

3-Hydroxy-6-oxo-dehydroxanthen (6)

2,58 g 3 wurden wie vorstehend beschrieben an der Luft mit Lauge und dann Säure behandelt. Ausbeute: 60 mg gelb-braune Substanz (= 2,8 % d. Th.). Schmp. über 320°.

$C_{13}H_8O_3$ Ber.: C 73,6 H 3,77 O 22,6 Akt. H 0,47 Mol.-Gew. 212,2; Gef.: C 61,7 H 3,56 O 34,7 Akt. H 0,88 Mol.-Gew. 212 (ms).

UV-Spektrum: In Methanol Max. 262, 270, 306, 448, 474; in Schwefelsäure -Max. 248, 252, 292, 449 nm (entspr. dem Verhalten des Fluoreszeins) DC: Rf = 0,53 (Bedingungen siehe 3). 6 färbt sich in konz. Schwefelsäure nicht blau.

Tartratinachweis nach Ph. Eur. (Substanz 8)

1 g Weinsäure, 1 g Kaliumbromid und 0,2 g Resorcin wurden in wenig Wasser gelöst und mit konz. Schwefelsäure auf dem Wasserbad bis zur intensiven Blaufärbung erwärmt. Auf Eis gegossen fiel eine braunrote Substanz aus, die mit Wasser und Hexan gewaschen wurde.

$C_{14}H_4Br_4O_5$ Ber.: C 29,6 H 0,71 O 14,1 Br 55,6 Mol.-Gew. 568,8; Gef.: C 30,8 H 1,00 O 13,7 Br 54,4 Mol.-Gew. 568 (ms).

DC: Rf = 0,78 (Bedingungen siehe 3).

Die aus 3 mit KBr und Schwefelsäure gewonnene Substanz und das aus Tribromresorcin und Glyoxylsäure dargestellte Produkt waren mit 8 identisch. IR-Spektrum: 1770/cm (5-Ringlacton).

Wir danken dem Fonds Chemie für die Unterstützung der Arbeit.

Anschrift: Prof. Dr. H. Auerhoff, 74 Tübingen, Auf der Morgenstelle

[Ph 595]

Detlef Geffken

Die Reaktion 2,2-disubstituierter 3-Hydroxypropionsäuren mit N-monosubstituierten Hydroxylammoniumchloriden und Dicyclohexylcarbodiimid

Aus dem Institut für Pharmazeutische Chemie der Technischen Universität Braunschweig (Eingegangen am 3. Juni 1975)

Bei der Kondensation 2,2-disubstituierter 3-Hydroxypropionsäuren 2 mit N-monosubstituierten Hydroxylammoniumchloriden 3 in Gegenwart von Dicyclohexylcarbodiimid und Triäthylamin erhält man sowohl Produkte vom Typ der N-Alkyl-3-hydroxypropionhydroxamsäuren 1, als auch deren isomere O-Acylhydroxylamine 4. Bei verzweigtem Alkylsubstituenten am Hydroxylamin lassen sich nur Verbindungen vom Typ 4 isolieren. Konkurrierend zur Kondensationsreaktion findet vornehmlich die Adduktbildung von Hydroxylamin und Dicyclohexylcarbodiimid zum korrespondierenden N-Hydroxyguanidin 5 statt.

The Reaction of 2,2-Disubstituted 3-Hydroxypropionic Acids with N-Monosubstituted Hydroxylammonium Chlorides and Dicyclohexylcarbodiimide

In the presence of dicyclohexylcarbodiimide and triethylamine 2,2-disubstituted 3-hydroxypropionic acids **2** couple with N-monosubstituted hydroxylammonium chlorides **3** to yield either N-alkyl-3-hydroxypropionohydroxamic acids **1** or both products of type **1** and the isomeric O-acylhydroxylamines **4**. With the branched substituted hydroxylamines **3C** and **3D** only products of type **4** are formed. A side reaction of dicyclohexylcarbodiimide with the investigated hydroxylammonium chlorides produces N-hydroxyguanidines **5**.

Vor einiger Zeit¹⁾ berichteten wir über die erfolgreiche Anwendung der Carbodiimid-Methode zur Darstellung von N-Alkoxy-3-hydroxypropionamiden. Versuche, unter gleichen Bedingungen auch N-monosubstituierte Hydroxylaminbasen entsprechend zu Hydroxamsäuren vom Typ **1** umzusetzen, waren nicht erfolgreich.

Durch Modifizierung der Reaktionsbedingungen gelang es jedoch nun, die Säuren **2a–c** mit den N-monosubstituierten Hydroxylammoniumchloriden **3A–D** in Gegenwart von Dicyclohexylcarbodiimid und Triäthylamin zu Produkten vom Typ **1** und **4** zu kondensieren, wobei das Reaktionsgeschehen entscheidend durch Substituenteneinflüsse bestimmt wurde: Während aus den Reaktionen von **2c** mit **3A** und **3B** die erwarteten Hydroxamsäuren **1cA** und **1cB** in Ausbeuten von 45–60 % anfielen, erhielt man aus den analogen Umsetzungen von **2a** und **2b** die gewünschten Hydroxamsäuren **1aA–1bB** nur in durchschnittlich 20proz. Ausbeute. Die aus diesen Ansätzen isolierte Menge an Dicyclohexylharnstoff ließ indes auf eine umfangreichere Kondensationsreaktion schließen. Tatsächlich konnten völlig überraschend als weitere Kondensationsprodukte die zum Typ **1** isomeren O-Acyhydroxylamine **4aA–B** und **4bA–B** gewonnen werden, deren Isolierung entweder über ihre Hydrochloride durch Kristallisation aus der Mutterlauge oder nach säulenchromatographischer Auftrennung gelang.

Einheitlich verliefen dagegen die Umsetzungen von **2a–c** mit den verzweigt substituierten Hydroxylaminen **3C** und **3D** in Ausbeuten von 45–50 % ausschließlich zu Produkten vom Typ der O-Acyhydroxylamine **4**.

Die direkte O-Acylierung überrascht insofern, als im Regelfall zunächst der Stickstoff der monosubstituierten Hydroxylamine acyliert wird^{2,3)}. Beispiele für direkte O-Acylierungen sind deshalb bislang nur wenig beschrieben worden⁴⁾.

Die Unterscheidung der isomeren Strukturtypen **1** und **4** gelingt auf einfachem Wege: mit Eisen(III)-chlorid zeigen nur die Hydroxamsäuren in äthanolischer Lösung eine intensiv rot-violette Färbung. Für Typ **4** bietet dagegen die Salzbildung mit Chlor-

1 D. Geffken und G. Zinner, Chem. Ber. 106, 2246 (1973).

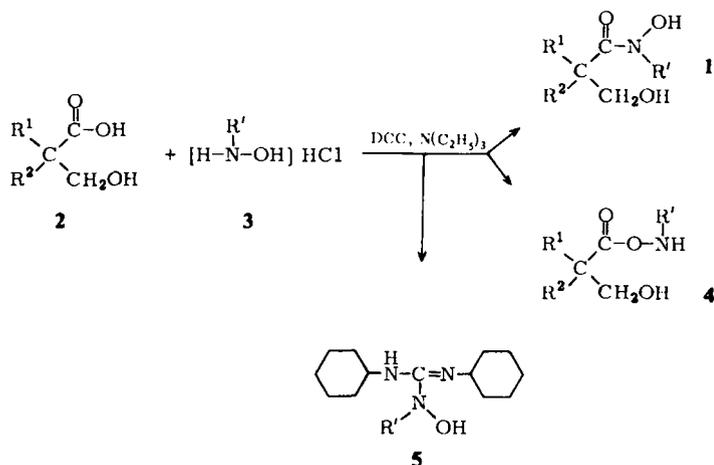
2 G. Zinner, Arch. Pharmaz. 292, 329 (1959).

3 O. Exner und B. Kakac, Collect. Czech. Commun. 25, 2530 (1960).

4 B. Zeeh und H. Metzger in Methoden der organischen Chemie (Houben-Weyl-Müller),

4. Aufl., Bd. 10/1, S. 1231, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1971.

wasserstoff ein ausgezeichnetes Identitätskriterium. **1aB** und **1bB** lassen sich nicht durch fraktionierte Kristallisation gewinnen. Durch Behandeln mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung wird deshalb zunächst von störenden Begleitprodukten abgetrennt. Nachteilig wirkt sich bei diesem Verfahren allerdings ihre sehr gute Wasser-



$\text{R}^1 = \text{R}^2$	
2a	CH_3
b	C_2H_5
c	C_6H_5

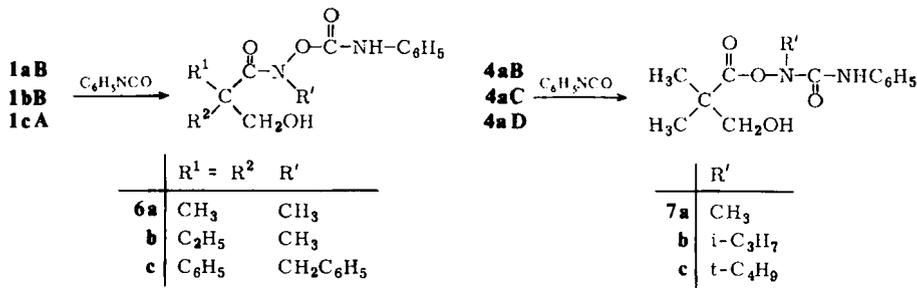
R'	
3A	$\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$
B	CH_3
C	$i\text{-C}_3\text{H}_7$
D	$t\text{-C}_4\text{H}_9$

$\text{R}^1 = \text{R}^2$	R'
1aA	CH_3
aB	CH_3
bA	C_2H_5
bB	C_2H_5
cA	C_6H_5
cB	C_6H_5

$\text{R}^1 = \text{R}^2$	R'
4aA	CH_3
aB	CH_3
aC	CH_3
aD	CH_3
bA	C_2H_5
bB	C_2H_5
bC	C_2H_5
bD	C_2H_5
cC	C_6H_5
cD	C_6H_5

löslichkeit aus, so daß man zweckmäßig für eine optimale Gewinnung 24 h mit Äther die Hydrogencarbonatphase kontinuierlich extrahiert. In diesem ätherischen Extrakt finden sich auch die O-Acylhydroxylamine **4aB** und **4bB**, die sich unzersetzt im Vakuum destillieren lassen.

Sowohl die Verbindungen vom Hydroxamsäuretyp **1** als auch die Produkte **4** reagieren mit Phenylisocyanat zu 1 : 1-Addukten der Strukturen **6** bzw. **7**.



Aus den Reaktionen von **1aB**, **1bB** und **1cA** erhält man nach mehrstündigem Erhitzen in Tetrahydrofuran die O-phenylcarbamoylierten Hydroxamsäuren **6a–c**. Das Ende der Reaktion kann leicht durch Tüpfeln mit Eisen(III)-chlorid festgestellt werden, da bei den Produkten **6** die Farbreaktion ausbleibt. Im Unterschied zu **1** erfolgten die an den Beispielen von **4aB–aD** vorgenommenen Carbamoylierungen bei Raumtemperatur und lieferten die gut kristallisierenden Acyloxyharnstoffe **7a–c**.

IR-Spektren der dargestellten Verbindungen

Die Hydroxamsäuren zeigen als KBr-Preßlinge die OH-Bande des alkoholischen Hydroxyls bei 3300–3500 cm⁻¹, die OH-Valenzschwingung der Hydroxamsäuregruppierung bei 3150–3200 cm⁻¹ und die Carbonylabsorption bei 1600–1620 cm⁻¹.

Die O-Acylhydroxylamine **4** zeigen als Basen die Carbonylbande bei 1720–1740 cm⁻¹ (KBr-Preßlinge). Nach Überführung in die Hydrochloride beobachtet man die von Zinner^{5,6)} erstmals beschriebene Bandenverschiebung um 60 cm⁻¹ in den höherfrequenten Bereich.

Die Lage dieser Absorptionsbande entspricht damit der kurzwelligen Carbonylabsorption bei 1780–1790 cm⁻¹ in dem Strukturtyp **7**, für den darüber hinaus die C=O-Bande der Harnstoffgruppierung bei 1670–1680 cm⁻¹ gefunden wird. Die IR-Spektren der Produkte **6** zeigen eine scharfe Carbonylbande bei 1760–1780 cm⁻¹ neben dem Hydroxamsäurecarbonyl bei 1610–1630 cm⁻¹.

Strukturelle Ursachen für die direkte O-Acylierung

Für die ungewöhnliche O-Acylierung der untersuchten Hydroxylamine sind vorrangig sterische Faktoren verantwortlich zu machen: einen wesentlichen Einfluß dürfte dabei die raumerfüllende Substitution des Acylrestes ausüben. Daß darüber hinaus auch

5 G. Zinner, Arch. Pharmaz. 293, 657 (1960).

6 G. Zinner, Arch. Pharmaz. 296, 57 (1963).

der Hydroxylamin-Substituent die Produktbildung überwiegend zugunsten der O-Acylhydroxylamine beeinflusst, veranschaulicht die Tabelle 1.

Tabelle 1: *Isolierte Kondensationsprodukte aus den Umsetzungen von 2a–c mit 3A–D (in %)*

2	3	Hydroxamsäure (1)	O-Acylhydroxylamin (4)
a	A	20	20
b	A	15	25
c	A	45	--
a	B	20	25
b	B	20	25
c	B	60	--
a	C	--	50
b	C	--	53
c	C	--	40
a	D	--	55
b	D	--	52
c	D	--	45

Bei unverzweigter Substitution (3A,B) erhält man stets – im Falle von 2c sogar ausschließlich – auch N-acyliertes Produkt 1. Dagegen erfolgt bei einfacher Verzweigung (3C) die Acylierung am weniger nucleophilen Sauerstoffatom⁷⁾. Der Reaktionsverlauf mit N-tert.-Butylhydroxylamin (3D) kommt indes nicht ganz so unerwartet, zumal in jüngster Zeit mehrfach auf die bevorzugte O-Acylierung bzw. O-Carbamoylierung hingewiesen wurde^{8–11)}.

Das Fehlen von Produkten des Typs 4 in den Reaktionsansätzen von 2c mit 3A und 3B schließt deren zeitweilige Existenz nicht aus, zumal Jencks⁷⁾ gezeigt hat, daß unter bestimmten Voraussetzungen O-Acylhydroxylamine das Ergebnis einer kinetisch kontrollierten Reaktion sind, sie sich jedoch leicht in die thermodynamisch begünstigte Hydroxamsäure umwandeln.

Nebenreaktionen

Konkurrierend zur Hydroxylaminacylierung findet unter den beschriebenen Bedingungen die Adduktbildung von Hydroxylamin und Dicyclohexylcarbodiimid zum korrespondierenden Hydroxyguanidin 5 statt, das im Reaktionsansatz teils als Hy-

7 W.P. Jencks, J. Amer. chem. Soc. 80, 4585 (1958).

8 H.G. Aurich und H.G. Scharpenberg, Tetrahedron Lett. (London) 1970, 3559.

9 H.G. Aurich und H.G. Scharpenberg, Chem. Ber. 106, 1882 (1973).

10 G. Zinner und B. Geister, Arch. Pharmaz. 307, 39 (1974).

11 D. Geffken, Dissertation, Braunschweig 1972.

drochlorid oder aber als Salz der betreffenden 3-Hydroxypropionsäure vorliegt. Die Reaktionen zwischen Carbodiimiden und Hydroxylaminen sind bereits eingehend untersucht^{12,13}, so daß auf eine Reindarstellung der Nebenprodukte 5 im Rahmen dieser Arbeit verzichtet wurde.

Beschreibung der Versuche

Schmelzpunkte: Kofler-Heiztischmikroskop, unkor. IR-Spektren: Leitz-Unicam SP 200 G; Säulenchromatographie: Kieselgel Woelm, Aktivitätsstufe 1.

Die Herstellung der 3-Hydroxypropionsäuren 2a–c erfolgte nach Literaturvorschriften^{14–16}.

Umsetzungen der 3-Hydroxypropionsäuren 2a–c mit den Hydroxylammoniumchloriden 3A–D

Allgemeine Arbeitsvorschrift

Zu je 0,02 mol 2, 3 und Triäthylamin in 50 ml Chloroform wird unter Rühren die Lösung von 0,02 mol Dicyclohexylcarbodiimid in 20 ml Chloroform getropft. Nach 48stdg. Stehenlassen bei Raumtemp. wird vom ausgefallenen Dicyclohexylharnstoff abgetrennt, das Filtrat i. Vak. eingedampft und der ölige Rückstand mit 50 ml absol. Tetrahydrofuran aufgenommen. Vom abgeschiedenen Triäthylammoniumchlorid wird abgesaugt und das Filtrat i. Vak. eingedampft. Die verbleibenden Öle werden entsprechend nachfolgenden Vorschriften aufgearbeitet.

N-Benzyl-3-hydroxy-2,2-dimethyl-propionhydroxamsäure (1aA)

Der ölige Rückstand der Umsetzung von 2a mit 3A wird in 30 ml Chloroform gelöst und 3 mal mit je 15 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung extrahiert. Nach Trocknen der organischen Phase wird i. Vak. eingedampft, der Rückstand in wenig Benzol gelöst und mit Cyclohexan bis zur beginnenden Trübung versetzt. Ausb. 0,90 g (20 % d. Th.); farblose Kristalle mit Schmp. 111–112° (Chloroform/Cyclohexan). IR(KBr): 3250, 3160 (OH); 1600 cm⁻¹ (C=O). C₁₂H₁₇NO₃ (223,3) Ber.: C 64,56 H 7,67 N 6,27; Gef.: C 64,59 H 7,58 N 6,31.

Die Mutterlauge von 1aA wird i. Vak. eingedampft und die Hälfte des Rückstandes nach Lösen in wenig Dichlormethan an Kieselgel chromatographiert. Man eluiert mit 100 ml Chloroform/Tetrahydrofuran (10 : 1) und erhält nach Einleiten von trockenem Chlorwasserstoff 0,52 g (20 % d. Th.) *N-Benzyl-O-(3-hydroxy-2,2-dimethylpropionyl)hydroxylammoniumchlorid (4aA · HCl)*. Farblose Kristalle, Schmp. 100–102° (Äther/Äthanol). IR (KBr): 3130 (OH); 1800 cm⁻¹ (C=O). [C₁₂H₁₈NO₃]Cl (259,7) Ber.: C 55,50 H 6,99 N 5,39; Gef.: C 55,11 H 7,00 N 5,45.

3-Hydroxy-2,2,N-trimethylpropionhydroxamsäure (1aB)

Der ölige Rückstand der Umsetzung von 2a mit 3B wird in 30 ml Chloroform gelöst und 5 mal mit insgesamt 50 ml gesätt. Natriumhydrogencarbonatlösung extrahiert. Die wäßrige Phase perforiert man anschließend 48 h mit Äther. Nach Trocknen über Natriumsulfat wird die ätherische

12 G. Zinner und H. Gross, Chem. Ber. 105, 1709 (1972).

13 C. Belzecki und K. Piotrowska, Bull. Acad. Pol. Sci., Ser. Sci. Chim. 20, 499 (1972); C.A. 77, 114002x (1972).

14 B.J. Ludwig, J. Amer. chem. Soc. 72, 5329 (1950).

15 H.P. Franck und K. Krzemicki, Monatsh. Chem. 95, 410 (1964).

16 H.E. Zaugg und B.W. Horrom, J. Amer. chem. Soc. 72, 3004 (1950).

Phase eingedampft und das verbleibende farblose Öl in Benzol/ CCl_4 gelöst. Nach mehrtägigem Stehenlassen im Kühlschrank erhält man 0,60 g (20 % d. Th.) farblose Kristalle mit Schmp. 116–118° (Chloroform/Äther). – IR(KBr): 3420, 3180 (OH); 1620 cm^{-1} (C=O). $\text{C}_6\text{H}_{13}\text{NO}_3$ (147,2) Ber.: C 48,97 H 8,90 N 9,52; Gef.: C 48,91 H 8,84 N 9,48. In die Mutterlauge von **1aB** leitet man trockenen Chlorwasserstoff ein, bringt i. Vak. zur Trockne und kristallisiert aus Äther/Äthanol. *O*-(3-Hydroxy-2,2-dimethylpropionyl)-*N*-methylhydroxylammoniumchlorid (**4aB** · HCl). Aubs.: 0,95 g (25 % d. Th.) farblose Plättchen mit Schmp. 95–96° (Äther/Äthanol). – IR(KBr): 3400 (OH); 1790 cm^{-1} (C=O). $[\text{C}_6\text{H}_{14}\text{NO}_3]\text{Cl}$ (183,6) Ber.: C 39,25 H 7,65 N 7,63; Gef.: C 38,74 H 7,56 N 7,15.

O-(3-Hydroxy-2,2-dimethylpropionyl)-*N*-isopropylhydroxylamin (**4aC**)

Der ölige Rückstand der Umsetzung von **2a** mit **3C** wird in 30 ml gesätt. Natriumhydrogencarbonatlösung suspendiert und mehrmals mit Äther extrahiert. Die ätherische Phase wird getrocknet, i. Vak. eingedampft und das verbleibende Öl destilliert. Sdp._{0,005} 33°; Ausb. 1,75 g (50 % d. Th.). IR(Film): 1720 cm^{-1} (C=O). $\text{C}_8\text{H}_{17}\text{NO}_3$ (175,2) Ber.: C 54,84 H 9,78 N 7,99; Gef.: C 54,69 H 9,64 N 7,72.

N-tert-Butyl-*O*-(3-hydroxy-2,2-dimethylpropionyl)hydroxylamin (**4aD**)

Der ölige Rückstand der Umsetzung von **2a** mit **3D** wird wie vorstehend aufgearbeitet. Bei der Destillation erhält man ein Öl, das im kühleren Teil der Apparatur erstarrt. Ausb. 2,1 g (55 % d. Th.); Sdp._{0,001} 47°. – IR (KBr): 1720 cm^{-1} (C=O). $\text{C}_9\text{H}_{19}\text{NO}_3$ (189,3) Ber.: C 57,11 H 10,12 N 7,40; Gef.: C 57,28 H 10,11 N 7,59.

N-Benzyl-2,2-diäthyl-3-hydroxypropionhydroxamsäure (**1bA**)

Der ölige Rückstand der Umsetzung von **2b** mit **3A** wird wie bei **1aA** aufgearbeitet. Ausb. 0,75 g (15 % d. Th.) farblose Kristalle mit Schmp. 118° (Äther/Petroläther) (Lit.¹¹) 118°. – IR(KBr): 3300, 3100 (OH); 1610 cm^{-1} (C=O). Die Mutterlauge von **1bA** wird eingedampft und der Rückstand, wie bei **4aA** beschrieben, chromatographiert. Man erhält nach Behandeln mit trockenem Chlorwasserstoff 0,7 g (25 % d. Th.) *N*-Benzyl-*O*-(2,2-diäthyl-3-hydroxypropionyl)-hydroxylammoniumchlorid (**4bA** · HCl). Schmp. 98–100° (Äther/Äthanol). IR (KBr): 1780 cm^{-1} (C=O). $[\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{NO}_3]\text{Cl}$ (287,8) Ber.: C 58,43 H 7,71 N 4,87; Gef.: C 58,26 H 7,52 N 4,83.

2,2-Diäthyl-3-hydroxy-*N*-methylpropionhydroxamsäure (**1bB**)

Der ölige Rückstand der Umsetzung von **2b** mit **3B** wird wie bei **1aB** behandelt. Ausb. 0,7 g (20 % d. Th.) farblose Kristalle mit Schmp. 106–108° (Benzol/Petroläther). IR (KBr): 3400, 3200 (OH); 1615 cm^{-1} (C=O). $\text{C}_8\text{H}_{17}\text{NO}_3$ (175,2) Ber.: C 54,84 H 9,78 N 7,99; Gef.: C 54,85 H 9,75 N 8,00. Die Mutterlauge von **1bB** wird eingedampft und der Rückstand i. Vak. destilliert. Man erhält 0,85 g eines farblosen Öls:

O-(2,2-Diäthyl-3-hydroxypropionyl)-*N*-methylhydroxylamin (**4bB**)

Sdp._{0,005} 62°. Ausb. 25 % d. Th. – IR(KBr): 1720 cm^{-1} (C=O). $\text{C}_8\text{H}_{17}\text{NO}_3$ (175,2) Ber.: C 54,84 H 9,78 N 7,99; Gef.: C 54,28 H 9,43 N 7,82.

O-(2,2-Diäthyl-3-hydroxypropionyl)-*N*-isopropylhydroxylammoniumchlorid (**4bC** · HCl)

Aus **2b** mit **3C** entsprechend **4aC**. In die getrocknete ätherische Phase leitet man Chlorwasserstoff, dampft anschließend i. Vak. ein und bringt das Öl in Benzol/Chloroform durch Reiben mit einem Glasstab zur Kristallisation. Ausb. 2,54 g (53 % d. Th.) farblose Nadeln mit Schmp.

104–106°. – IR (KBr): 1780 cm^{-1} (C=O). $[\text{C}_{10}\text{H}_{22}\text{NO}_3]\text{Cl}$ (239,7) Ber.: C 50,10 H 9,25 N 5,84; Gef.: C 50,38 H 9,52 N 5,86.

N-tert-Butyl-O-(2,2-diäthyl-3-hydroxypropionyl)hydroxylammoniumchlorid (4bD · HCl)

Aus 2b und 3D entsprechend 4bC. Ausb. 2,64 g (52 % d. Th.) farblose Nadeln mit Schmp. 143° (Äther/Methanol) (Lit.¹¹) 143°) – IR (KBr): 1780 cm^{-1} (C=O).

N-Benzyl-3-hydroxy-2,2-diphenylpropionhydroxamsäure (1cA)

Der ölige Rückstand der Umsetzung von 2c mit 3A wird in 30 ml Benzol gelöst und bis zur beginnenden Trübung mit Cyclohexan versetzt. Nach mehrtägigem Stehenlassen bei Raumtemp. erhält man 3,1 g (45 % d. Th.) feinkristalline Hydroxamsäure vom Schmp. 158° (Chloroform/Cyclohexan). IR(KBr): 3450, 3200 (OH); 1620 cm^{-1} (C=O). $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{NO}_3$ (347,4) Ber.: C 76,06 H 6,07 N 4,03; Gef.: C 76,09 H 6,10 N 4,05.

3-Hydroxy-N-methyl-2,2-diphenylpropionhydroxamsäure (1cB)

Der ölige Rückstand der Umsetzung von 2c mit 3B wird in 20 ml Chloroform gelöst und mit 5 ml Cyclohexan versetzt. Ausb. 3,24 g (60 % d. Th.) farblose Kristalle mit Schmp. 163–165° (Chloroform/Benzol). IR(KBr): 3500, 3250 (OH); 1620 cm^{-1} (C=O). $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{NO}_3$ (271,3) Ber.: C 70,83 H 6,32 N 5,16; Gef.: C 70,86 H 6,24 N 5,22.

O-(3-Hydroxy-2,2-diphenylpropionyl)-N-isopropylhydroxylamin (4cC)

Der ölige Rückstand der Umsetzung von 2c mit 3C wird in Benzol gelöst und mehrmals mit gesätt. Natriumhydrogencarbonatlösung extrahiert. Man trocknet die organische Phase über Natriumsulfat, dampft i. Vak. ein und löst unter Erwärmen den Rückstand in 60 ml Äther. Nach 24 h wird vom abgeschiedenen Hydroxyguanidin abgetrennt, das Filtrat erneut eingeengt und der ölige Rückstand bei tiefer Temp. aus Petroläther/ CCl_4 zur Kristallisation gebracht. Ausb. 2,4 g (40 % d. Th.) farblose Plättchen mit Schmp. 73° (CCl_4 /Petroläther). – IR (KBr): 1740 cm^{-1} (C=O). $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}_3$ (299,4) Ber.: C 72,22 H 7,07 N 4,68; Gef.: C 72,09 H 6,92 N 5,38.

N-tert-Butyl-O-(3-hydroxy-2,2-diphenylpropionyl)hydroxylamin (4cD)

Der ölige Rückstand der Umsetzung von 2c mit 3D wird in CCl_4 gelöst und mit Äther versetzt. Nach mehrtägigem Stehenlassen bei Raumtemp. erhält man 2,8 g kristallines Produkt, das aus Benzol/Petroläther umkristallisiert wird. Ausb. 45 %, Schmp. 112°. – IR (KBr): 1740 cm^{-1} (C=O). $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NO}_3$ (313,4) Ber.: C 72,82 H 7,40 N 4,47; Gef.: C 72,56 H 7,65 N 4,49.

3-Hydroxy-2,2,N-trimethyl-O-(phenylcarbamoyl)propionhydroxamsäure (6a)

2 mmol (0,3 g) 1aB werden in 20 ml absol. Tetrahydrofuran 6 h rückfließend mit 2 mmol (0,24 g) Phenylisocyanat behandelt. Man läßt über Nacht stehen, dampft i. Vak. ein und bringt das verbleibende Öl aus Benzol/Cyclohexan zur Kristallisation. Ausb. 0,45 g (85 % d. Th.). Schmp. 102° (Benzol/Cyclohexan). – IR (KBr): 1760, 1640 cm^{-1} (C=O). $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4$ (266,3) Ber.: C 58,63 H 6,82 N 10,52; Gef.: C 58,39 H 7,00 N 10,47.

2,2-Diäthyl-3-hydroxy-N-methyl-O-(phenylcarbamoyl)propionhydroxamsäure (6b)

2 mmol (0,35 g) 1bB werden analog 1aB mit Phenylisocyanat umgesetzt. Ausb. 0,53 g (90 % d. Th.). Schmp. 127–128° (Benzol/Cyclohexan). – IR (KBr): 1780, 1625 cm^{-1} (C=O). $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4$ (294,4) Ber.: C 61,20 H 7,53 N 9,52; Gef.: C 61,42 H 7,64 N 9,46.

N-Benzyl-3-hydroxy-2,2-diphenyl-O-(phenylcarbamoyl)propionhydroxamsäure (6cC)

2 mmol (0,7 g) 1cA werden analog 1aB mit Phenylisocyanat umgesetzt. Ausb. 0,8 g (86 % d. Th.). Schmp. 149° (Benzol/Petroläther). — IR(KBr): 1780, 1630 cm^{-1} (C=O). $\text{C}_{29}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4$ (466,5) Ber.: C 74,66 H 5,62 N 6,00; Gef.: C 75,04 H 5,72 N 5,78.

N-(3-Hydroxy-2,2-dimethylpropionyloxy)-N-methyl-N'-phenylharnstoff (7a)

2 mmol 4aB · HCl werden in einer kleinen Menge Wasser gelöst, 5 ml 1 N NaOH hinzugegeben und kräftig umgeschüttelt. Man extrahiert mit Äther, trocknet über Natriumsulfat, dampft i. Vak. ein und löst das zurückbleibende Öl in 20 ml Dichlormethan. Nach Zugabe von 2 mmol Phenylisocyanat läßt man über Nacht bei Raumtemp. stehen und gewinnt nach Abdunsten des Lösungsmittels 0,43 g kristalline Substanz. Ausb. 80 % d. Th. Schmp. 116° (Benzol). — IR(KBr): 1790, 1675 cm^{-1} (C=O). $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4$ (266,3) Ber.: C 58,63 H 6,82 N 10,52; Gef.: C 58,69 H 7,08 N 10,52.

N-(3-Hydroxy-2,2-dimethylpropionyloxy)-N-isopropyl-N'-phenylharnstoff (7b)

Man läßt 2 mmol 4aC (0,35 g) in 20 ml Dichlormethan mit 2 mmol (0,24 g) Phenylisocyanat 12 h bei Raumtemp. stehen, dampft i. Vak. ein und kristallisiert den festen Rückstand aus Benzol/Petroläther um. Ausb. 0,55 g (95 % d. Th.). Schmp. 141°. — IR(KBr): 1790, 1670 cm^{-1} (C=O). $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4$ (294,4) Ber.: C 61,20 H 7,53 N 9,53; Gef.: C 61,09 H 7,48 N 9,14.

N-tert-Butyl-N-(3-hydroxy-2,2-dimethylpropionyloxy)-N'-phenylharnstoff (7c)

2 mmol 4aD (0,38 g) werden wie vorstehend mit Phenylisocyanat umgesetzt. Ausb. 0,58 g (95 % d. Th.). Schmp. 119–120° (Benzol/Cyclohexan). — IR(KBr): 1790, 1675 cm^{-1} (C=O). $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_4$ (309,4) Ber.: C 62,11 H 8,15 N 9,05; Gef.: C 62,51 H 8,16 N 9,22.

Anschrift: Dr. D. Geffken, 33 Braunschweig, Beethovenstr. 55

[Ph 597]

Volker Stoeck* und Walter Schunack

Imidazolsynthesen, 8. Mitt.¹⁾

N-Substituierte Imidazole nach Weidenhagen

Aus dem Fachbereich Pharmazie der Johannes Gutenberg-Universität, Mainz.
(Eingegangen am 5. Juni 1975).

Die Weidenhagen-Synthese N-unsubstituierter Imidazole aus α -substituierten Carbonylverbindungen 1, Aldehyden 3, wäßrigem Ammoniak (4) und Kupfer(II)-salzen als Oxidationsmittel ist in Gegenwart primärer Amine 5 auch zur Darstellung N-substituierter Imidazole 6 geeignet.

* Teilergebnisse der zukünftigen Dissertation V. Stoeck, Mainz.

1 7. Mitt.: K. Wegner und W. Schunack, Arch. Pharmaz. 309, 391 (1976).