylmethionin

Man löst 4,5 g Methionin in 15 ml n NaOH und tropft unter Eiskühlung und Rühren 5 g Isopropylidenaminoxyacetylchlorid und 34 ml n NaOH innerhalb 30 Min. zu. Man säuert mit 30 ml 2 n HCl an und extrahiert mit Äther. Nach Abdampfen des Äthers hinterbleibt das Acylderivat als gelbliches Öl, das nach mehrtägigem Stehen kristallisiert. Die Verbindung kann durch Lösen in Benzol und Fällen mit Petroläther gereinigt werden und schmilzt bei 75—79°.

$C_{10}H_{18}N_2O_4S$. Ber. C 45,79, H 6,92, N 10,68. Gef. C 45,59, H 7,11, N 10,85.

4-Isopropylidenaminoxycetylamino-2-hydroxybenzoesäure

Diese Verbindung wird durch Erhitzen von p-Aminosalicylsäure mit Isopropylidenaminoxycetylchlorid in Aceton erhalten, wobei das Produkt während des Erhitzens ausfällt. Nach Umkristallisieren aus Wasser erhält man farblose Kriställchen vom Schmp. 135—137°.

$C_{12}H_{14}N_2O_5$. Ber. C 54,13, H 5,30, N 10,52. Gef. C 53,76, H 5,21, N 10,25.

Isopropylidenaminoxycessigsäuremethylester (Vb)

100 g Isopropylidenaminoxycessigsäure kocht man mit 300 ml Methanol und 5 ml konz. Schwefelsäure 8 Stdn. unter Rückfluß. Das nach üblicher Aufarbeitung gewonnene Rohprodukt liefert nach Destillation im Vak. 86 g Methylester vom Sdp.₁₁ 75—76°. Der farblose, angenehm riechende Ester ist wenig löslich in Wasser, leicht löslich in organischen Lösungsmitteln.

$C_6H_{11}NO_3$. Ber. C 49,64, H 7,64, N 9,65. Gef. C 49,90, H 7,91, N 9,41.

Isopropylidenaminoxycetamid (Vc)

In 140 ml konz. wäbr. NH_3 löst man unter dauerndem Schütteln in kleinen Portionen 29 g Methylester. Nach 12 Stdn. Stehen bei Zimmertemp. dampft man im Vak. zur Trockne ein. Rohprodukt: 26 g (Schmp. 85—90°). Aus Benzol lange Nadeln, Schmp. 92,5°. Das Amid ist leicht löslich in Wasser und Alkohol, weniger leicht in CCl_4 und Benzol.

$C_5H_{10}N_2O_2$. Ber. C 46,14, H 7,74, N 21,52. Gef. C 46,46, H 7,92, N 21,60.

Isopropylidenaminoxycethydrasid (Vd)

73 g Methylester Vb tropft man innerhalb von 30 Min. zu einer unter Rückfluß erhitzten Mischung aus 28 g Hydrazinhydrat und 20 ml Äthanol. Nach insgesamt 2stdg. Erhitzen werden 200 ml Benzol zugesetzt und gebildetes Wasser sowie überschüssiges Hydrazinhydrat mit dem Benzol überdestilliert. Der Rückstand wird in 100 ml Benzol gelöst, filtriert und zur Kristallisation beiseite gestellt. Nach Absaugen und Umkristallisieren aus Benzol erhält man 63 g Hydrazid Vd. Aus Äthanol lange Nadeln vom Schmp. 95°, leicht löslich in Wasser, Äthanol und Äthylacetat, schwerer in Benzol und CCl_4 .

$C_5H_{11}N_3O_2$. Ber. C 41,37, H 7,64, N 28,95. Gef. C 41,39, H 7,66, N 28,71.

Das Hydrazid bildet mit Oxoverbindungen leicht die entsprechenden Hydrazone:

Benzochinon-(1,4)-methoxim-isopropylidenaminoxycethydrason (VIa)

Eine Lösung von 1,1 g Chinon in wenig Äthanol wird mit 0,84 g O-Methylhydroxylaminchlorhydrat und anschließend mit 1,5 g Hydrazid (Vd) versetzt, beide in wenig Wasser gelöst. Nach kurzer Zeit erstarrt die Flüssigkeit zu einem Kristallbrei. Aus Methanol—Wasser lange Nadeln, Schmp. 161—162°.

$C_{12}H_{16}N_4O_3$. Ber. C 54,53, H 6,10, N 21,20. Gef. C 54,33, H 6,05, N 21,08.

Benzochinonsemicarbazon-isopropylidenaminoxycethydrason (VIb)

Analog vorstehender Verbindung aus Benzochinon, Semicarbazidhydrochlorid und Isopropylidenaminoxycethydrasid. Aus Dimethylformamid bildet diese Verbindung orangegelbe Kriställchen, die bei 226° schmelzen.

$C_{12}H_{16}N_6O_3$. Ber. C 49,31, H 5,52, N 28,75. Gef. C 49,25, H 5,67, N 28,83.

5-Nitrofuraldehyd-isopropylidenaminoxyacetylhydrazon (VIc)

Aus dem Hydrazid (Vd) und 5-Nitrofuraldehyd in Methanol. Nach Umkristallisieren aus Methanol schmilzt die Substanz bei 156—158°.

$C_{10}H_{12}N_4O_5$. Ber. N 20,89. Gef. N 20,90.

Isopropylidenaminoxymethylisocyanat (VII)

Eine Lösung von 14,5 g Isopropylidenaminoxyessigsäurehydrazid in 60 ml Wasser versetzt man mit 24 ml 5 n HCl und überschichtet mit 150 ml Benzol. Unter Kühlung mit Eis und Rühren wird eine Lösung von 7 g $NaNO_2$ in 20 ml Wasser innerhalb 15 Min. zugetropft. Nach weiteren 15 Min. Rühren trennt man die Benzollösung des Azids ab und schüttelt die wäßrige Phase noch 3mal mit je 50 ml Benzol aus. Die Benzollösung wird mit $NaHCO_3$ -Lösung gewaschen und dann mit $CaCl_2$ getrocknet. Bereits bei gewöhnlicher Temp. findet eine langsame Zersetzung des Azids statt, so daß die Lösungen am besten rasch weiter verarbeitet werden. Zur Überführung in das Isocyanat erhitzt man etwa ein Drittel der Azidlösung auf dem Wasserbad zum Sieden und tropft die restliche Lösung in dem Maße, wie es die Gasentwicklung gestattet, zu. Nach beendeter Reaktion fraktioniert man im Vak. VII wird in Form einer farblosen, leicht beweglichen, die Schleimhäute heftig reizenden Flüssigkeit vom Sdp.₁₂ 45° erhalten. Ausb.: 7,7 g.

$C_5H_8N_2O_2$. Ber. C 46,87, H 6,29, N 21,86. Gef. C 47,16, H 6,39, N 21,58.
Polymerisat: Gef. C 47,31, H 6,43.

N-Isopropylidenaminoxymethylharnstoff (VIIIa)

In 200 ml mit NH_3 gesätt. Äther wird unter Rühren und Kühlen mit Eis eine aus 7,3 g Vd erhaltene Lösung des Isocyanats VII in Benzol zuge-
tropft. Nach 3 Stdn. saugt man den pulverigen Niederschlag ab und wäscht mit Äther. Man erhält 5,0 g VIIIa vom Schmp. 158—159°. Durch Umkristallisieren aus Methanol können farblose, prismatische Kristalle vom Schmp. 162—164° (Zers.) gewonnen werden. Leicht löslich in Wasser und Alkohol.

$C_5H_{11}N_3O_2$. Ber. C 41,37, H 7,64, N 28,95. Gef. C 41,54, H 7,72, N 28,88.

Isopropylidenaminoxymethylsemicarbazid (VIIIb)

Eine Lösung von 3,5 g Hydrazinhydrat in 15 ml Wasser wird mit einer Benzollösung des Isocyanats (aus 7,25 g Vd) geschüttelt. Nach kurzer Zeit tritt unter Erwärmung Kristallisation ein. Man schüttelt so lange, bis der Isocyanatgeruch verschwunden ist. Nach Absaugen und Trocknen werden 5 g VIIIb erhalten, das nach Umkristallisieren aus Methanol bei 129—132° (Zers.) schmilzt.

$C_5H_{12}N_4O_2$. Ber. C 37,49, H 7,55, N 34,98. Gef. C 37,70, H 7,63, N 34,69.

Das *Isopropylidenaminoxyacetylderivat* dieser Verbindung kann durch Einwirkung des Isocyanats auf Isopropylidenaminoxyacetylhydrazid (Vd) erhalten werden. Feine, farblose Nadeln vom Schmp. 140—141,5°.

$C_{10}H_{19}N_5O_4$. Ber. C 43,95, H 7,01, N 25,63. Gef. C 43,92, H 7,10, N 25,48.

N-Isopropylidenaminoxymethyl-N'-phenylharnstoff (VIIIc)

Eine Lösung von Isopropylidenaminoxymethylisocyanat in Benzol (aus 7,3 g Hydrazid) wird mit 6,5 g Anilin versetzt. Nach kurzer Zeit tritt Kri-

stallisation ein. Nach 3 Stdn. saugt man ab, wäscht mit Benzol und kristallisiert aus Methanol um. Es werden 8 g VIIIe in Form von farblosen Nadeln vom Schmp. 156—158° erhalten. Gut löslich in Methanol, Äthanol und Aceton.

$C_{11}H_{15}N_3O_2$. Ber. C 59,71, H 6,83, N 19,00. Gef. C 60,02, H 6,91, N 19,07.

N-Isopropylidenaminooxymethyl-N'-methoxyharnstoff (VIII d)

Zu einer Lösung von etwas mehr als der ber. Menge Methoxylamin in Äther gibt man eine Benzollösung des Isocyanats aus 7,25 g Vd. Nach 3 Stdn. wird auf ein kleines Volumen eingeengt und Petroläther zugesetzt. Man erhält 5 g VIII d; aus Äthanol farblose, prismatische Kristalle vom Schmp. 95—97°, die in Wasser, Methanol, Äthanol und Aceton leicht löslich sind.

$C_6H_{13}N_3O_3$. Ber. C 41,14, H 7,48, N 23,98. Gef. C 41,03, H 7,58, N 24,08.

N-Isopropylidenaminooxymethyl-N'-carbäthoxyethylharnstoff (VIII e)

Eine Lösung von 8,3 g Glycinäthylester in wenig Benzol wird mit einer Benzollösung des Isocyanats (aus 7,25 g Vd) versetzt. 12 Stdn. herauf saugt man ab, wäscht mit Benzol und dampft die Mutterlauge ein. Es können 7,1 g VIII e isoliert werden. Nach Umkristallisieren aus Methanol feine Nadeln, Schmp. 108—109°. Gut löslich in Wasser, Methanol und Äthanol, schwerer in Aceton und Benzol.

$C_9H_{17}N_3O_4$. Ber. C 46,75, H 7,41, N 18,17. Gef. C 46,94, H 7,59, N 17,92.

N-Isopropylidenaminooxymethyl-N'-2-pyridylharnstoff (VIII f)

Zu einer Lösung von Isocyanat in Benzol (aus 4,35 g Vd) wird eine Benzollösung von 2,82 g 2-Aminopyridin gegeben. Nach 12 Stdn. saugt man die Kristalle ab und kristallisiert aus Benzol um; Ausb.: 3,1 g. Farblose Nadeln vom Schmp. 166,5—167,5°, löslich in Alkohol und Benzol.

$C_{10}H_{14}N_4O_2$. Ber. C 54,04, H 6,35, N 25,21. Gef. C 54,12, H 6,32, N 25,49.

N-Isopropylidenaminooxymethyl-N'-triphenylmethylharnstoff (VIII g)

Eine Lösung von Isocyanat in Benzol (aus 2,9 g Vd) wird nach Zugabe einer Lösung von 5,18 g Triphenylmethylamin in 30 ml Benzol 12 Stdn. bei Raumtemp. gehalten. Hierauf saugt man ab und wäscht mit Benzol. Ausb.: 4,2 g VIII g vom Schmp. 177° (kleine Nadeln).

$C_{24}H_{25}N_3O_2$. Ber. C 74,40, H 6,50, N 10,85. Gef. C 74,34, H 6,53, N 10,87.

N-Isopropylidenaminooxymethyl-N'-4-rhodanphenylharnstoff (VIII h)

Eine Benzollösung des Isocyanats, erhalten aus 2,9 g Vd, wird mit 3,0 g 4-Rhodananilin versetzt und 4 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach Abdestillieren des Benzols im Vak. kristallisiert man den Rückstand aus Isopropanol um. Die Substanz bildet feine Nadeln und schmilzt bei 161—163°.

$C_{12}H_{14}N_4O_2S$. Ber. C 51,78, H 5,07, N 20,13. Gef. C 51,78, H 5,20, N 20,40.

N-Isopropylidenaminooxymethylurethan (IX)

Zu einer aus 11,6 g Isopropylidenaminooxyessigsäurehydrazid erhaltenen Benzollösung von Isopropylidenaminooxymethylisocyanat gibt man 20 ml absol. Äthanol und kocht 3 Stdn. unter Rückfluß. Durch fraktionierte Va-

kuumdestillation können 9,5 g Urethan als farbloses, dickes Öl gewonnen werden, das nach längerem Stehen im Eisschrank kristallisiert. Schmp. 23—25°, Sdp.₁₁: 118—119°.

C₇H₁₄N₂O₃. Ber. C 48,26, H 8,10, N 16,08. Gef. C 48,36, H 8,33, N 15,91.

1-Isopropylidenaminoxy-2-methylpropanol-(2) (Xa)

Zu einer Grignard-Lösung aus 43 g Methyljodid, 7,3 g Mg und 80 ml Äther wird eine Lösung von 22,5 g Isopropylidenaminoxyacetylchlorid in 50 ml Äther im Verlauf von 15 Min. unter Eiskühlung und Rühren zugetropft. Es scheidet sich ein nahezu farbloses, schweres Öl aus. Nach 1 Stde. wird mit Eis zersetzt, mit NaCl gesättigt und nach Ansäuern mit verd. H₂SO₄ mehrfach mit Äther extrahiert. Nach Trocknen der Ätherlösung mit Na₂SO₄ Abdestillieren des Äthers und Vakuumdestillation des gelblichen Rohproduktes erhält man 13,6 g tertiären Alkohol Xa als farblose, leicht bewegliche Flüssigkeit von eigentümlichem Geruch. Die Verbindung siedet bei 66°/10 mm, ist gut löslich in Wasser und organischen Lösungsmitteln.

C₇H₁₅NO₂. Ber. C 57,90, H 10,41, N 9,65. Gef. C 57,99, H 10,56, N 9,54.

1-Isopropylidenaminoxy-2,2-diphenyläthanol-(2) (Xb)

Diese Verbindung kann in analoger Weise bei der Einwirkung von Isopropylidenaminoxyacetylchlorid auf C₆H₅MgBr gewonnen werden. Sie bildet, aus Petroläther umkristallisiert, lange farblose Nadeln vom Schmp. 91°.

C₁₇H₁₉NO₂. Ber. C 75,81, H 7,11, N 5,20. Gef. C 75,93, H 7,22, N 5,08.

1-Aminoxy-2-methylpropanol-(2) (XI)

14,5 g 1-Isopropylidenaminoxy-2-methylpropanol-(2) werden in 125 ml Wasser gelöst, 25 ml konz. HCl zugesetzt und die Mischung dann 40 Min. unter Rückfluß gekocht. Den nach Eindampfen im Vak. verbleibenden festen, weißen Rückstand löst man in wenig Wasser, äthert zur Entfernung von Neutralstoffen mehrmals aus und sättigt dann mit festem NaOH. Das abgeschiedene Öl wird in Äther aufgenommen, die wäßrige Phase noch mehrmals ausgeäthert und die vereinigten Ätherauszüge mit K₂CO₃ getrocknet. Nach Abdestillieren des Äthers destilliert man das 1-Amino-2-methylpropanol-(2), Sdp.₁₃: 76—77°, als farblose Flüssigkeit von schwachem Aminogeruch über. Ausb.: 4,5 g.

C₄H₁₁NO₂. Ber. C 45,69, H 10,64, N 13,32. Gef. C 45,97, H 10,60, N 13,55.

Zur Darstellung des *Hydrochlorids* versetzt man eine äther. Lösung der Base mit einer Lösung von HCl in Äther. Das Salz (feine Nadeln) schmilzt nach Umkristallisieren aus Dioxan bei 119—121°.

C₄H₁₁NO₂ · HCl. Ber. C 33,93, H 8,54, N 9,89. Gef. C 33,63, H 8,64, N 9,76.

Isopropylidenaminoxydiazooacetone (XII)

Eine Lösung von 15 g Isopropylidenaminoxyacetylchlorid in 30 ml Äther gibt man tropfenweise unter Eiskühlung zu einer Lösung von Diazomethan (aus 35 g Nitrosomethylharnstoff) in 500 ml Äther. Nach 2 Stdn. Stehen wird der Äther im Vak. bei 10° verdampft. Als Rückstand bleiben 15 g Diazooketon in Form eines gelben, leicht zersetzlichen Öls, das nicht zur Kristallisation gebracht werden kann. Es zersetzt sich bald unter Entwicklung von Stickstoff und Abscheidung von gelblichen, amorphen Flocken.

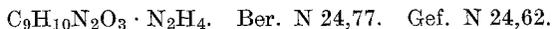
C₆H₉N₃O₂. Ber. C 46,45, H 5,85. Gef. C 46,21, H 6,18.

Benzamidoxim-O-essigsäure (XIII)

a) 21,7 g (0,1 Mol) Benzamidoxim-hydrobromid und 18,9 g (0,2 Mol) Monochloressigsäure werden in 70 ml Alkohol gelöst, die Lösung mit Eiswasser gekühlt und unter Rühren eine Lösung von 20 g (0,5 Mol) NaOH in 60 ml Wasser zugepfropft; die Temp. hält man dabei unter 20°. Die klare Reaktionslösung läßt man anschließend 3 Stdn. bei Raumtemp. stehen und erhitzt hernach 2 Stdn. auf dem Wasserbad. Nach Abdampfen des Alkohols wird mit Wasser auf 220 ml verdünnt und mit 10 ml konz. HCl angesäuert (pH ca. 3,5). Nach kurzer Zeit beginnt die Säure XIII zu kristallisieren. Nach mehrstdg. Stehen wird abgesaugt und durch Umkristallisieren der Rohsäure aus Essigester insgesamt 12–13 g XIII vom Schmp. 123–124° erhalten.

b) 43,4 g (0,2 Mol) Benzamidoxim-hydrobromid und 30,5 g (0,22 Mol) Bromessigsäure löst man in 100 ml Wasser und setzt zur gut gekühlten Lösung 25,2 g (0,63 Mol) NaOH, gelöst in 70 ml Wasser, unter Rühren zu. Die Temp. wird unter 20° gehalten und das Reaktionsgemisch über Nacht stehen gelassen. Das z. T. ausgeschiedene Natriumsalz wird auf dem Wasserbad wieder in Lösung gebracht und mit 54 ml Salzsäure (1:3) zerlegt. Nach Umkristallisieren aus Essigester und Aufarbeitung der Mutterlauge erhält man 29,9 g Benzamidoxim-O-essigsäure vom Schmp. 124–125°.

Sie gibt mit Hydrazinhydrat in Äthanol oder Isopropanol ein gut kristallisiertes Salz, das sich aus Alkohol umkristallisieren läßt. Es ist leicht wasserlöslich und schmilzt u. Zers.

*Benzamidoxim-O-essigsäuremethylester (XVa)*

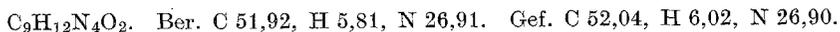
a) 22 g XIII werden in 50 ml Methanol in Gegenwart von HCl verestert, der überschüssige Alkohol im Vak. entfernt und der Rückstand mit Soda-lösung gewaschen. Man erhält 18,7 g Rohester, der aus Benzol-Petroläther umkristallisiert werden kann. Weiße, geruchlose Kristalle vom Schmp. 72–74° (XVa).

b) 9,7 g Benzamidoxim-O-essigsäure werden mit 50 ml absol. Methanol und 3 ml konz. H_2SO_4 4 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Die Aufarbeitung erfolgt wie unter a). Durch Umkristallisieren aus ca. 25 ml Benzol—Petroläther 1:1 erhält man 7,3 g Ester XVa vom Schmp. 72–74°.

*Hydrazid der Benzamidoxim-O-essigsäure (XVb)*

a) 10 g Methylester (XVa) werden mit 10 ml absol. Alkohol und 25 ml 74proz. Hydrazin bis zur Auflösung gelinde erwärmt. Nach einiger Zeit erstarrt das Gemisch zu einem festen Brei; nach Absaugen und Waschen mit Äthanol wird getrocknet und aus Alkohol umgelöst. Man erhält 7,5 g Hydrazid XVb, das zur Analyse bei 100° getrocknet wird. Schmp. 141–142°.

b) 8,8 g 5-Oxo-3-phenyl-dihydro-1,2,4-oxdiazin (XIV) vom Schmp. 148° werden mit 4,6 ml 74proz. Hydrazin 2 Stdn. auf 90° erhitzt. Nach dem Erkalten wäscht man die kristallisierte Masse mit Alkohol und kristallisiert aus 50 ml des gleichen Lösungsmittels. Ausb.: 6,5 g.



Benzamidoxim-O-acetamid (XVc)

4 g Methylester (XVa) läßt man in 100 ml konz. NH_3 2 Tage bei Raumtemp. stehen. Es werden 2,5 g Rohprodukt erhalten, das nach einmaligem Umkristallisieren aus Alkohol rein ist. Schmp. 168—171°.

$\text{C}_9\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_2$. Ber. C 55,95, H 5,75, N 21,75. Gef. C 56,02, H 5,82, N 21,85

Benzamidoxim-O-[N-(β -hydroxyäthyl)-acetamid] (XVd)

4,1 g Methylester XVa werden mit 1,2 ml β -Aminoäthanol 2 Stdn. auf 110° erhitzt. Nach dem Erkalten nimmt man in Essigester auf, saugt ab und kristallisiert das Rohprodukt aus dem gleichen Lösungsmittel um. Ausb.: 3,9 g, Schmp. 125—127°.

$\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_3$. Ber. C 55,67, H 6,37, N 17,71. Gef. C 55,39, H 6,51, N 17,71.

Benzamidoxim-O-(N-cyclohexyl)-acetamid (XVe)

4,1 g Methylester werden mit 2,5 ml Cyclohexylamin 2 Stdn. auf 110° erhitzt und das Reaktionsprodukt nach Waschen mit Essigester aus Alkohol umkristallisiert. Ausb.: 3 g, Schmp. 194—195°.

$\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2$. Ber. C 65,43, H 7,68, N 15,26. Gef. C 65,38, H 7,81, N 15,38.

Benzamidoxim-O-[N-(β -diäthylaminoäthyl)-acetamid] (XVf)

Man erhitzt 10,4 g Methylester 3 Stdn. mit 5,8 g β -Diäthylaminoäthylamin auf dem siedenden Wasserbad und kristallisiert das Reaktionsprodukt aus 20 ml Essigester um. Es werden 11,8 g reines Amid vom Schmp. 110—111° erhalten.

$\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_2$. Ber. C 61,61, H 8,27, N 19,16. Gef. C 61,63, H 8,47, N 18,83.

Benzamidoxim-O-acethydroxamsäure (XVg)

Aus 2,78 g Hydroxylaminchlorhydrat in 25 ml Methanol und einer Lösung von 1,4 g Na in der gleichen Menge Methanol wird eine Hydroxylaminlösung bereitet und in diese sogleich 4,1 g Ester eingetragen. Nach Stehen über Nacht dampft man im Vak. zur Trockne ein, nimmt den Rückstand in 15 ml Wasser auf und erwärmt bis zur Lösung. Beim Abkühlen kristallisiert das Natriumsalz der Hydroxamsäure (4,5 g) aus. Aus diesem und der wäßrigen Lösung können durch Ansäuern 3,2 g Hydroxamsäure gewonnen werden. Aus Essigester umkristallisiert, schmilzt XVg bei 144—147° (Zers.).

$\text{C}_9\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_3$. Ber. C 51,67, H 5,30, N 20,09. Gef. C 52,02, H 5,38, N 19,80.