

Gerwalt Zinner, Dietrich Moderhack und Wolfgang Kliegel

Hydroxylamin-Derivate, XXXVII¹⁾

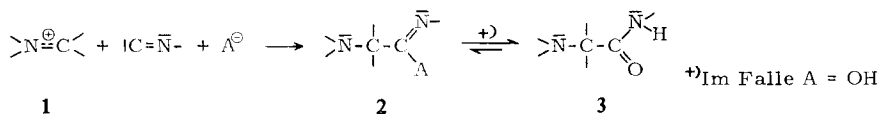
Hydroxylamine in der Vierkomponenten-Kondensation nach Ugi

Aus den Instituten für Pharmazeutische Chemie der Universität Münster (Westf.) und der Technischen Universität Braunschweig*)

(Eingegangen am 15. Januar 1969).

Hydroxylamin und seine *N*- und/oder *O*-Alkylderivate lassen sich im sauren wäßrig-alkoholischen Medium nach dem Syntheseprinzip der Vierkomponenten-Kondensation (Ugi-Reaktion) mit Aldehyden und Isocyaniden zu α -Hydroxylamino-carbonsäureamiden (**4**, **6**, **8**) (bzw. mit *N*-Isocyan-dialkylaminen zu α -Hydroxylamino-carbonsäurehydraziden **13**) umsetzen. Aus Hydroxylaminen mit freier H₂N-Gruppe erhält man in bestimmten Fällen fast ausschließlich Produkte einer „doppelten“ Ugi-Reaktion (**9**, **14**).

Bei der Vierkomponenten-Kondensation nach Ugi²⁾ handelt es sich um die α -Addition eines aus Carbonyl- und Aminkomponente gebildeten Carbimonium-Ions (**1**) und eines Nucleophils (A[⊖]) an das „Carben“-Kohlenstoffatom einer Isocyanid-Molekel mit einer Folgereaktion, die durch die Natur des Nucleophils bestimmt wird; im Falle des dem Lösungsmittel Wasser entnommenen Hydroxid-Ions als Nucleophil besteht diese „Folgereaktion“ in der Tautomerisierung des Additionsproduktes **2** zum α -Amino-carbonsäureamid **3**.



Als Amin-Komponente des Carbimonium-Ions wurden Amine²⁾ und Hydrazine³⁾ bereits untersucht; im folgenden berichten wir über das Reaktionsverhalten von Hydroxylaminen, wobei wir uns in dieser Mitteilung im wesentlichen auf die Ergebnisse beschränken, die mit dem Hydroxid-Ion als Nucleophil A[⊖] erzielt wurden.

Von den dem Typ der sek. Amine entsprechenden *N,O*-Dialkyl-hydroxylaminen, die auch in anderen Fällen zur Bildung von Carbimonium-Ionen herangezogen werden konnten⁴⁾, war eine glatte Reaktion zu **4** zu erwarten, was sich am Beispiel des *N,O*-Dimethyl-hydroxylamins und Cyclohexylisocyanids zeigen ließ. Nur bei Ver-

*) Anschrift: 33 Braunschweig, Beethovenstraße 55.

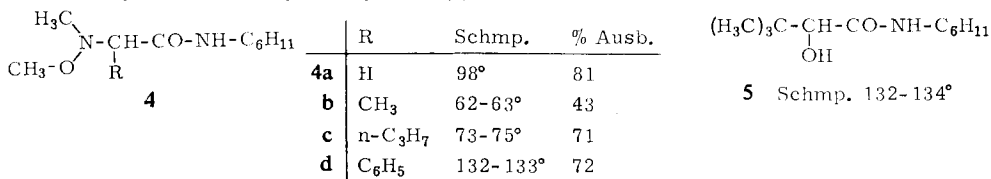
¹⁾ XXXVI. Mittel.: G. Zinner und R. Stoffel, Arch. Pharmaz., im Druck.

²⁾ I. Ugi, Angew. Chem. **74**, 9 (1962); Angew. Chem. internat. Edit. **1**, 9 (1962); vgl. auch I. Ugi, α -Additionen an Isonitrile – Tripeladditionen und Vierkomponenten-Kondensationen (in: Neuere Methoden der präparativen organischen Chemie, Bd. IV, hrsg. von W. Foerst, Verlag Chemie, Weinheim/Bergstr. 1966).

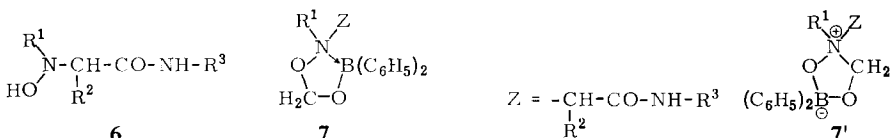
³⁾ G. Zinner und W. Kliegel, Arch. Pharmaz. **299**, 746 (1966).

⁴⁾ Z. B. in unserem Arbeitskreis: G. Zinner, W. Kliegel und W. Ritter, Chem. Ber. **99**, 1285 (1966).

wendung des sperrigen Pivalaldehyds wurde, wie auch schon in der Hydrazin-Reihe³⁾, das ohne Beteiligung der Hydroxylamin-Komponente gebildete 2-Hydroxy-3,3-dimethyl-buttersäure-cyclohexylamid (**5**) isoliert.



N-Alkyl-hydroxylamine gaben Produkte vom Charakter der *N,N*-Dialkyl-hydroxylamine **6**, die sich an der Hydroxylgruppe glatt acylieren ließen⁵⁾ und mit Formaldehyd und Diphenylborinsäure zu cyclischen Verbindungen **7** bzw. **7'**⁶⁾ umsetzen.



6	R ¹	R ²	R ³	Schmp.	% Ausb. ^{*)}	7' : Schmp. (Zers.)
a	CH ₃	H	c-C ₆ H ₁₁	114-115°	44 ⁿ⁾	150°
b	CH ₃	H	C ₆ H ₅	115°	34	145-147°
c	CH ₃	H	Naphthyl-(2)-	145-147°	46	150°
d	C ₂ H ₅	H	c-C ₆ H ₁₁	92-93°	32	140-145°
e	C ₂ H ₅	H	C ₆ H ₅	95-97°	34	
f	C ₂ H ₅	H	Naphthyl-(2)-	127-128°	35	
g	C ₂ H ₅	H	2,6-(CH ₃) ₂ C ₆ H ₃	116°	53	
h	n-C ₃ H ₇	H	c-C ₆ H ₁₁	82°	33	137-142°
i	n-C ₃ H ₇	H	C ₆ H ₅	97-99°	23	
k	i-C ₃ H ₇	H	c-C ₆ H ₁₁	96-97°	20 ^{b)}	
l	i-C ₃ H ₇	H	C ₆ H ₅	107°	28	
m	i-C ₃ H ₇	H	2,6-(CH ₃) ₂ C ₆ H ₃	132-133°	54	
n	i-C ₃ H ₇	H	Naphthyl-(2)-	144-146°	32	
o	c-C ₆ H ₁₁	H	c-C ₆ H ₁₁	112-115°**)	8 ^{c)}	
p	CH ₃	CH ₃	c-C ₆ H ₁₁	132-133°	58	
q	CH ₃	C ₂ H ₅	c-C ₆ H ₁₁	108-109°	55 ^{d)}	
r	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	c-C ₆ H ₁₁	112-113°	37	
s	CH ₃	n-C ₃ H ₇	c-C ₆ H ₁₁	129-130°	51 ^{e)}	
t	CH ₃	i-C ₃ H ₇	c-C ₆ H ₁₁	140-141°	51	
u	CH ₃	C ₆ H ₅	c-C ₆ H ₁₁	136°	24	

*) In vielen Fällen wurden Nebenprodukte isoliert, z.B.

a) *N,N'*-Dicyclohexyl-oxamid, Schmp. 275°.

b) *N,N'*-Dihydroxy-bis-isopropylamino-methan, Schmp. 108-110°⁷⁾.

c) *N,N'*-Dihydroxy-bis-cyclohexylamino-methan, Schmp. 145°⁷⁾.

Über weitere Nebenprodukte werden wir später berichten.

***) Monohydrat.

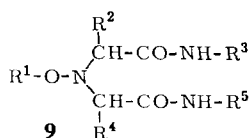
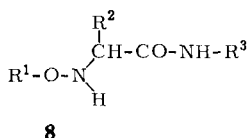
5) Über die Acyl-Verbb. und ihr Reaktionsverhalten berichten wir in einer weiteren Mitteil.

6) Diese von uns mehrmals mit der Formel **7** beschriebenen Verbindungen werden nach neuen Untersuchungen von *W. Kliegel*, *Z. Chem.* **9**, 112 (1969), als **7'** formuliert.

7) *G. Zimmer* und *W. Kliegel*, *Chem. Ber.* **99**, 2686 (1966).

Unsubstituiertes Hydroxylamin und *O*-Alkyl-hydroxylamine ergaben, ähnlich wie Hydrazine mit freier H₂N-Gruppe, mit Formaldehyd als Carbonyl-Komponente auch unter ungünstigen stöchiometrischen Verhältnissen bevorzugt das Produkt **9** einer „doppelten“ Ugi-Reaktion; offenbar wird das zunächst gebildete „einfache“ Ugi-Produkt **8** gegenüber dem noch nicht umgesetzten Anteil des Hydroxylamins bevorzugt in ein Carbimonium-Ion übergeführt, welches dann mit dem Isocyanid und Hydroxid-Ion zu **9** weiterreagiert.

Mit den weniger reaktionsfähigen höheren Aldehyden erhält man aus dem molaren Reaktionsansatz dagegen bevorzugt die Produkte **8**, im Falle des unsubstituierten Hydroxylamins z. T. sogar als einzige isolierbare Reaktionsprodukte. Bemerkenswert ist fernerhin, daß unsubstituiertes Hydroxylamin auch mit Pivalaldehyd einer Ugi-Reaktion (zu **8d**) zugänglich ist.



8	R ¹	R ²	R ³	Schmp.	% Ausb. *)
a	CH ₃	C ₂ H ₅	2,6-(CH ₃) ₂ C ₆ H ₃	160-170°	44
b	H	C ₂ H ₅	c-C ₆ H ₁₁	170°	29 ^{a)}
c	H	n-C ₃ H ₇	c-C ₆ H ₁₁	145°	26
d	H	t-C ₄ H ₉	c-C ₆ H ₁₁	202-204°	13

*) Siehe Fußnoten bei **6a-u**.

9	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Schmp.	% Ausb.
a	CH ₃	C ₂ H ₅	2,6-(CH ₃) ₂ C ₆ H ₃	C ₂ H ₅	2,6-(CH ₃) ₂ C ₆ H ₃	190°	27 (neben 8a)
b	CH ₃	H	c-C ₆ H ₁₁	H	c-C ₆ H ₁₁	182°	27
c	n-C ₄ H ₉	H	c-C ₆ H ₁₁	H	c-C ₆ H ₁₁	170-171°	98
d	H	H	c-C ₆ H ₁₁	H	c-C ₆ H ₁₁	186°	42
e	H	H	2,6-(CH ₃) ₂ C ₆ H ₃	H	2,6-(CH ₃) ₂ C ₆ H ₃	184°	16
f	H	C ₂ H ₅	c-C ₆ H ₁₁	C ₂ H ₅	c-C ₆ H ₁₁	191°	23 (aus 8b)
g	CH ₃	C ₂ H ₅	2,6-(CH ₃) ₂ C ₆ H ₃	H	c-C ₆ H ₁₁	188°	84 (aus 8a)
h	H	C ₂ H ₅	c-C ₆ H ₁₁	H	2,6-(CH ₃) ₂ C ₆ H ₃	194°-196°	68 (aus 8b)
i	H	C ₂ H ₅	c-C ₆ H ₁₁	H	c-C ₆ H ₁₁	198°	72 (aus 8b)

Ließ man analog entsprechenden Umsetzungen in der Amin-Reihe⁸⁾ die Vierkomponenten-Kondensation in Anwesenheit von Benzoat-Ionen ablaufen, so erhielt man bei Einsatz unsubstituierten Hydroxylamins über das nicht isolierte α -Addukt **10** durch intramolekulare O \rightarrow N-Acylwanderung die Hydroxamsäure-Derivate **11**; allerdings waren hier die Ausbeuten niedriger als bei primären Aminen.

⁸⁾ I. Ugi und C. Steinbrückner, Chem. Ber. **94**, 2802 (1961).

Beschreibung der Versuche

1. Umsetzungen mit *N,O*-Dimethyl-hydroxylamin

a) 4.8 g (50 mMol) *N,O*-Dimethyl-hydroxylamin-hydrochlorid, in 4 ccm Wasser, 4 ccm 12*n* HCl und 10 ccm Methanol gelöst, wurden mit 50 mMol Formaldehyd in wäbr. Lösung und anschließend unter Rühren und Eiskühlung langsam und tropfenweise mit 5.5 g (50 mMol) Cyclohexylisocyanid versetzt. Man säuerte mit 30 ccm 2*n* HCl an, wusch 3 mal mit 15 ccm Benzol aus, alkalisierte mit 6*n* NaOH und extrahierte mehrmals mit Methylchlorid. Man erhielt 8.1 g (81 %) [*N,O*-Dimethyl-hydroxylamino]-essigsäure-cyclohexylamid (**4a**), Schmp. 98° (Methylchlorid). — IR (KBr): $\nu_{C=O}$ 1637, ν_{N-H} 3300/cm.

$C_{10}H_{20}N_2O_2$ (200.3) Ber. C 59.97 H 10.07 N 13.99 Gef. C 60.17 H 9.87 N 14.21

b) Aus einem entsprechenden Ansatz mit 2.2 g (50 mMol) Acetaldehyd gewann man 4.6 g (43 %) 2-[*N,O*-Dimethyl-hydroxylamino]-propionsäure-cyclohexylamid (**4b**), Schmp. 62–63° (Petroläther).

$C_{11}H_{22}N_2O_2$ (214.3) Ber. C 61.65 H 10.35 N 13.07 Gef. C 61.45 H 10.26 N 13.04

c) Analog mit 3.6 g (50 mMol) Butyraldehyd; Ausb. 8.6 g (71 %) 2-[*N,O*-Dimethyl-hydroxylamino]-valeriansäure-cyclohexylamid (**4c**), Schmp. 73–75° (Petroläther).

$C_{13}H_{26}N_2O_2$ (242.4) Ber. C 64.42 H 10.81 N 11.56 Gef. C 64.27 H 10.74 N 11.48

d) Analog aus 5.3 g (50 mMol) Benzaldehyd in 6 ccm Methanol. Aus der benzolischen Waschlösung gewann man 4.3 g und aus dem Methylchlorid-Extrakt 5.6 g (insgesamt 72 %) α -[*N,O*-Dimethyl-hydroxylamino]-phenyllessigsäure-cyclohexylamid (**4d**), Schmp. 132–133° (Benzol).

$C_{16}H_{24}N_2O_2$ (276.4) Ber. C 69.53 H 8.75 N 10.14 Gef. C 69.72 H 8.66 N 10.04

e) Entsprechend lieferten 4.3 g (50 mMol) Pivalaldehyd in 2 ccm Methanol 3.6 g (34 %) 2-Hydroxy-3,3-dimethyl-buttersäure-cyclohexylamid (**5**), Schmp. 132–134° (Benzol).

IR (KBr): $\nu_{C=O}$ 1636/cm.

$C_{12}H_{23}NO_2$ (213.3) Ber. C 67.57 H 10.87 N 6.57 Gef. C 67.68 H 10.90 N 6.55

2. Umsetzungen mit *N*-Alkyl-hydroxylaminen

a) 18.4 g (220 mMol) *N*-Methyl-hydroxylamin-hydrochlorid löste man in 15 ccm Wasser und 40 ccm Methanol und ließ unter Eiskühlung und Rühren nacheinander 18.3 ccm 12*m* wäbr. Formaldehyd-Lösung und innerhalb 45 Min. 21.8 g (200 mMol) Cyclohexylisocyanid zutropfen. Nach weiterem 1 stdg. Rühren trennte man 0.18 g *N,N'*-Dicyclohexyl-oxamid vom Schmp. 274°¹¹⁾ ab. Das Filtrat versetzte man mit 150 ccm 2*n* HCl, wusch 3 mal mit je 30 ccm Äther, alkalisierte unter Eiskühlung mit konz. Ammoniak-Lösung und extrahierte 3 mal mit je 30 ccm Methylchlorid. Man erhielt 16.2 g (44 %) [*N*-Methyl-hydroxylamino]-essigsäure-cyclohexylamid (**6a**), Schmp. 114–115° (Methylchlorid/Petroläther).

$C_9H_{18}N_2O_2$ (186.3) Ber. C 58.04 H 9.74 N 15.04 Gef. C 57.41 H 9.72 N 15.62

1 mMol **6a** und 1 mMol Diphenylborinsäure-[2-amino-äthylester] wurden in 1 ccm Äthanol mit 5 Tropfen 12*m* wäbr. Formaldehyd-Lösung aufgeköcht und bis zur Kristallisation im Kühlschrank aufbewahrt. Man erhielt das 4-Methyl-4-cyclohexylcarbamoylmethyl-2,2-diphenyl-perhydro-1,3,4,2-dioxazaborol (**7'a**), Schmp. 150° (Zers.).

$C_{22}H_{29}BN_2O_3$ (380.3) Ber. C 69.48 H 7.69 N 7.37 Gef. C 69.05 H 7.36 N 7.53

¹¹⁾ Übereinstimmend mit authentischer Substanz aus Oxalylchlorid und Cyclohexylamin; s. a. M. Grunfeld, C. R. hebd. Séances Acad. Sci. **194**, 893 (1932), Schmp. 273°.

b) 2.51 g (30 mMol) *N*-Methyl-hydroxylamin-hydrochlorid löste man in 2 ccm Wasser und 5 ccm Methanol, setzte 2.5 ccm 12 *m* wäbr. Formaldehyd-Lösung zu und tropfte unter Eiskühlung und Rühren innerhalb 5 Min. 2.58 g (25 mMol) Phenylisocyanid ein. Nach 1stdg. Stehenlassen bei Raumtemp. wurde durch Zugabe von 25 ccm 2*n* HCl entsprechend vorstehender Vorschrift aufgearbeitet. Aus Benzol/Petroläther 1.55 g (34%) [*N*-Methyl-hydroxylamino]-essigsäure-anilid (**6b**), Schmp. 115°.

$C_9H_{12}N_2O_2$ (180.3) Ber. C 59.99 H 6.72 N 15.54 Gef. C 59.66 H 6.58 N 15.50

4-Methyl-4-phenylcarbamoylmethyl-2.2-diphenyl-perhydro-1.3.4.2-dioxaborol (**7'b**): Schmp. 145–147° (Zers.).

$C_{22}H_{23}BN_2O_3$ (374.2) Ber. N 7.49 Gef. N 7.18

c) Aus 2.09 g (25 mMol) *N*-Methyl-hydroxylamin-hydrochlorid, 2.1 ccm 12 *m* wäbr. Formaldehyd-Lösung und 3.06 g (20 mMol) Naphthyl-(2)-isocyanid (in 15 ccm Methanol) gewann man nach 90 Min. Stehenlassen bei Raumtemp. analog 2b) 2.1 g (46%) [*N*-Methyl-hydroxylamino]-essigsäure-[naphthyl-(2)-amid] (**6c**), Schmp. 145–147° (Benzol).

$C_{13}H_{14}N_2O_2$ (230.3) Ber. C 67.81 H 6.13 N 12.17 Gef. C 68.01 H 5.97 N 11.96

4-Methyl-4-[naphthyl-(2)-carbamoylmethyl]-2.2-diphenyl-perhydro-1.3.4.2-dioxaborol (**7'c**): Schmp. 150° (Zers.).

$C_{26}H_{25}BN_2O_3$ (424.3) Ber. N 6.60 Gef. N 6.80

d) Aus 2.93 g (30 mMol) *N*-Äthyl-hydroxylamin-hydrochlorid, 2.5 ccm 12 *m* wäbr. Formaldehyd-Lösung und 2.73 g (25 mMol) Cyclohexylisocyanid gewann man analog Vorschrift 2b) 1.6 g (32%) [*N*-Äthyl-hydroxylamino]-essigsäure-cyclohexylamid (**6d**), Schmp. 92–93° (Methylenchlorid/Petroläther).

$C_{10}H_{20}N_2O_2$ (200.3) Ber. C 59.97 H 10.07 N 13.99 Gef. C 60.35 H 9.89 N 13.87

4-Cyclohexylcarbamoylmethyl-4-äthyl-2.2-diphenyl-perhydro-1.3.4.2-dioxaborol (**7'd**): Schmp. 140–145° (Zers.).

$C_{23}H_{31}BN_2O_3$ (394.3) Ber. N 7.11 Gef. N 7.08

e) Analog Vorschrift 2d) gewann man mit 2.58 g (25 mMol) Phenylisocyanid 1.65 g (34%) [*N*-Äthyl-hydroxylamino]-essigsäure-anilid (**6e**), Schmp. 95–97° (Äther/Petroläther).

$C_{10}H_{14}N_2O_2$ (194.3) Ber. C 61.84 H 7.26 N 14.42 Gef. C 61.74 H 7.52 N 14.03

f) Analog Vorschrift 2d) aus 3.85 g (25 mMol) Naphthyl-(2)-isocyanid (in 20 ccm Methanol) Ausb. 2.2 g (35%) [*N*-Äthyl-hydroxylamino]-essigsäure-[naphthyl-(2)-amid] (**6f**), Schmp. 127–128° (Benzol/Petroläther).

$C_{14}H_{16}N_2O_2$ (244.3) Ber. C 68.83 H 6.59 N 11.47 Gef. C 68.88 H 6.67 N 11.44

g) Analog Vorschrift 2d) lieferten 3.28 g (25 mMol) 2.6-Dimethyl-phenylisocyanid (in 25 ccm Methanol) nach 5 Stdn. bei Raumtemp. 2.95 g (53%) [*N*-Äthyl-hydroxylamino]-essigsäure-[2.6-dimethyl-anilid] (**6g**), Schmp. 116° (Methylenchlorid/Petroläther).

$C_{12}H_{18}N_2O_2$ (222.3) Ber. C 64.84 H 8.16 N 12.60 Gef. C 64.96 H 8.06 N 12.47

h) Aus 3.35 g (30 mMol) *N*-Propyl-hydroxylamin-hydrochlorid, 2.5 ccm 12 *m* wäbr. Formaldehyd-Lösung und 2.73 g (25 mMol) Cyclohexylisocyanid gewann man analog Vorschrift 2b) 1.75 g (33%) [*N*-Propyl-hydroxylamino]-essigsäure-cyclohexylamid (**6h**), Schmp. 82° (Methylenchlorid/Petroläther).

$C_{11}H_{22}N_2O_2$ (214.3) Ber. C 61.65 H 10.35 N 13.07 Gef. C 61.79 H 10.21 N 13.15

4-Cyclohexylcarbamoylmethyl-4-propyl-2.2-diphenyl-perhydro-1.3.4.2-dioxaborol (**7'h**): Schmp. 137–142° (Zers.).

$C_{24}H_{33}BN_2O_3$ (408.3) Ber. N 6.86 Gef. N 7.02

i) Analog Vorschrift 2h) aus 2.58 g (25 mMol) *Phenylisocyanid* Ausb. 1.22 g (23%) [*N-Propyl-hydroxylamino*]-essigsäure-anilid (**6i**), Schmp. 97–99° (Methylenchlorid/Petroläther).

$C_{11}H_{16}N_2O_2$ (208.3) Ber. C 63.44 H 7.75 N 13.45 Gef. C 63.34 H 7.46 N 14.02

k) Aus 5.6 g (50 mMol) *N-Isopropyl-hydroxylamin-hydrochlorid* gewann man bei weiterer Verarbeitung nach Vorschrift 1a) und Aufarbeitung nach 100stdg. Reaktionszeit beim Kristallisieren aus Aceton/Petroläther zwei feste Substanzen: 0.5 g *N,N'-Dihydroxy-bis-isopropylamino-methan*, Schmp. 108–110°, übereinstimmend, auch im IR-Spektrum, mit authent. Substanz⁷⁾ sowie 2.2 g (20%) [*N-Isopropyl-hydroxylamino*]-essigsäure-cyclohexylamid-halbhydrat (**6k** · 1/2 H₂O), Schmp. nach Umkristallisieren aus Aceton/Petroläther unscharf zwischen 85 und 90°.

$C_{11}H_{22}N_2O_2 \cdot 1/2 H_2O$ (223.3) Ber. C 59.16 H 10.38 N 12.55
Gef. C 59.19 H 10.49 N 12.38

Durch Trocknen in Chloroform-Lösung über Natriumsulfat erhielt man [*N-Isopropyl-hydroxylamino*]-essigsäure-cyclohexylamid (**6k**), Schmp. 96–97° (Methylenchlorid/Petroläther).

$C_{11}H_{22}N_2O_2$ (214.3) Ber. C 61.65 H 10.35 Gef. C 61.67 H 10.37

l) Aus 3.35 g (30 mMol) *N-Isopropyl-hydroxylamin-hydrochlorid* erhielt man analog Vorschrift 2b) 1.4 g (28%) [*N-Isopropyl-hydroxylamino*]-essigsäure-anilid (**6l**), Schmp. 107° (Benzol/Petroläther).

$C_{11}H_{16}N_2O_2$ (208.3) Ber. C 63.44 H 7.75 N 13.45 Gef. C 63.46 H 7.59 N 13.35

m) Wie vorstehend ergaben 3.28 g (25 mMol) *2,6-Dimethyl-phenylisocyanid* (in 25 ccm Methanol) 3.2 g (54%) [*N-Isopropyl-hydroxylamino*]-essigsäure-[*2,6-dimethyl-anilid*] (**6m**), Schmp. 132–133° (Benzol/Petroläther).

$C_{13}H_{20}N_2O_2$ (236.3) Ber. C 66.07 H 8.53 N 11.85 Gef. C 66.10 H 8.35 N 12.00

n) Analog 2l) aus 3.85 g (25 mMol) *Naphthyl-(2)-isocyanid* (in 20 ccm Methanol) Ausb. 2.0 g (32%) [*N-Isopropyl-hydroxylamino*]-essigsäure-[*naphthyl-(2)-amid*] (**6n**), Schmp. 144–146° (Benzol/Petroläther).

$C_{15}H_{18}N_2O_2$ (258.3) Ber. C 69.75 H 7.03 N 10.84 Gef. C 69.42 H 7.01 N 10.77

o) 5.75 g (50 mMol) *N-Cyclohexyl-hydroxylamin* in 20 ccm Methanol wurden langsam unter Kühlen mit 8.3 ccm 12 n HCl, 50 mMol wäßr. Formaldehyd-Lösung und 5.5 g (50 mMol) *Cyclohexylisocyanid* versetzt. Nach 150 Stdn. säuerte man mit 30 ccm 2 n HCl an, schüttelte 3 mal mit je 15 ccm Benzol aus, alkalisierte die wäßr. Phase mit 35 ccm 6 n NaOH und extrahierte mehrmals mit warmem Chloroform. Nach Trocknen des Auszugs über Natriumsulfat erhielt man beim Abkühlen 2.5 g (44% der eingesetzten Menge) *N-Cyclohexyl-hydroxylamin*, Schmp. 139° (IR-Spektrum übereinstimmend mit authent. Substanz) zurück. Aus der Mutterlauge erhielt man nach Zugabe von Petroläther und Abkühlen auf –5° 0.75 g *N,N'-Dihydroxy-bis-cyclohexylamino-methan*, Schmp. 145° (Äthanol)⁷⁾.

$C_{13}H_{26}N_2O_2$ (242.4) Ber. C 64.43 H 10.82 N 11.56 Gef. C 64.63 H 10.71 N 11.46

Nach längerem Aufbewahren im Tiefkühlschrank kristallisierten 1.05 g (8%) [*N-Cyclohexyl-hydroxylamino*]-essigsäure-cyclohexylamid-hydrat (**6o** · H₂O), Schmp. 112–115° (Methylenchlorid/Petroläther).

$C_{14}H_{26}N_2O_2 \cdot H_2O$ (272.4) Ber. C 61.73 H 10.36 N 10.29 Gef. C 61.71 H 10.22 N 10.51

p) Aus 2.51 g (30 mMol) *N-Methyl-hydroxylamin-hydrochlorid*, 1.32 g (30 mMol) frisch dest. *Acetaldehyd* und 2.73 g (25 mMol) *Cyclohexylisocyanid* erhielt man nach 24stdg.

Stehenlassen bei Raumtemp. analog Vorschrift 2b) 2.9 g (58%) 2-[*N*-Methyl-hydroxylamino]-propionsäure-cyclohexylamid (**6p**), Schmp. 132–133° (Methylenchlorid/Petroläther).

$C_{10}H_{22}N_2O_2$ (200.3) Ber. C 59.97 H 10.07 N 13.99 Gef. C 59.79 H 9.52 N 13.92

q) Analog 2p) lieferten 1.74 g (30 mMol) frisch dest. *Propionaldehyd* nach 1stdg. Stehenlassen neben anderen Produkten, auf die wir in einer weiteren Veröffentlichung eingehen werden, 2.95 g (55%) 2-[*N*-Methyl-hydroxylamino]-buttersäure-cyclohexylamid (**6q**), Schmp. 108–109° (Methylenchlorid/Petroläther).

$C_{11}H_{22}N_2O_2$ (214.3) Ber. C 61.65 H 10.35 N 13.07 Gef. C 61.64 H 10.73 N 13.29

r) Aus 2.93 g (30 mMol) *N*-Äthyl-hydroxylamin-hydrochlorid, 1.74 g (30 mMol) frisch dest. *Propionaldehyd* und 2.73 g (25 mMol) *Cyclohexylisocyanid* erhielt man nach 24stdg. Stehenlassen bei Raumtemp. analog Vorschrift 2b) 2.1 g (37%) 2-[*N*-Äthyl-hydroxylamino]-buttersäure-cyclohexylamid (**6r**), Schmp. 112–113° (Methylenchlorid/Petroläther).

$C_{12}H_{24}N_2O_2$ (228.3) Ber. C 63.13 H 10.60 N 12.27 Gef. C 63.03 H 10.17 N 12.34

s) Analog 2p) ergaben 2.16 g (30 mMol) frisch dest. *Butyraldehyd* nach 2stdg. Stehenlassen 2.9 g (51%) 2-[*N*-Methyl-hydroxylamino]-valeriansäure-cyclohexylamid (**6s**), Schmp. 129 bis 130° (Methylenchlorid/Petroläther).

$C_{12}H_{24}N_2O_2$ (228.3) Ber. C 63.13 H 10.60 N 12.27 Gef. C 63.40 H 11.01 N 12.24

t) Analog 2p) gewann man mit 2.16 g (30 mMol) frisch dest. *Isobutyraldehyd* 2.9 g (51%) 2-[*N*-Methyl-hydroxylamino]-isovaleriansäure-cyclohexylamid (**6t**), Schmp. 140–141° (Methylenchlorid/Petroläther).

$C_{12}H_{24}N_2O_2$ (228.3) Ber. C 63.13 H 10.60 N 12.27 Gef. C 63.11 H 10.57 N 12.14

u) 4.15 g (50 mMol) *N*-Methyl-hydroxylamin-hydrochlorid, in 4 ccm Wasser, 10 ccm Methanol und 4 ccm 12*n* HCl gelöst, wurden mit 5.3 g (50 mMol) *Benzaldehyd* und anschließend tropfenweise und unter Rühren mit 5.5 g (50 mMol) *Cyclohexylisocyanid* versetzt. Nach 150 Stdn. arbeitete man, wie unter 1a) beschrieben, auf und erhielt 3.2 g (24%) 2-[*N*-Methyl-hydroxylamino]-2-phenyl-essigsäure-cyclohexylamid (**6u**), Schmp. 136° (Chloroform/Petroläther).

$C_{15}H_{22}N_2O_2$ (262.4) Ber. C 68.67 H 8.45 Gef. C 68.73 H 8.36

3. Umsetzungen mit unsubstituiertem Hydroxylamin und *O*-Alkyl-hydroxylaminen

a) 2.1 g (25 mMol) *O*-Methyl-hydroxylamin-hydrochlorid, in 2 ccm Wasser, 5 ccm Methanol und 3 ccm 12*n* HCl gelöst, wurden mit 50 mMol wäbr. *Formaldehyd*-Lösung und unter Rühren und Eiskühlung tropfenweise mit 5.5 g (50 mMol) *Cyclohexylisocyanid* versetzt. Nach Alkalisieren mit NaOH extrahierte man mit Methylenchlorid und erhielt aus dem Extrakt nach Umkristallisieren aus Äthanol/Aceton 2.2 g (27%) *N*-Methoxy-iminodiessigsäure-bis-cyclohexylamid (**9b**), Schmp. 182°. Die gleiche Verbindung erhielt man in 7proz. Ausb. bei Anwendung eines Mol-Verh. 1 : 1 : 1.

$C_{17}H_{31}N_3O_3$ (325.5) Ber. C 62.74 H 9.60 N 12.91 Gef. C 63.16 H 9.87 N 12.31

b) Bei Anwendung von 3.2 g (25 mMol) *O*-Butyl-hydroxylamin-hydrochlorid erhielt man nach vorstehender Vorschrift 9.0 g (98%) *N*-Butyloxy-iminodiessigsäure-bis-cyclohexylamid (**9c**), Schmp. 170–171° (Petroläther/Benzol).

$C_{20}H_{37}N_3O_3$ (367.5) Ber. C 65.36 H 10.15 N 11.43 Gef. C 65.31 H 9.83 N 11.66

c) Unter Rühren und Eiskühlung gab man zu 7.65 g (0.11 Mol) *Hydroxylamin-hydrochlorid* in 40 ccm Methanol 18.3 ccm 12*m* wäbr. *Formaldehyd*-Lösung, ließ innerhalb 45 Min.

21.8 g (0.20 Mol) *Cyclohexylisocyanid* zutropfen, rührte noch 30 Min. bei Raumtemp. und weitere 30 Min. nach Zusatz von 50 ccm Äther, 100 ccm Wasser und konz. *Ammoniak* bis zur alkalischen Reaktion. Nach Kristallisieren des abgeschiedenen Produktes aus Tetrahydrofuran erhielt man 13.0 g (42%) *N-Hydroxy-iminodiessigsäure-bis-cyclohexylamid* (**9d**), Schmp. 186°.

$C_{16}H_{29}N_3O_3$ (311.4) Ber. C 61.71 H 9.39 N 13.94 Gef. C 61.17 H 9.46 N 13.43

d) Unter Rühren und Eiskühlung gab man zu 1.04 g (15 mMol) *Hydroxylamin-hydrochlorid* in 1 ccm Wasser und 4 ccm Methanol 2.5 ccm 12 *m* wäbr. *Formaldehyd*-Lösung und ließ innerhalb 5 Min. 3.28 g (25 mMol) *2,6-Dimethyl-phenylisocyanid* in 25 ccm Methanol zutropfen. Nach 5stdg. Stehenlassen wurde i. Vak. auf ein Drittel eingeeengt, mit 25 ccm 2*n* *HCl* versetzt und mehrmals mit Äther ausgeschüttelt. Aus dem Ätherextrakt erhielt man 0.57 g kristallines Produkt, weitere 0.15 g gewann man aus der mit *Ammoniak*-Lösung alkalisierten wäbr. Phase mittels Methylenchlorid; Gesamtausb. 16% *N-Hydroxy-iminodiessigsäure-bis-[2,6-dimethyl-anilid]* (**9e**), Schmp. 184° (Benzol).

$C_{29}H_{25}N_3O_3$ (355.4) Ber. C 67.58 H 7.09 N 11.83 Gef. C 67.33 H 7.06 N 11.48

e) 2.08 g (30 mMol) *Hydroxylamin-hydrochlorid* in 4 ccm Wasser und 8 ccm Methanol versetzte man unter Eiskühlung und Rühren mit 1.74 g (30 mMol) frisch dest. *Propionaldehyd* und innerhalb 5 Min. mit 2.73 g (25 mMol) *Cyclohexylisocyanid*, engte nach 1 Stde. i. Vak. auf die Hälfte ein, wusch nach Zusatz von 35 ccm 2*n* *HCl* 2 mal mit je 15 ccm Benzol und alkalisierte mit *Ammoniak*-Lösung. Die kristalline Fällung wurde abgesaugt, die Mutterlauge 3 mal mit je 20 ccm Methylenchlorid ausgeschüttelt; insgesamt erhielt man (aus Äthanol) 1.45 g (29%) *2-Hydroxylamino-buttersäure-cyclohexylamid* (**8b**), Schmp. 170°.

$C_{10}H_{20}N_2O_2$ (200.3) Ber. C 59.97 H 10.07 N 13.99 Gef. C 60.06 H 10.06 N 13.77

Aus der benzol. Waschlösung isolierte man eine geringe Menge *N,N'-Dicyclohexyl-oxamid*, Schmp. 275°¹¹⁾.

f) 2.0 g (10 mMol) **8b** (vorstehend) in 15 ccm Methanol versetzte man mit 0.8 ccm 12.5*n* *HCl*, 3 ccm Wasser, 0.58 g (10 mMol) frisch dest. *Propionaldehyd* und unter Eiskühlung tropfenweise mit 1.0 g (9 mMol) *Cyclohexylisocyanid*. Nach 1 Tag arbeitete man, wie vorstehend beschrieben, auf und erhielt aus der benzol. Waschlösung ein Öl, welches nach längerer Zeit im Kühlschränk kristallisierte. Ausb. 0.75 g (23%) *N,N-Bis-[1-cyclohexylcarbamoyl-propyl]-hydroxylamin* (**9f**), Schmp. 191° (Methylenchlorid/Petroläther).

$C_{20}H_{37}N_3O_3$ (367.5) Ber. C 65.36 H 10.15 N 11.43 Gef. C 64.98 H 10.15 N 11.40

g) Analog Vorschrift 3e) setzte man 8.35 g (120 mMol) *Hydroxylamin-hydrochlorid*, 8.65 g (120 mMol) frisch dest. *Butyraldehyd* und 10.9 g (100 mMol) *Cyclohexylisocyanid* um, engte anderntags auf die Hälfte ein, versetzte mit 100 ccm 2*n* *HCl*, alkalisierte nach Abtrennung eines säure- und benzolunlöslichen Öls mit *Ammoniak*-Lösung und schüttelte mehrmals mit Methylenchlorid aus. Aus dem Extrakt erhielt man 5.5 g (26%) *2-Hydroxylamino-valeriansäure-cyclohexylamid* (**8c**), Schmp. 145° (Tetrahydrofuran/Petroläther).

$C_{11}H_{22}N_2O_2$ (214.3) Ber. C 61.65 H 10.35 N 13.07 Gef. C 61.45 H 10.21 N 12.84

h) Analog Vorschrift 3e) setzte man 2.08 g (30 mMol) *Hydroxylamin-hydrochlorid*, 2.59 g (30 mMol) frisch dest. *Pivalaldehyd* und 2.73 g (25 mMol) *Cyclohexylisocyanid* um und arbeitete nach 1täg. Stehenlassen auf. Aus den Methylenchlorid-Auszügen erhielt man 0.75 g (13%) *2-Hydroxylamino-3,3-dimethyl-buttersäure-cyclohexylamid* (**8d**), Schmp. 202 bis 204° (Äthanol).

$C_{12}H_{24}N_2O_2$ (228.3) Ber. C 63.13 H 10.60 N 12.27 Gef. C 63.07 H 10.63 N 12.20

i) Aus 2.09 g (25 mMol) *O*-Methyl-hydroxylamin-hydrochlorid, 1.45 g (25 mMol) frisch dest. Propionaldehyd und 2.62 g (20 mMol) 2,6-Dimethyl-phenylisocyanid (in 30 ccm Methanol) erhielt man nach Vorschrift 3e) beim Aufarbeiten nach 1 tg. Stehenlassen 2.05 g (44%) 2-[*O*-Methyl-hydroxylamino]-buttersäure-[2,6-dimethyl-anilid] (**8a**), Schmp. 160--170° (Methylenchlorid/Petroläther).

$C_{13}H_{20}N_2O_2$ (236.3) Ber. C 66.07 H 8.53 N 11.85 Gef. C 66.53 H 8.53 N 11.91

Aus den Waschlösungen erhielt man nach dem Eindunsten durch Zusatz von 10 ccm Wasser und einigen Tropfen konz. Ammoniak-Lösung 1.15 g (27%) *O*-Methyl-*N,N*-bis-[1-(2,6-dimethyl-phenylcarbamoyl)-propyl]-hydroxylamin (**9a**), Schmp. 190° (Methylenchlorid/Petroläther).

$C_{25}H_{35}N_3O_3$ (425.6) Ber. C 70.54 H 8.29 N 9.87 Gef. C 70.17 H 8.11 N 9.71

k) 2.0 g (10 mMol) **8b** (unter 3e) beschrieben) in 15 ccm Methanol versetzte man mit 0.8 ccm 12.5*n* HCl, 3 ccm Wasser und 1.0 ccm 10 *m* wäbr. Formaldehyd-Lösung, tropfte unter Eiskühlung und Rühren 1.0 g (9 mMol) Cyclohexylisocyanid ein, versetzte nach 2 Stdn. mit 50 ccm Wasser und wenig konz. Ammoniak-Lösung und engte bis zur Kristallisation ein. Man erhielt 2.2 g (72%) *N*-Cyclohexylcarbamoylmethyl-*N*-[1-cyclohexylcarbamoyl-propyl]-hydroxylamin (**9i**), Schmp. 198° (Tetrahydrofuran).

$C_{18}H_{33}N_3O_3$ (339.5) Ber. C 63.68 H 9.80 N 12.38 Gef. C 63.40 H 9.68 N 12.40

l) Wie vorstehend setzte man 0.47 g (2.35 mMol) **8b** (unter 3e) beschrieben) mit 0.2 ccm 12.5*n* HCl, 0.2 ccm 12 *m* wäbr. Formaldehyd-Lösung und 0.31 g (2.35 mMol) 2,6-Dimethyl-phenylisocyanid um und arbeitete nach 12 Stdn. auf. Man erhielt 0.58 g (68%) *N*-[2,6-Dimethyl-phenylcarbamoylmethyl]-*N*-[1-cyclohexylcarbamoyl-propyl]-hydroxylamin (**9h**), Schmp. 194--196° (Tetrahydrofuran/Petroläther).

$C_{20}H_{31}N_3O_3$ (361.5) Ber. C 66.45 H 8.65 N 11.62 Gef. C 66.36 H 8.61 N 11.31

m) Analog Vorschrift 3k) erhielt man aus 0.59 g (2.5 mMol) **8a** (unter 3i) beschrieben), 0.2 ccm 12.5*n* HCl, 0.25 ccm 10 *m* wäbr. Formaldehyd-Lösung und 0.25 g (2.25 mMol) Cyclohexylisocyanid 0.71 g (84%) *O*-Methyl-*N*-cyclohexylcarbamoylmethyl-*N*-[1-(2,6-dimethyl-phenylcarbamoyl)-propyl]-hydroxylamin (**9g**), Schmp. 188° (Äthanol).

$C_{21}H_{33}N_3O_3$ (375.5) Ber. C 67.17 H 8.86 N 11.19 Gef. C 67.37 H 8.51 N 11.39

4. 2-[*N*-Acyl-hydroxylamino]-carbonsäureamide

a) 1.74 g (25 mMol) Hydroxylamin-hydrochlorid, 2.5 g (25 mMol) Triäthylamin, 1.45 g (25 mMol) frisch dest. Propionaldehyd und 3.05 g (25 mMol) Benzoesäure löste man in 10 ccm Methanol, setzte unter Kühlung 2.75 g (25 mMol) Cyclohexylisocyanid hinzu, engte nach 3 tägigem Stehenlassen ein, versetzte mit Äther und extrahierte zunächst mit 5proz. NaHCO₃-Lösung nicht umgesetzte Benzoesäure. Anschließend schüttelte man die organische Phase mit 3*n* NaOH aus, säuerte die wäbr. Schicht mit 6*n* HCl an, nahm die ölige Fllung in Äther auf und erhielt daraus 0.9 g (12%) 2-[*N*-Benzoyl-hydroxylamino]-buttersäure-cyclohexylamid (**11b**), Schmp. 123° (Tetrahydrofuran/Petroläther); Rotviolett-Färbung mit Eisen(III)-chloridlösung.

$C_{17}H_{24}N_2O_3$ (304.4) Ber. C 67.08 H 7.95 N 9.20 Gef. C 67.16 H 7.73 N 9.23

Die gleiche Verbindung erhielt man in 72proz. Ausb. durch Umsetzung von **8b** (unter 3e) beschrieben) mit quimol. Mengen Benzoylchlorid und Triäthylamin in 1,2-Dichlor-than.

b) Wie vorstehend setzte man 0.87 g (12.5 mMol) Hydroxylamin-hydrochlorid, 1.25 g (12.5 mMol) Triäthylamin, 1.05 ccm 12 *m* wäbr. Formaldehyd-Lösung, 1.53 g (12.5 mMol)

Benzoessäure und 1.09 g (10 mMol) *Cyclohexylisocyanid* in 20 ccm Methanol um und erhielt nach 5tägigem Stehenlassen 0.75 g (27%) [*N-Benzoyl-hydroxylamino*]-*essigsäure-cyclohexylamid* (**11a**), Schmp. 135–136° (Tetrahydrofuran/Petroläther); Rotviolett-Färbung mit Eisen(III)-chloridlösung.

$C_{15}H_{20}N_2O_3$ (276.3) Ber. C 65.20 H 7.30 N 10.14 Gef. C 65.16 H 7.05 N 10.32

5. Aminoessigsäure-hydrazide

a) In eine Lösung von 2.56 g (30 mMol) *Piperidin* in 10 ccm Methanol tropfte man unter Eiskühlung und Rühren 2.4 ccm 12.5 *n HCl*, 2.5 ccm 12 *m* wäbr. *Formaldehyd*-Lösung, 2.45 g (25 mMol) frisch bereitetes *N-Isocyan-diäthylamin*⁹⁾ (im Verlauf von 10 Min.), rührte noch 2 Stdn. bei 0 bis 10°, schüttelte nach Zusatz von 20 ccm 2 *n HCl* 3 mal mit je 20 ccm Benzol aus und alkalisierte die wäbr. Phase mit 6 *n NaOH*. Nun extrahierte man mit Äther und erhielt daraus 1.35 g (25%) *Piperidino-essigsäure*-[2.2-diäthyl-hydrazid] (**12a**), Schmp. 48–49° (Petroläther).

$C_{11}H_{23}N_3O$ (213.3) Ber. C 61.93 H 10.87 N 19.70 Gef. C 61.93 H 10.62 N 20.23

b) Aus 2.61 g (30 mMol) *Morpholin* gewann man analog 5a) 1.37 g (25%) *Morpholino-essigsäure*-[2.2-diäthyl-hydrazid] (**12b**), Schmp. 53–54° (Petroläther).

$C_{10}H_{21}N_3O_2$ (215.3) Ber. C 55.79 H 9.83 N 19.52 Gef. C 55.44 H 9.84 N 19.48

6. α -Hydroxylamino-carbonsäure-hydrazide

a) Analog 5a) setzte man 2.51 g (30 mMol) *N-Methyl-hydroxylamin-hydrochlorid*, 2.5 ccm 12 *m* wäbr. *Formaldehyd*-Lösung und 2.45 g (25 mMol) *N-Isocyan-diäthylamin* miteinander um, setzte anderntags 30 ccm 2 *n HCl* hinzu, wusch 3 mal mit je 15 ccm Benzol, alkalisierte mit 6 *n NaOH* unter Kühlung und extrahierte wiederholt mit insgesamt 150 ccm Methylenchlorid. Nach Trocknen über Kaliumcarbonat und Abdestillieren des Lösungsmittels erhielt man 2.6 g eines braunen Öles, aus dem sich im Verlauf einiger Wochen 0.31 g (7%) [*N-Methyl-hydroxylamino*]-*essigsäure*-[2.2-diäthyl-hydrazid] (**13a**) abschieden, Schmp. 95–96° (Methylenchlorid/Petroläther).

$C_7H_{17}N_3O_2$ (175.2) Ber. C 47.98 H 9.78 N 23.98 Gef. C 47.81 H 9.70 N 23.60

b) Wie vorstehend erhielt man aus 2.51 g (30 mMol) *N-Methyl-hydroxylamin-hydrochlorid*, 1.74 g (30 mMol) frisch dest. *Propionaldehyd* und 2.45 g (25 mMol) *N-Isocyan-diäthylamin* nach 4 Wochen 0.36 g (7%) 2-[*N-Methyl-hydroxylamino*]-*buttersäure*-[2.2-diäthyl-hydrazid] (**13b**), Schmp. 121° (Methylenchlorid/Petroläther).

$C_9H_{21}N_3O_2$ (203.3) Ber. C 53.17 H 10.41 N 20.67 Gef. C 53.70 H 10.17 N 20.78

c) Analog Vorschrift 6a) lieferten 1.68 g (15 mMol) *N-Isopropyl-hydroxylamin-hydrochlorid*, 1.25 ccm 12 *m* wäbr. *Formaldehyd*-Lösung und 1.23 g (12.5 mMol) *N-Isocyan-diäthylamin* nach 4 Wochen 0.36 g (14%) [*N-Isopropyl-hydroxylamino*]-*essigsäure*-[2.2-diäthyl-hydrazid] (**13c**), Schmp. 74–75° (Methylenchlorid/Petroläther).

$C_9H_{21}N_3O_2$ (203.3) Ber. C 53.17 H 10.41 N 20.67 Gef. C 53.54 H 10.01 N 20.98

7. *N-Hydroxy-iminodiessigsäure-bis*-[2.2-diäthyl-hydrazid]-*dihydrochlorid* (**14** · 2HCl): 1.04 g (15 mMol) *Hydroxylamin-hydrochlorid* in 1 ccm Wasser und 4 ccm Methanol versetzte man unter Eiskühlung und Rühren tropfenweise mit 2.0 ccm 12.5 *n HCl*, 2.5 ccm 12 *m* wäbr. *Formaldehyd*-Lösung und (innerhalb 10 Min.) 2.45 g (25 mMol) frisch bereitetem *N-Isocyan-diäthylamin*. Nach 1stdg. Rühren bei Raumtemp. engte man i. Vak. ein; aus Äthanol/Äther Schmp. 183–187° (Zers.), Ausb. 2.7 g (60%).

$C_{12}H_{29}N_5O_3 \cdot 2Cl$ (362.3) Ber. C 39.78 H 8.07 N 19.33 Gef. C 39.84 H 8.37 N 19.30