

Hydroxylamin-Derivate, LX<sup>1)</sup>

## Darstellung von Derivaten der 3-Hydroxypropiohydroxamsäure unter Anwendung der Carbodiimid-Methode

Detlef Geffken\* und Gerwalt Zinner

Institut für Pharmazeutische Chemie der Technischen Universität Braunschweig,  
D-3300 Braunschweig, Beethovenstraße 55

Eingegangen am 13. März 1973

An C-2 substituierte 3-Hydroxypropionsäuren kondensieren in Gegenwart aliphatischer Carbodiimide mit *O*-Alkylhydroxylaminen zu *N*-Alkoxy-3-hydroxypropionamiden (**3**). Durch geeignete Wahl der Reaktionsbedingungen können Nebenreaktionen weitgehend zurückgedrängt werden. Hydroxypivalinsäure (**1d**) und 2-Phenyltropasäure (**1f**) reagieren mit Hydroxylamin-Base und Dicyclohexylcarbodiimid in unterschiedlicher Ausbeute zur Hydroxamsäure (**4d, f**) und zum *N,O*-diacylierten Hydroxylamin (**5d, f**). Als weiteres Produkt kann aus der Umsetzung der Hydroxypivalinsäure das 1,3-Dicyclohexyl-2-(3-hydroxy-2,2-dimethylpropionyloxy)guanidin (**7d**) gewonnen werden. Als Nebenprodukte der Alkoxyamid-Synthese fallen in Abhängigkeit von der Substitution an C-2 der 3-Hydroxypropionsäuren Verbindungen vom Typ **6, 8** und **10** an.

### Hydroxylamine Derivatives, LX<sup>1)</sup>

#### Synthesis of 3-Hydroxypropiohydroxamic Acid Derivatives by Means of the Carbodiimide Method

In the presence of aliphatic carbodiimides C-2 substituted 3-hydroxypropionic acids couple with *O*-alkylhydroxylamines to yield *N*-alkoxy-3-hydroxypropionamides (**3**). By a suitable choice of reaction conditions side reactions can be largely inhibited. The reactions of hydroxypivalic acid (**1d**) and 2-phenyltropic acid (**1f**) with hydroxylamine and dicyclohexylcarbodiimide lead in different yields to the corresponding hydroxamic acids (**4d, f**) and the *N,O*-diacylated hydroxylamines (**5d, f**). A further product obtained from the reaction of hydroxypivalic acid is the guanidine **7d**. The alkoxyamide-synthesis produces diverse by-products. The formation of compounds such as **6, 8** and **10**, depends largely on the nature of the substituents at C-2 of the 3-hydroxypropionic acids investigated.

Über die Darstellung von Hydroxamsäuren aus Carbonsäuren und Hydroxylaminen in Gegenwart aliphatischer Carbodiimide findet man in der Literatur nur wenige Mitteilungen<sup>2–5)</sup>. Wir untersuchten nun im Rahmen unserer Arbeiten über Hydroxylamine die Anwendbarkeit der Carbodiimid-Methode für die Synthese der Hydroxamsäuren vom Typ **3** und **4** aus den entsprechend substituierten 3-Hydroxypropionsäuren **1a–f** und den *O*-Alkylhydroxylaminen **2A–E** bzw. dem unsubstituierten Hydroxylamin; als Carbodiimide dienten das Diisopropyl- (IPC) und das Dicyclohexyl-Derivat (DCC).

<sup>1)</sup> LIX. Mitteil.: G. Zinner, O. Hantelmann und U. Dybowski, Chemiker-Ztg., im Druck.

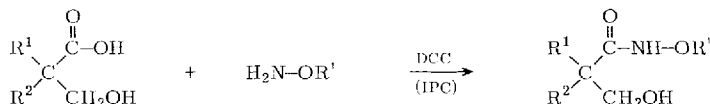
<sup>2)</sup> M. Pesez und M. Legrand, Bull. Soc. Chim. France **1960**, 453.

<sup>3)</sup> M. Pesez und M. Legrand, Ann. Pharm. France **15**, 173 (1957).

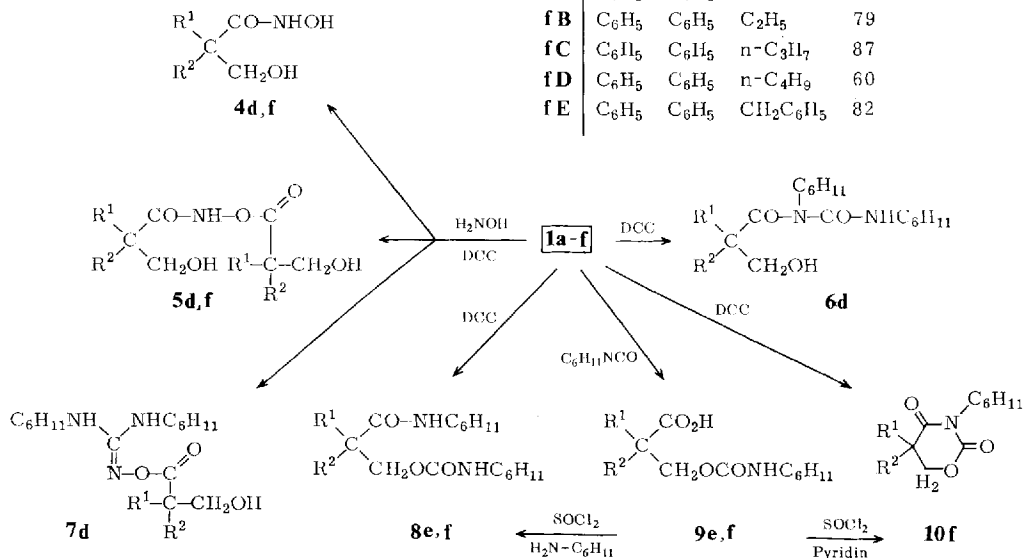
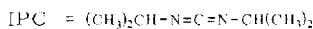
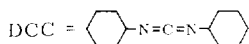
<sup>4)</sup> M. T. W. Hearn und A. D. Ward, Aust. J. Chem. **22**, 1731 (1969).

<sup>5)</sup> T. Tanimura, Y. Kasai und Z. Tamura, Chem. Pharm. Bull. **20**, 1845 (1972).

In äquimolaren Mengen reagierten die Säuren **1b–f** mit den Alkoxyaminen **2A–E** in Tetrahydrofuran bei Anwesenheit von DCC oder IPC in durchschnittlicher Ausbeute von 50–80% zu den *N*-Alkoxyamiden **3bB–fE**, einem Verbindungstyp, der auch durch LiAlH<sub>4</sub>-Reduktion von 1-Alkoxy-2,4-azetidinindionen zugänglich ist<sup>6)</sup>.



	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>		R <sup>1</sup>		R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>	Ausb. (%)
<b>1a</b>	H	H	<b>2A</b>	CH <sub>3</sub>	<b>3aB</b>	H	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	25
<b>b</b>	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	<b>B</b>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	<b>bB</b>	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	65
<b>c</b> <sup>7)</sup>	-[CH <sub>2</sub> ] <sub>2</sub> -		<b>C</b>	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	<b>e</b>	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	61
<b>d</b>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	<b>D</b>	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	<b>cA</b>	-[CH <sub>2</sub> ] <sub>2</sub> -		CH <sub>3</sub>	62
<b>e</b>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	<b>E</b>	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	<b>cC</b>	-[CH <sub>2</sub> ] <sub>2</sub> -		n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	65
<b>f</b>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>			<b>dA</b>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	55
					<b>dB</b>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	58
					<b>dC</b>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	60
					<b>dD</b>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	70
					<b>dE</b>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	63
					<b>eA</b>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	53
					<b>eB</b>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	53
					<b>eC</b>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	57
					<b>eD</b>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	65
					<b>eE</b>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	70
					<b>fA</b>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	60
					<b>fB</b>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	79
					<b>fC</b>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	87
					<b>fD</b>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	60
					<b>fE</b>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	82



<sup>6)</sup> G. Zinner und R. Moll, Chem. Ber. **99**, 1292 (1966).

<sup>7)</sup> Darstellung und physikalische Daten s. Experimenteller Teil.

Dabei zeigte sich, daß die Ausbeute an Hauptprodukt **3** maßgeblich bestimmt wird durch die Reihenfolge der miteinander in Reaktion tretenden Partner, denn wegen ihres bifunktionellen Charakters treten die untersuchten Säuren in verschiedenartige Konkurrenzreaktionen mit dem Carbodiimid ein.

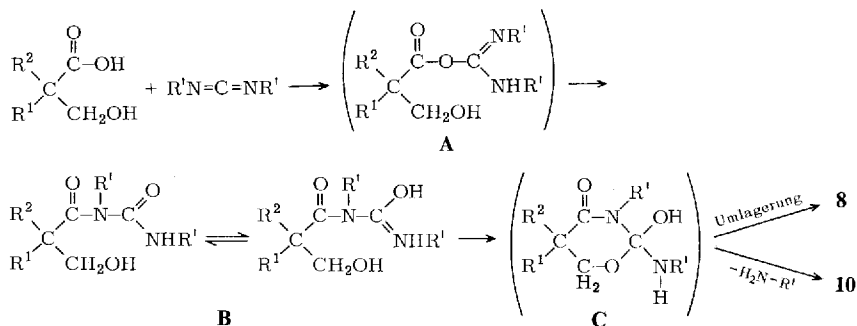
Die zu den Produkten **6**, **8** und **10** führenden Nebenreaktionen lassen sich indes weitgehend zurückdrängen, wenn man das Carbodiimid zur Lösung des jeweiligen Hydroxylammoniumsalzes gibt.

Unter diesen Voraussetzungen verliefen die Umsetzungen mit den Säuren **1b–f** rasch und exotherm bei spontaner Abscheidung des zum eingesetzten Carbodiimid korrespondierenden Harnstoffs. Die Isolierung der gewünschten *O*-Alkylhydroxamsäuren gelang durchweg mittels fraktionierter Kristallisation aus Äther bzw. einem Äther/Chloroform-Gemisch. Dagegen verliefen die Umsetzungen mit der unsubstituierten 3-Hydroxypropionsäure (Hydracrylsäure) (**1a**) nur schwer kontrollierbar. Aus den harzartigen Rückständen ließ sich nur im Falle der Umsetzung mit **2B** in 25proz. Ausbeute das erwartete *N*-Äthoxy-3-hydroxypropionamid (**3aB**) gewinnen.

Um Auskunft über Art und Umfang der ablaufenden Nebenreaktionen zu erhalten, wurden die Mutterlaugen von **3dA**, **3eA** und **3fE** aufgearbeitet: Aus **3dA** isolierten wir den *N*-Acylharnstoff **6d**, dessen IR-Spektrum zwei ausgeprägte Banden im  $3\mu$ -Bereich und zwei Carbonylbanden bei 1625 und 1680  $\text{cm}^{-1}$  zeigt. Der Rückstand von **3eA** lieferte das 2,2-Diäthyl-*N*-cyclohexyl-3-(cyclohexylcarbamoxyloxy)propionamid (**8e**), dessen Struktur durch Mischschmelzpunkt und Kongruenz der IR-Spektren mit authentisch hergestelltem Material gesichert wurde.

Mittels präparativer Schichtchromatographie wurde der nicht zur Kristallisation neigende ölige Rückstand von **3fE** in zwei Fraktionen zerlegt: die Startzone lieferte **8f**, das im IR-Spektrum — wie auch **8e** — eine scharfe NH-Bande bei 3350  $\text{cm}^{-1}$  und zwei C=O-Banden bei 1700 und 1640  $\text{cm}^{-1}$  zeigt. Aus der zweiten Zone isolierte man das 3-Cyclohexyl-5,5-diphenylperhydro-1,3-oxazin-2,4-dion (**10f**), dessen Struktur ebenfalls durch authentische Synthese aus **1f** über **9f** bewiesen wurde.

Das Auftreten eines *N*-Acylharnstoffs **B** stellt den Normalfall der Reaktion zwischen Carbonsäure und Carbodiimid dar und wird allgemein durch die Umlagerung des primär gebildeten *O*-Acylharnstoffs **A** erklärt<sup>8–10</sup>.



<sup>8</sup>) M. Smith, J. G. Moffat und H. G. Khorana, J. Amer. Chem. Soc. **80**, 6204 (1958).

<sup>9</sup>) F. Zetsche, E. Lüscher und H. E. Meyer, Ber. Deut. Chem. Ges. **71**, 1088 (1938).

<sup>10</sup>) F. Zetsche und G. Röttger, Ber. Deut. Chem. Ges. **73**, 465 (1940).

<sup>11</sup>) E. Däbritz, Angew. Chem. **78**, 483 (1966); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **5**, 470 (1966).

Für die Produkte vom Typ **8** und **10** ist dagegen in Einklang mit Literaturbefunden<sup>12, 13)</sup> ein komplizierterer Reaktionsmechanismus über das instabile Cycloaddukt **C** anzunehmen, das sich entweder durch Umlagerung zu **8** oder durch Eliminierung von Cyclohexylamin unter Ausbildung von **10** stabilisieren kann.

Die am Beispiel von **1d** und **f** vorgenommenen Umsetzungen mit Hydroxylamin-Base in Gegenwart von DCC verliefen überraschend uneinheitlich. Im Falle von **1d** wurden durch fraktionierte Kristallisation die Hydroxypivalohydroxamsäure (**4d**), das *N,O*-diacylierte Hydroxylamin **5d** und ein weiteres Produkt isoliert, dem wir aufgrund der infrarotspektroskopischen Daten ( $\text{C}=\text{N}$  1610,  $\text{C}=\text{O}$  1735  $\text{cm}^{-1}$ ) die Struktur eines 1,3-Dicyclohexyl-2-(3-hydroxy-2,2-dimethylpropionyloxy)guanidins (**7d**) zuordneten<sup>14)</sup>.

Abweichend vom Verhalten der Hydroxypivalinsäure reagierte 2-Phenyltropasäure (**1f**) in 80proz. Ausbeute zu **5f**, neben 5% Hydroxamsäure **4f**. Ein Produkt entsprechend **7d** konnte nicht gefaßt werden.

Zur Sicherung der Struktur eines *N,O*-diacylierten Hydroxylamins wurde **5f** in Anlehnung an eine Vorschrift von Exner<sup>15)</sup> mit Natriumäthylat in äthanolischer Lösung behandelt und die Identität des Spaltprodukts mit **4f** durch Mischschmelzpunkt,  $\text{FeCl}_3$ -Test und Übereinstimmung der IR-Spektren nachgewiesen.

## Experimenteller Teil

Die IR-Spektren wurden mit einem Perkin-Elmer-Infrarotspektrophotometer, Modell 700, aufgenommen. Präparative Schichtchromatographie: Kieselgel HF<sub>254</sub> (Merck), 1,75 mm Schichtdicke. Die Schmelzpunkte sind unkorrigiert. Die Herstellung der 3-Hydroxypropionsäuren **1d–f** erfolgte nach Literaturvorschriften<sup>16–18)</sup>. Das bislang noch unbekannte **1c** ist in Vorschrift 7) beschrieben.

1) *Allgemeine Darstellung der N-Alkoxy-3-hydroxypropionamide 3aB–fE* (Tab.): 0.02 mol der betreffenden 3-Hydroxypropionsäure **1** und 0.02 mol des betreffenden *O*-Alkylhydroxylamins **2** werden in 50 ml frisch dest. Tetrahydrofuran gelöst. Nach Zugabe von 0.02 mol Dicyclohexyl- oder Diisopropylcarbodiimid wird 20 min kräftig geschüttelt und der verschlossene Kolben 24 h bei Raumtemp. stehengelassen. Nach erfolgter Trennung vom Harnstoff wird das Filtrat i. Vak. eingeeengt, der ölige Rückstand in 20–30 ml Äther gelöst und zur Kristallisation 1–3 Tage im Kühlschrank aufbewahrt.

Im Falle der Umsetzung von **1a** mit **2B** gewinnt man das *N*-Äthoxy-3-hydroxypropionamid (**3aB**) aus Chloroform + Petroläther nach mehrwöchigem Aufbewahren im Eisschrank. Im Falle der Umsetzungen von **1b** mit **2B** und **2E** wird das ausgefallene Produkt mehrmals mit Tetrahydrofuran + Methanol extrahiert, und die vereinigten Auszüge werden i. Vak. eingedampft. Man erhält auf diese Weise weitere Mengen an **3bB** und **3bE**.

1a) Das äther. Filtrat von **3dA** wird i. Vak. eingeeengt und mit Chloroform + Petroläther versetzt. Nach mehrtägigem Stehenlassen im Kühlschrank erhält man 0.5 g *N,N'*-Dicyclo-

<sup>12)</sup> M. Miyano, J. Amer. Chem. Soc. **87**, 3958 (1965).

<sup>13)</sup> M. Robba und D. Maume, C. R. Acad. Sci., Ser. C **272**, 475 (1971).

<sup>14)</sup> Das Vorliegen einer solchen Struktur wird gestützt durch Untersuchungen von Belzecki und Mitarbb. an *O*-benzoylierten *N*-Hydroxyguanidinen: C. Belzecki, B. Hintze und S. Kwiatkowska, Bull. Acad. Polon. Sci., Ser. Sci. Chim. **18**, 569 (1970).

<sup>15)</sup> O. Exner, Collect. Czech. Chem. Commun. **28**, 1656 (1963).

<sup>16)</sup> B. J. Ludwig, J. Amer. Chem. Soc. **72**, 5329 (1950).

<sup>17)</sup> H. P. Franck und K. Krzemicki, Monatsh. Chem. **95**, 410 (1964).

<sup>18)</sup> H. E. Zaugg und B. W. Horrom, J. Amer. Chem. Soc. **72**, 3004 (1950).

Ausbeuten, Schmelzpunkte und Analysen der dargestellten *N*-Alkoxy-3-hydroxypropionamide **3**

	Systematischer Name	Ausb. (%)	Schmp.	Summenformel (Mol.-Masse)	C	Analyse H N
<b>3aB</b>	<i>N</i> -Äthoxy-3-hydroxypropionamid	25 a)	67°C (Äther + CCl <sub>4</sub> )	C <sub>5</sub> H <sub>11</sub> NO <sub>3</sub> (133.2)	Ber. 45.10 Gef. 45.07	8.33 10.52 8.19 10.72
<b>bB</b>	<i>N</i> -Äthoxy-3-hydroxy-2-phenylpropionamid	65 a)	150°C (Äther + Methanol)	C <sub>11</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>3</sub> (173.2)	Ber. 63.14 Gef. 63.34	7.23 6.69 7.23 6.61
<b>bE</b>	<i>N</i> -Benzoyloxy-3-hydroxy-2-phenylpropionamid	61 a)	170°C (Äther + Methanol)	C <sub>16</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>3</sub> (271.3)	Ber. 70.83 Gef. 70.92	6.23 5.16 6.36 4.95
<b>cA</b>	1-(Hydroxymethyl)- <i>N</i> -methoxy-1-cyclopropanecarboxamid	62 b)	85°C (Äther + Chloroform)	C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> NO <sub>3</sub> (145.2)	Ber. 49.64 Gef. 50.04	7.64 9.65 7.37 10.08
<b>cC</b>	1-(Hydroxymethyl)- <i>N</i> -propoxy-1-cyclopropanecarboxamid	65 a)	52°C (Äther + Petroläther)	C <sub>8</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>3</sub> (173.2)	Ber. 55.46 Gef. 55.88	8.73 8.09 8.80 8.18
<b>dA</b>	3-Hydroxy- <i>N</i> -methoxy-2,2-dimethylpropionamid	55 a)	72°C (Chloroform)	C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>3</sub> (147.2)	Ber. 48.97 Gef. 49.19	8.90 9.52 8.50 9.54
<b>dB</b>	<i>N</i> -Äthoxy-3-hydroxy-2,2-dimethylpropionamid	58 a)	42°C (Chloroform + Petroläther)	C <sub>7</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>3</sub> (161.2)	Ber. 52.16 Gef. 52.04	9.38 8.69 9.13 8.54
<b>dC</b>	3-Hydroxy-2,2-dimethyl- <i>N</i> -propoxypropionamid	60 a)	40°C (Benzol + Petroläther)	C <sub>8</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>3</sub> (175.2)	Ber. 54.84 Gef. 54.42	9.78 7.99 9.84 8.19
<b>dD</b>	<i>N</i> -Butoxy-3-hydroxy-2,2-dimethylpropionamid	70 a)	39°C (Äther + Petroläther)	C <sub>9</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>3</sub> (189.3)	Ber. 57.11 Gef. 57.39	10.12 7.40 10.12 7.78
<b>dE</b>	<i>N</i> -Benzoyloxy-3-hydroxy-2,2-dimethylpropionamid	63 b)	82°C (Äther + Methylenchlorid)	C <sub>12</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>3</sub> (233.3)	Ber. 64.56 Gef. 64.73	7.67 6.27 7.73 6.46

Systematischer Name	Ausb. (%)	Schmp.	Summenformel (Mol.-Masse)	C	H	N
<b>3eA</b> 2,2-Diäthyl-3-hydroxy- <i>N</i> -methoxypropionamid	53 a)	57°C (Chloroform + Petroläther)	C <sub>8</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>3</sub> (175.2)	Ber. 54.84 Gef. 55.12	9.78 9.74	7.99 8.15
<b>eB</b> <i>N</i> -Äthoxy-2,2-diäthyl-3-hydroxypropionamid	53 a)	72°C <sup>a)</sup> (Äther + Methanol)	C <sub>9</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>3</sub> (189.3)	Ber. — Gef. —	—	—
<b>eC</b> 2,2-Diäthyl-3-hydroxy- <i>N</i> -propoxypropionamid	57 b)	90—91°C <sup>a)</sup> (Äther + Methanol)	C <sub>10</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>3</sub> (203.3)	Ber. — Gef. —	—	—
<b>eD</b> 2,2-Diäthyl- <i>N</i> -butoxy-3-hydroxypropionamid	65 a)	56°C (Äther + Petroläther)	C <sub>11</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>3</sub> (217.3)	Ber. 60.80 Gef. 60.99	10.67 10.64	6.44 6.69
<b>eE</b> 2,2-Diäthyl- <i>N</i> -benzyloxy-3-hydroxypropionamid	70 a)	96—97°C (Chloroform)	C <sub>14</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>3</sub> (251.3)	Ber. 66.91 Gef. 67.39	8.42 8.35	5.57 5.73
<b>fA</b> 3-Hydroxy- <i>N</i> -methoxy-2,2-diphenylpropionamid	60 b)	137°C (Äther + Methanol)	C <sub>16</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>3</sub> (271.3)	Ber. 70.83 Gef. 71.08	6.32 6.17	5.16 5.09
<b>fB</b> <i>N</i> -Äthoxy-3-hydroxy-2,2-diphenylpropionamid	79 a)	110—112°C (Äther + Äthanol)	C <sub>17</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>3</sub> (285.4)	Ber. 71.56 Gef. 71.63	6.71 6.77	4.91 5.24
<b>fC</b> 3-Hydroxy-2,2-diphenyl- <i>N</i> -propoxypropionamid	87 a)	79°C (Äther + Äthanol)	C <sub>18</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>3</sub> (299.4)	Ber. 72.22 Gef. 71.81	7.07 6.81	4.68 4.49
<b>fD</b> <i>N</i> -Butoxy-3-hydroxy-2,2-diphenylpropionamid	60 a)	76—77°C (Chloroform + Petroläther)	C <sub>19</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>3</sub> (313.4)	Ber. 72.82 Gef. 72.50	7.40 7.24	4.47 4.57
<b>fE</b> <i>N</i> -Benzyloxy-3-hydroxy-2,2-diphenylpropionamid	82 a)	131—132°C (Äther + Äthanol)	C <sub>22</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>3</sub> (347.4)	Ber. 76.06 Gef. 76.14	6.09 6.14	4.03 3.87

a) Mit Dicyclohexylcarbodiimid.

b) Mit Diisopropylcarbodiimid.

c) Lit. e): 72—73°C.

d) Lit. e): 86—88°C.

*hexyl-N-(3-hydroxy-2,2-dimethylpropionyl)harnstoff (6d)*: Aus Äther + Chloroform farblose Kristalle vom Schmp. 144°C. — IR (KBr): CO 1680 und 1625 cm<sup>-1</sup>.

C<sub>18</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (324.5) Ber. C 66.63 H 9.94 N 8.63 Gef. C 66.55 H 9.73 N 8.81

1b) Die Mutterlauge von **3eA** wird i. Vak. eingedampft und der ölige Rückstand in wenig Chloroform gelöst. Man versetzt mit Petroläther bis zur beginnenden Trübung und stellt zur Kristallisation beiseite. Nach einigen Tagen erhält man 0.7 g *2,2-Diäthyl-N-cyclohexyl-3-(cyclohexylcarbamoyloxy)propionamid (8e)*: Aus Äthanol + Wasser farblose Kristalle vom Schmp. 193–194°C. — IR (KBr): CO 1700 und 1640 cm<sup>-1</sup>. — Der Mischschmelzpunkt mit der nach 3a) hergestellten authent. Substanz zeigte keine Depression, die IR-Spektren waren kongruent.

C<sub>20</sub>H<sub>36</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (352.5) Ber. C 68.15 H 10.29 N 7.94 Gef. C 68.16 H 10.56 N 8.00

1c) Das äther. Filtrat von **3fE** wird i. Vak. eingedampft, und 200 mg des öligen Rückstandes werden chromatographiert (Laufmittel: Benzol 20 ml, Tetrachlorkohlenstoff 40 ml, Chloroform 20 ml). Die Startzone liefert nach Elution mit Aceton 75 mg *N-Cyclohexyl-3-(cyclohexylcarbamoyloxy)-2,2-diphenylpropionamid (8f)*: Aus Äther + Petroläther farblose Nadeln vom Schmp. 120–121°C. — IR (KBr): CO 1700 und 1640 cm<sup>-1</sup>.

C<sub>28</sub>H<sub>36</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (448.6) Ber. C 74.97 H 8.09 N 6.24 Gef. C 75.39 H 8.06 N 6.50

Die obere Zone liefert nach Elution mit Aceton 30 mg *3-Cyclohexyl-5,5-diphenylperhydro-1,3-oxazin-2,4-dion (10f)*: Aus Äther + Petroläther farblose Kristalle vom Schmp. 148 bis 149°C. — IR (KBr): CO 1750 und 1700 cm<sup>-1</sup>. Der Mischschmelzpunkt mit der nach 3b) hergestellten Substanz zeigte keine Depression, die IR-Spektren stimmten überein.

C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>3</sub> (349.4) Ber. C 75.62 H 6.63 N 4.01 Gef. C 75.82 H 6.36 N 3.95

2a) *2,2-Diäthyl-3-(cyclohexylcarbamoyloxy)propionsäure (9e)*: 0.02 mol (2.92 g) *2,2-Diäthyl-3-hydroxypropionsäure* werden in 30 ml absol. Tetrahydrofuran 16 h rückfließend mit 0.02 mol (2.5 g) Cyclohexylisocyanat behandelt. Man bringt i. Vak. zur Trockne und erhält aus Chloroform + Petroläther farblose Kristalle vom Schmp. 125–126°C. Ausb. 5.25 g (97%).

C<sub>14</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>4</sub> (271.4) Ber. C 61.97 H 9.28 N 5.16 Gef. C 62.24 H 8.97 N 5.47

2b) *3-(Cyclohexylcarbamoyloxy)-2,2-diphenylpropionsäure (9f)*: 0.02 mol (4.84 g) *3-Hydroxy-2,2-diphenylpropionsäure* werden analog Vorschrift 2a) mit 0.02 mol Cyclohexylisocyanat 24 h zum Rückfluß erhitzt. Aus Äther + Petroläther farblose Kristalle vom Schmp. 190°C. Ausb. 6.95 g (95%).

C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>4</sub> (367.5) Ber. C 71.91 H 6.86 N 3.81 Gef. C 72.18 H 6.94 N 3.89

3a) *Authentische Synthese von 8e*: 1.35 g (5 mmol) **9e** werden in 30 ml absol. Benzol mit 1.8 g (15 mmol) Thionylchlorid 3 h zum Rückfluß erhitzt. Anschließend entfernt man das Lösungsmittel i. Vak., löst den öligen Rückstand in 30 ml absol. Benzol und destilliert das Lösungsmittel erneut i. Vak. ab. Der Vorgang wird nochmals wiederholt, um Restspuren von Thionylchlorid zu entfernen. Man löst den verbleibenden Rückstand in 50 ml absol. Tetrahydrofuran und versetzt tropfenweise mit einer Lösung von 2.0 g (10 mmol) Cyclohexylamin in 20 ml absol. Tetrahydrofuran. Es wird noch 1 h bei Raumtemp. nachgerührt, vom abgeschiedenen Salz getrennt und das Filtrat i. Vak. eingeengt. Der feste Rückstand wird mehrmals aus Wasser + Äthanol umkristallisiert. Farblose Kristalle vom Schmp. 193–194°C, Ausb. 1.3 g (75%).

3b) *Authentische Synthese von 10f*: 1.84 g (5 mmol) **9f** werden analog Vorschrift 3a) mit 1.8 g Thionylchlorid behandelt. Das so erhaltene Produkt wird in 20 ml Pyridin 4 h unter

Rückfluß erhitzt. Anschließend gießt man in Eiswasser, säuert mit Salzsäure schwach an und extrahiert mit Chloroform. Aus dem über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrockneten Auszug gewinnt man ein Öl, das beim Anreiben mit Petroläther erstarrt. Aus Äther + Petroläther farblose Kristalle vom Schmp. 148–149°C, Ausb. 1.1 g (63%).

4) *Umsetzung von Hydroxypivalinsäure (1d) mit Hydroxylamin-Base und Dicyclohexylcarbodiimid*: 2.4 g (0.02 mol) Hydroxypivalinsäure und 0.7 g (0.02 mol) Hydroxylamin-Base in 50 ml frisch dest. Tetrahydrofuran versetzt man mit 4.2 g (0.02 mol) DCC, schüttelt 20 min kräftig um und läßt 24 h bei Raumtemp. stehen. Anschließend wird vom abgeschiedenen Harnstoff getrennt, das Filtrat i. Vak. eingeeengt und der ölige Rückstand in wenig Chloroform aufgenommen. Nach 24stdg. Aufbewahren im Eisschrank gewinnt man 0.90 g 3-Hydroxy-2,2-dimethylpropionhydroxamsäure (4d), die mit  $\text{FeCl}_3$ -Lösung in Äthanol. Lösung eine Rotfärbung zeigt. Aus Äther + Methanol farblose Kristalle vom Schmp. 124°C. Ausb. 0.90 g (30%). — IR (KBr): CO 1610  $\text{cm}^{-1}$ .

$\text{C}_5\text{H}_{11}\text{NO}_3$  (133.2) Ber. C 45.10 H 8.32 N 10.51 Gef. C 45.00 H 8.06 N 10.39

4a) Die Mutterlauge von 4d liefert nach Zugabe von Petroläther 1.0 g kristalline Substanz, die nach wiederholter Umkristallisation aus Äther + Chloroform 0.80 g *N,O-Bis(3-hydroxy-2,2-dimethylpropionyl)hydroxylamin* (5d) ergibt. Aus Äther + Chloroform farblose Kristalle vom Schmp. 128°C. Ausb. 0.80 g (35%, ber. auf Hydroxypivalinsäure). — IR (KBr): CO 1785 und 1650  $\text{cm}^{-1}$ .

$\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{NO}_5$  (233.3) Ber. C 51.49 H 8.21 N 6.00 Gef. C 51.54 H 7.92 N 6.11

4b) Die vereinigten Mutterlaugen von 5d werden i. Vak. eingeeengt, der ölige Rückstand wird in wenig Chloroform gelöst und die Lösung mit Petroläther bis zur beginnenden Trübung versetzt. Nach 3tägigem Stehenlassen im Eisschrank erhält man 0.5 g 1,3-Dicyclohexyl-2-(3-hydroxy-2,2-dimethylpropionyloxy)guanidin (7d): Aus Äther + Chloroform farblose Kristalle vom Schmp. 155°C (Zers.). Ausb. 0.50 g (15%). — IR (KBr): CO 1735 und 1610  $\text{cm}^{-1}$ .

$\text{C}_{18}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_3$  (339.5) Ber. C 63.69 H 9.80 N 12.38 Gef. C 63.38 H 9.82 N 12.47

5) *Umsetzung von 2-Phenyltropasäure (1f) mit Hydroxylamin-Base und Dicyclohexylcarbodiimid*: 2.4 g (0.01 mol) 2-Phenyltropasäure und 0.35 g (0.01 mol) Hydroxylamin-Base werden analog Vorschrift 4) mit 2.1 g (0.01 mol) DCC umgesetzt. Nach 24 h wird vom abgeschiedenen Produkt P getrennt und das Filtrat i. Vak. eingedampft. Der zähviskose Rückstand wird unter Erwärmen in Äther gelöst. Man erhält 0.8 g *N,O-Bis(3-hydroxy-2,2-diphenylpropionyl)hydroxylamin* (5f). Das Produkt P wird mehrfach mit kleinen Portionen Methanol/Äther (20:80) behandelt. Die Filtrate werden eingeeengt; man erhält weitere 1.1 g 5f. Aus Äther + Methanol farblose Kristalle vom Schmp. 150–152°C (Zers.). Gesamtausb. 1.9 g (80%). — IR (KBr): CO 1785 und 1650  $\text{cm}^{-1}$ .

$\text{C}_{30}\text{H}_{27}\text{NO}_5$  (481.6) Ber. C 74.83 H 5.65 N 2.91 Gef. C 74.66 H 5.62 N 2.51

5b) Das äther. Filtrat von 5f wird eingeeengt und mit wenig Chloroform versetzt. Man erhält 0.3 g kristalline Substanz, die mit  $\text{FeCl}_3$ -Lösung in Äthanol eine Rotfärbung zeigt: 3-Hydroxy-2,2-diphenylpropionhydroxamsäure (4f). Aus Äther + Methanol farblose Kristalle vom Schmp. 172°C. Ausb. 0.13 g (5%), nach mehrfacher Umkristallisation. — IR (KBr): CO 1650  $\text{cm}^{-1}$ .

$\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{NO}_3$  (257.3) Ber. C 70.03 H 5.87 N 5.44 Gef. C 70.19 H 5.94 N 5.45

6) *Spaltung von 5f mit Natriumäthylat*: 1.2 g (2.5 mmol) 5f werden analog Literaturvorschrift<sup>14)</sup> mit Natriumäthylat in Äthanol. Lösung gespalten. Nach Einleiten des  $\text{CO}_2$ -Gases



erhält man eine gallertige Masse, die nach Trocknen i. Vak. 0.2 g **4f** liefert. Ausb. 0.20 g (32%), Schmp. 172°C (Äther/Methanol). Misch-Schmp. mit der nach 5b) erhaltenen Substanz ohne Depression, die IR-Spektren beider Produkte stimmten überein.

7) *1-(Hydroxymethyl)-1-cyclopropan-carbonsäure (1c)*: Zu einer Suspension von 17 g 1,1-Bis(hydroxymethyl)cyclopropan<sup>19)</sup> und 4 g Natriumhydroxid in 200 ml Wasser tropft man unter kräftigem Rühren eine Lösung von 40 g Kaliumpermanganat in 660 ml Wasser. Anschließend wird bis zum Verschwinden der violetten Farbe erwärmt, filtriert und das Filtrat mit Salzsäure stark angesäuert. Man dampft i. Vak. ein, extrahiert mit Äther, trocknet die vereinigten Phasen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, dampft sie ein und erhält ein Öl, dessen Lösung in wenig Wasser mit Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> neutralisiert wird. Das erhaltene Na-Salz fällt man mit 600 ml Aceton aus. Der Niederschlag wird getrocknet und seine Lösung in Wasser mit H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> stark angesäuert. Man extrahiert mit Äther, trocknet über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, zieht das Lösungsmittel ab und destilliert den öligen Rückstand. Ausb. 8.5 g (43%), Sdp. 113–115°C/0.05 Torr.

C<sub>5</sub>H<sub>8</sub>O<sub>3</sub> (116.1) Ber. C 51.72 H 6.95 Gef. C 51.24 H 6.65

<sup>19)</sup> S. Searles, R. G. Nickerson und W. Witsiepe, J. Org. Chem. **24**, 1839 (1959).