

## 162. O,N-substituierte Hydroxylamine

2. Mitteilung<sup>1)</sup>

### Synthese und Eigenschaften der O-(Phenylalkyl)-hydroxylamine

(Untersuchungen über synthetische Arzneimitteln II)

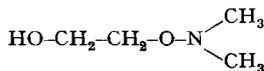
von Bruno J. R. Nicolaus, Giuseppe Pagani und Emilio Testa

(30. IV. 62)

Im Rahmen einer Reihe heilmittelchemischer Untersuchungen und Betrachtungen über chemische Struktur und pharmakologische Wirkung haben wir kürzlich<sup>1)</sup> das O-(2-Hydroxyäthyl)-hydroxylamin (I) und das O-(2-Hydroxy-äthyl)-N,N-dimethyl-hydroxylamin (II) beschrieben, welche als Analoga des  $\beta$ -Amino-



I



II

äthanols bzw. des  $\beta$ -Dimethylaminoäthanols betrachtet werden können. Die Ähnlichkeit zwischen diesen vier Verbindungen geht über eine rein strukturelle Verwandtschaft hinaus und konnte im Tierversuch an einer Reihe von funktionellen Derivaten derselben bestätigt werden<sup>1)</sup>.

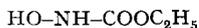
In Fortsetzung dieser Arbeiten berichten wir in der vorliegenden Mitteilung über Synthese und Eigenschaften einiger O-(Phenylalkyl)-hydroxylamine, welche strukturell mit den pharmakologisch wirksamen Phenyläthylaminen nahe verwandt sind. Zur Herstellung dieser Verbindungen haben wir wiederum die Hydroxyurethanmethode<sup>1)</sup> gewählt, die uns bei der Synthese der O-Alkylhydroxylamine gute Dienste geleistet hatte. Die N-(Phenylalkoxy)-carbaminsäure-äthylester IV entstehen (s. Formelschema 1) in guter Ausbeute durch Umsatz eines Phenylalkylhalogenids mit dem Kaliumsalz des Hydroxyurethans III in alkoholischer Lösung und stellen grösstenteils flüssige, im Hochvakuum destillierbare Öle dar. Sie lösen sich schwer in Wasser, gut in Äther, Benzol, Alkohol und Aceton. Die Verbindungen IV lassen sich mit Methyljodid und weiteren Alkylhalogeniden leicht in die N-Methyl- (V) bzw. N-Alkylderivate<sup>2)</sup> überführen. Bei den gewöhnlichen N-Carbäthoxy-Derivaten der Alkylamine und der Phenylalkylamine gelingt die Stickstoffalkylierung nur unter drastischeren Bedingungen; das beweist, dass in den Verbindungen IV die Acidität der -N-H-Gruppe durch das benachbarte elektronenziehende Sauerstoffatom bemerkenswert gesteigert wird.

Sowohl die N-(Phenylalkoxy)-carbaminsäure-äthylester IV wie die entsprechenden N-Methyl-Derivate V lassen sich durch saure oder alkalische Hydrolyse in die O-Phenylalkyl-hydroxylamine VII bzw. in deren N-Methyl-Derivate VI verwandeln.

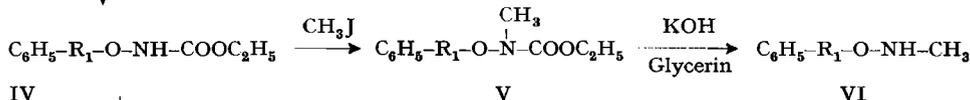
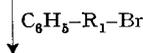
<sup>1)</sup> 1. Mitt.: B. J. R. NICOLAUS, G. PAGANI & E. TESTA, *Helv.* **45**, 358 (1962).

<sup>2)</sup> Über diese Verbindungen wird demnächst eingehend berichtet.

## Formelschema 1



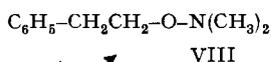
III



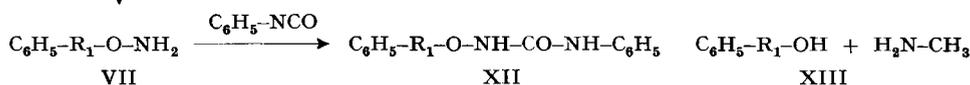
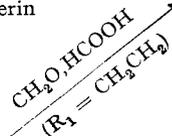
IV

V

VI



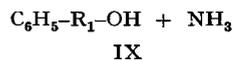
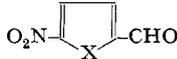
VIII



VII

XII

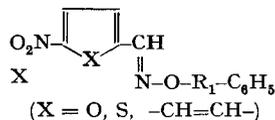
XIII



IX



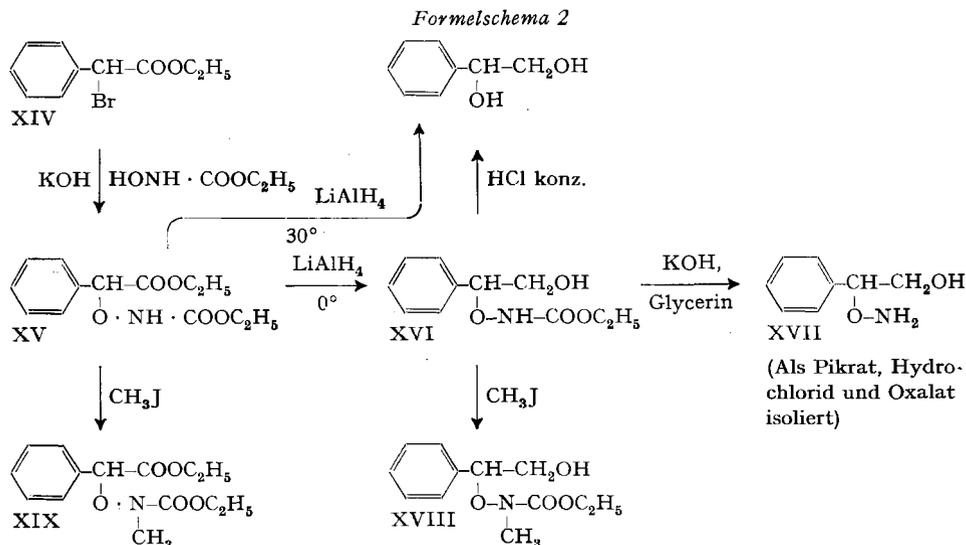
XI



Während die Einwirkung von Säuren auf IV öfters nur bescheidene Ausbeuten an VII neben beträchtlichen Mengen Hydroxylamin-hydrochlorid und Ammoniumchlorid liefert, hat sich die Spaltung des Carbäthoxyrestes mit Kaliumhydroxid in Glycerin bewährt. Die O-Phenylalkyl-hydroxylamine VII bzw. die entsprechenden N-Methyl-Derivate VI sind flüssige, schwach basische Öle, welche in wasserfreiem Medium gut kristallisierende Hydrochloride oder Pikrate liefern. Ihre Konstitution als O-(Phenylalkyl)-hydroxylamine ergibt sich eindeutig aus dem Herstellungsverfahren, aus den Werten der Elementaranalyse, aus der Gegenwart einer basischen, acylierbaren Aminogruppe sowie aus ihrer Spaltung in die entsprechenden Phenylalkanoole IX und Ammoniak durch katalytisch erregten Wasserstoff in neutralem Medium. Mit Phenylisocyanat entstehen aus VII die erwarteten O-Phenylalkyl-N-phenyl-carbamyl-hydroxylamine XII; mit Carbonylverbindungen (z. B. p-Nitrobenzaldehyd, 5-Nitrofurfuraldehyd und 5-Nitro-2-thiophenaldehyd) bilden sich die Oxime X. Bei der Alkylierung von O-(2-Phenyläthyl)-hydroxylamin (VII, R<sub>1</sub> = -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-) mit Formaldehyd und Ameisensäure (ESCHWEILER-CLARKE-Reaktion)<sup>3)</sup>

<sup>3)</sup> W. ESCHWEILER, Ber. deutsch chem. Ges. 38, 880 (1905); H. T. CLARKE, H. B. GILLESPIE & S. Z. WEISSHAUS, J. Amer. chem. Soc. 55, 4571 (1933).

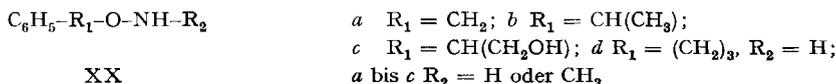
erhält man das an der Aminogruppe dimethylierte Derivat VIII. Durch Behandlung der N-Methyl-O-(phenylalkyl)-hydroxylamine VI mit Alkylhalogeniden können asymmetrische Dialkylderivate hergestellt werden.



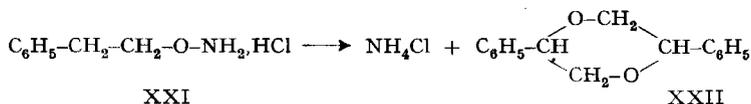
Die Synthese des interessanten O-(1-Phenyl-2-hydroxy-äthyl)-hydroxylamins (XVII) erfolgt (s. Formelschema 2) aus dem  $\alpha$ -Brom-phenylessigsäure-äthylester (XIV) über den  $\alpha$ -(Carbäthoxyaminoxy)-phenylessigsäure-äthylester (XV), dessen Essigestergruppe mit Lithiumalanat bei  $0^\circ$  in guter Ausbeute selektiv unter Bildung von N-(1-Phenyl-2-hydroxy-äthoxy)-carbaminsäure-äthylester (XVI) reduziert wird; bei höherer Temperatur schreitet dagegen die Reduktion weiter unter Aufspaltung der O-N-Bindung der Aminoxygruppe und Bildung von Phenyläthylenglykol. Die Konstitution von XVI ergibt sich aus den Werten der Elementaranalyse, aus dem Vorhandensein einer acetylierbaren OH-Gruppe, aus dem Fehlen einer basischen Gruppe, aus dem Verhalten bei der Hydrolyse und aus der Bildung von XVIII bei der N-Methylierung, sowie schliesslich aus dem IR.-Spektrum (OH, NH stretching ca.  $3250\text{ cm}^{-1}$ , C=O stretching  $1710\text{ cm}^{-1}$ , C-O stretching  $1260\text{ cm}^{-1}$ ). Bei der durchgreifenden Hydrolyse von XVI mit konz. Salzsäure entsteht in der Tat Phenyläthylenglykol, dessen Bildung die vorhergehende Reduktion der Essigestergruppe von XV durch das Lithiumalanat voraussetzt. Wäre bei dieser Etappe diese Estergruppe intakt geblieben, so hätte bei der durchgreifenden Hydrolyse ein Derivat der Phenylessigsäure auftreten müssen. Methyljodid führt XV in das N-Methylderivat XIX über. Das gesuchte O-(1-Phenyl-2-hydroxy-äthyl)-hydroxylamin (XVII) entsteht durch Einwirkung von Kaliumhydroxid in Glycerin auf XVI. Die Reinerstellung von XVII gelang über das Pikrat und das Hydrochlorid. Da die freie Base spielend wasserlöslich ist, haben wir zur Zerlegung des Pikrates ein neues Verfahren (Behandlung mit flüssigem Ammoniak) ausgearbeitet das sich allgemein zur Spaltung der Pikrate hydrophiler Basen<sup>4)</sup> eignet.

<sup>4)</sup> B. J. R. NICOLAUS & E. TESTA, *Angew. Chem.* 73, 655 (1961).

Interessante Ergebnisse sind bei der Untersuchung der O-(Phenylalkyl)-hydroxylamine VI und VII erzielt worden. Die Beständigkeit dieser Produkte hängt einerseits mit der Länge des Alkylrestes  $R_1$ , andererseits mit dem Ladungszustand der O-Aminogruppe eng zusammen. Die Verbindungen XX *a* bis *c*, bei welchen der Abstand zwischen der Hydroxylamingruppierung und dem Phenylkern ein C-Atom beträgt, und XX *d*, in welcher der Abstand 3 C-Atome ist, sind sowohl als Basen wie als Hydrochloride bei Zimmertemperatur beständig.



Beträgt aber die Länge von  $R_1$  in XX 2 C-Atome, dann sind die Hydrochloride der entsprechenden Hydroxylamine unbeständig und neigen bei Zimmertemperatur zur Aufspaltung der O-N-Bindung. Dieser Selbstzerfall erfolgt bei Zimmertemperatur ebenso leicht im Dunkeln wie am Licht, bei gewöhnlichem Druck wie im Vakuum und kann sogar explosionsartig ablaufen. Die freien Basen sind hingegen recht beständig und lange Zeit unzersetzt haltbar. Das schön kristallisierte, farblose Hydrochlorid XXI der Base VII ( $R = \text{CH}_2\text{-CH}_2$ ) schmilzt scharf bei 118–120° (MAJOR & OHLY<sup>5</sup>) geben einen um 16° tieferen Smp. an) und kann im Hochvakuum sublimiert werden. Überraschenderweise zersetzt es sich beim Lagern bei Zimmertemperatur im Verlauf von 2 bis 14 Tagen, wobei die Reaktion plötzlich und unter starker Wärmeentwicklung erfolgt. Das Produkt wird hierbei braun und dickflüssig. Aus den Zersetzungsprodukten von XXI konnten wir Ammoniumchlorid und eine Ver-



bindung  $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}_2$  isolieren, die wir für das 2,5-Diphenyl-1,4-dioxan (XXII) halten, obwohl ein absoluter Strukturbeweis durch Abbau noch aussteht und wir unsere Verbindung noch nicht kristallin erhalten konnten. Im IR.-Spektrum zeigt die Verbindung charakteristische Absorptionsbanden bei 700–750  $\text{cm}^{-1}$  (C-H out of plane) und ca. 1050  $\text{cm}^{-1}$  (C-O stretching) und scheint somit einen Phenylrest und eine Äthergruppierung zu enthalten. Die Zonen vom OH- und NH-stretching zeigen keine signifikante Absorptionsbanden. 2,5-Diphenyl-1,4-dioxan wurde auf anderen Wegen bereits synthetisiert; die Angaben der verschiedenen Autoren über seine Eigenschaften gehen jedoch weit auseinander<sup>6</sup>). Die Unbeständigkeit des O-(2-Phenyläthyl)-hydroxylamin-hydrochlorides (XXI) (Hydrochlorid von VII,  $R_1 = \text{CH}_2\text{CH}_2$ ) wurde auch von amerikanischen Autoren<sup>5</sup>) kürzlich beschrieben. Die letzteren haben jedoch keine Untersuchung der Spaltprodukte durchgeführt. Das O-(1-Methyl-2-

<sup>5</sup>) R. T. MAJOR & W. OHLY, J. med. pharmaceut. Chemistry 4, 51 (1961).

<sup>6</sup>) L. A. BRYAN, W. M. SMEDLEY & R. K. SUMMERBELL, J. Amer. chem. Soc. 72, 2206 (1950); R. BREUER & TH. ZINCKE, Liebigs Ann. Chem. 198, 141 (1879); K. AUWERS, Ber. deutsch. chem. Ges. 24, 1782 (1891); W. MADELUNG & M. E. OBERWEGNER, Liebigs Ann. Chem. 526, 195 (1936); H. H. LEWIS, M. NIERENSTEIN & E. M. RICH, J. Amer. chem. Soc. 52, 1504 (1925); W. BRADLEY & R. ROBINSON, J. chem. Soc. 1928, 1310; TELLEGEN, Dioxan en derivaten. University of Delft 1934; SMITH, Chem. Reviews 23, 207 (1938).



Ammoniumsalzes ist allen diesen Reaktionen gemeinsam. Das dazu nötige Proton dürfte von der zur Phenylgruppe in  $\alpha$ -Stellung stehenden aktivierten  $\text{CH}_2$ - oder CHR-Gruppe geliefert werden, wobei das Auftreten einer Übergangsverbindung XXX (oder einer ähnlichen Molekel) denkbar wäre.

Durch  $\gamma$ -Eliminierung<sup>7)</sup> und Abspaltung eines Ammoniumsalzes dürfte intermediär das Zwitterion XXXI entstehen, welches in einer seiner möglichen Grenzformeln durch intramolekulare Protonverschiebung in die entsprechenden Ketone XXIV, XXV und XXVIII übergeht oder sich durch Dimerisation ( $\rightarrow$  XXII) stabilisiert.

Die Entstehung von Acetophenon (XXVIII) als Hauptprodukt bei der Zersetzung von XXVII ist schwieriger zu erklären, da die Bildung von XXVIII den Verlust einer Methylengruppe voraussetzt. Wir haben Versuche angestellt, um über das Schicksal dieser Methylengruppe näheres zu erfahren und hoffen bald darüber aussagen zu können.

Die erwähnten eigenartigen Selbstzersetzungen, als  $\gamma$ -Eliminierungen betrachtet, dürften einen Spezialfall des HOFMANN-Abbaus<sup>8)</sup> bilden. Die darauffolgende Isomerisierung des entstandenen Zwitterions zu einer Carbonylverbindung verläuft vermutlich analog einer Pinacolinumlagerung<sup>8)</sup>. Die intermediäre Stufe XXXI entspricht der offenkettigen Formulierung eines Äthylenoxids als Resonanzhybrid<sup>10)</sup>.

Unter der Einwirkung verschiedener Katalysatoren lagern sich bekanntlich Styroloxid in Phenylacetaldehyd<sup>11)</sup>,  $\alpha$ -Methylstyroloxid in Hydratropaaldehyd<sup>11)</sup>,  $\beta$ -Methylstyroloxid in Phenylaceton<sup>12)</sup>, Trimethylenoxid in Methylisopropylketon<sup>13)</sup>,  $\alpha$ -Methyl- $\alpha$ , $\beta$ -diphenyläthylenoxid in  $\alpha$ , $\alpha$ -Diphenyl-methylacetaldehyd<sup>14)</sup>,  $\beta$ , $\beta$ -Dimethylstyroloxid in  $\alpha$ , $\alpha$ -Dimethylphenylacetaldehyd und  $\alpha$ -Methyl- $\alpha$ -phenylaceton<sup>15)</sup>, und 3,4-Methylenedioxy- $\beta$ , $\beta$ -dimethylstyroloxid in  $\alpha$ -(3,4-Methylenedioxyphenyl)- $\alpha$ -methyl-aceton<sup>16)</sup> um. Aus den bisher bekannten Umlagerungen von Styroloxiden<sup>13)</sup> kann man schliessen, dass meistens diejenige C-O-Bindung gespalten wird, deren C-Atom ionisierende Gruppen trägt. Unsere Ergebnisse stehen in Widerspruch mit dieser Regel; wir haben nämlich bei unseren Zersetzungsreaktionen stets mehr Aryl-ketone als Aralkyl-ketone erhalten. Leider konnten wir bisher noch

<sup>7)</sup> L. H. SOMMER, R. E. VAN STRIEN & F. C. WHITMORE, J. Amer. chem. Soc. 71, 3056 (1949); *ibid.* C. L. BAUMGARTNER 83, 4423 (1961).

<sup>8)</sup> F. WEYGAND, R. DANIEL & H. SIMON, Ber. deutsch chem. Ges. 91, 1691 (1958); V. FRANZEN & S. OTTO, *ibid.* 94, 1360 (1961).

<sup>9)</sup> C. K. INGOLD, Structure and Mechanism in Organic Chemistry, Cornell University Press, New York 1953, S. 478-479.

<sup>10)</sup> P. V. ZIMAKOV, J. phys. Chem. U.S.S.R. 20, 133 (1946); A. D. WALSH, Nature 159, 165, 712 (1947); R. ROBINSON, *ibid.* 159, 400 (1947); 160, 162 (1947); J. W. LINNETT, *ibid.* 160, 162 (1947); P. KARRER, Helv. 30, 1780 (1947).

<sup>11)</sup> E. FOURNEAU & M. TIFFENAU, Ann. chim. [8] 10, 345 (1907).

<sup>12)</sup> E. FOURNEAU & M. TIFFENAU, Compt. Rend. 140, 1587.

<sup>13)</sup> S. WINSTEIN in ELDERFIELD, Heterocyclic Compounds, John Wiley & Sons, New York 1950, Vol. I, S. 47.

<sup>14)</sup> M. TIFFENAU & J. LERY, Bull. Soc. chim. France [4] 49, 1806 (1931).

<sup>15)</sup> POETIVAS & TSHOUBAR, Compt. rend. 205, 287 (1937); J. LERY & A. TABART, *ibid.* 188, 402 (1929).

<sup>16)</sup> M. TIFFENAU & J. LERY, Compt. rend. 190, 1510 (1930).

nicht abklären, was diese Zersetzungsreaktion einleitet. Wir hoffen bald mehr darüber aussagen zu können.

Über die Ergebnisse der pharmakologischen Untersuchung dieser ganzen Körperklasse wird andernorts eingehend berichtet.

Die Untersuchung über die O,N-substituierten Hydroxylamine wird fortgeführt.

Wir danken Prof. R. FUSCO für die wertvollen Diskussionen während der Ausführung dieser Arbeit und Frl. Dr. A. WITTEGNS für die fleissige Hilfe bei der Redaktion des Manuskriptes. Die Analysen sind in unserem organisch-analytischen (Dr. G. PELIZZA) und mikroanalytischen (Herr A. RESTELLI) Laboratorium durchgeführt worden. Die Gas-Chromatogramme und die Aufnahme der IR.-Spektren wurden im physikalisch-chemischen Laboratorium (Leiter Dr. G. GALLO) von Herrn L. CHIESA bzw. Dr. R. PASQUALUCCI in dankenswerter Weise ausgeführt.

### Experimenteller Teil

Die hergestellten Hydroxylamine sind in den Tabellen 1–5 zusammengestellt. Ausführlich beschrieben wird nur die Synthese je eines Beispiels pro Typ sowie einiger im Text speziell erwähnter Verbindungen. Die IR.-Spektren wurden im Bereich von 4000 bis 650  $\text{cm}^{-1}$  mittels eines PERKIN-ELMER-Spektrophotometers Mod. 21. double beam mit Natriumchlorid-Optik, in Nujol-Aufschlammung wenn fest, ohne Lösungsmittel wenn flüssig, aufgenommen.

*N*-(Phenylalkoxy)-carbaminsäure-äthylester (III  $\rightarrow$  IV). Tabelle 1, Nr. 1–8. – *N*-(2-Phenyläthoxy)-carbaminsäure-äthylester (IV,  $R_1 = \text{CH}_2\text{-CH}_2$ ; Tabelle 1, Nr. 2): Man löst 11,2 g Kaliumhydroxid in 150 ml abs. Äthanol und setzt 21 g Hydroxyurethan<sup>17)</sup> zu. Nachdem sich das Kaliumsalz des Hydroxyurethans abgeschieden hat, fügt man 40,7 g 2-Phenyläthylbromid hinzu und erhitzt die Reaktionsmischung 4 Std. unter Rückfluss. Hierauf filtriert man in der Kälte vom ausgefallenen Kaliumbromid ab und dampft das Filtrat im Vakuum ein. Das zurückgebliebene Öl wird in Äther aufgenommen und mit Wasser mehrmals ausgeschüttelt. Die ätherische Lösung wird über Glaubersalz getrocknet, eingeengt und im Vakuum destilliert.

IR.-Spektrum: Banden bei 3300  $\text{cm}^{-1}$  (NH-stretching), 1745  $\text{cm}^{-1}$  (C=O stretching), 1260  $\text{cm}^{-1}$  und 1120  $\text{cm}^{-1}$  (C–O stretching), 752  $\text{cm}^{-1}$  und 703  $\text{cm}^{-1}$  (C–H out of plane). In den Spektren dieser *N*-(Phenylalkoxy)-carbamate fehlt die Absorptionsbande bei 1540  $\text{cm}^{-1}$ , welche normalerweise in den Spektren anderer Carbamate vorhanden ist. Für diese Erscheinung dürfte das dem N-Atom benachbarte Sauerstoffatom verantwortlich sein.

*N*-Methyl-*N*-(phenylalkoxy)-carbaminsäure-äthylester (IV  $\rightarrow$  V), Tabelle 1, Nr. 9–15. – *N*-Methyl-*N*-(2-Phenyläthoxy)-carbaminsäure-äthylester (V,  $R_1 = \text{CH}_2\text{-CH}_2$ ; Tabelle 1, Nr. 10): 40 g *N*-(2-Phenyläthoxy)-carbaminsäure-äthylester, 480 ml Aceton, 132 g Kaliumcarbonat und 135,6 g Methyljodid werden vermischt und 8 Std. unter Rückfluss erhitzt. Man filtriert vom anorganischen Material ab und dampft das Filtrat ein. Das zurückgebliebene Öl wird in Äther aufgenommen, mit Wasser, Thiosulfatlösung und Wasser mehrmals ausgewaschen, über Glaubersalz getrocknet und im Vakuum destilliert. IR.-Spektrum ähnlich wie dasjenige des im vorhergehenden Beispiel erwähnten *N*-(2-Phenyläthoxy)-carbaminsäure-äthylesters, mit Ausnahme der Absorptionsbande in der Gegend vom 3300  $\text{cm}^{-1}$  (NH-stretching), welche erwartungsgemäss fehlt.

*O*-(Phenylalkyl)-hydroxylamine (IV  $\rightarrow$  VII) und *O*-(Phenylalkyl)-*N*-methyl-hydroxylamine (V  $\rightarrow$  VI), Tabelle 2. – *O*-(2-Phenyläthyl)-hydroxylamin-hydrochlorid (VII,  $R_1 = \text{CH}_2\text{-CH}_2$ ; Tabelle 2, Nr. 2): 5 g *N*-(2-Phenyläthoxy)-carbaminsäure-äthylester werden in einer Lösung von 1,57 g Kaliumhydroxid in 50 ml (90-proz.) Methanol aufgelöst und 8 Std. unter Rückfluss erhitzt. Die Mischung wird hierauf eingedampft, der ölige Rückstand in Äther aufgenommen. Die filtrierte Lösung wird über Sikkon<sup>18)</sup> scharf getrocknet, abfiltriert und mit einer Lösung von Chlorwasserstoff in Äther bis zur deutlichen sauren Reaktion versetzt. Das ausgefallene Hydrochlorid wird abgetrennt, mit abs. Äther gut ausgewaschen und getrocknet. Zur Gewinnung der freien Base löst man das Hydrochlorid in wenig Wasser, stellt die Lösung mit verdünnter Natriumcarbonatlösung phenolphthaleinalkalisches und extrahiert das ausgefallene Öl mit Äther. Die ätherische

<sup>17)</sup> A. HANTZSCH, Ber. deutsch. chem. Ges. 27, 1254 (1894); A. T. FULLER & H. KING, J. chem. Soc. 1947, 963.

<sup>18)</sup> FLUKA AG., Buchs (St. Gallen).

Lösung wird über Sikkon<sup>18</sup>) getrocknet, abfiltriert und eingedampft. Das erhaltene Öl wird im Vakuum destilliert. IR.-Spektrum der Verbindungen VI und VII: kein C=O stretching.

*O*-(1-Methyl-2-phenyl-äthyl)-*N,N*-dimethylhydroxylamin. (Tabelle 2, Nr. 13) (VII → VIII): 14 g 99-proz. Ameisensäure, 9,7 ml 38-proz. Formaldehyd und 6,67 g *O*-(1-Methyl-2-phenyl-äthyl)-hydroxylamin werden 4 Std. unter Rückfluss erhitzt, wobei sich nach kurzer Zeit zwei Schichten bilden, welche am Ende der Reaktion getrennt werden. Die ölige Schicht besteht aus einer stickstofffreien Verbindung, die aus dem Ausgangsprodukt durch Hydrolyse entstanden ist, und wird verworfen. Die wässrige Phase enthält die gesuchte Verbindung und wird nach Zusatz von 6,6 ml konz. Salzsäure im Vakuum eingengt. Das zurückgebliebene Öl wird mit Methanol und Benzol versetzt und wiederholt eingedampft. Schlussendlich wird es in 70 ml abs. Methanol gelöst und mit methanolischer Natriummethylatlösung alkalisch gestellt. Man trennt in der Kälte vom ausgefallenen Kochsalz ab, dampft das Öl in Äther, filtriert die ätherische Lösung ab und dampft sie ein. Das erhaltene Öl wird im Kugelrohr destilliert, wobei man 0,6 g (7,5%) analysenreines *O*-(1-Methyl-2-phenyl-äthyl)-*N,N*-dimethylhydroxylamin erhält. IR.-Spektrum: kein NH-stretching.

Umsetzung der *O*-(Phenylalkyl)-hydroxylamine mit Aldehyden (VII → X). Tabelle 3, Nr. 1–9. – 5-Nitro-2-thiophenaldehyd-[*O*-(2-phenyläthyl)-oxim]. (Tabelle 3, Nr. 3): 2 g *O*-(2-Phenyläthyl)-hydroxylamin und 2,29 g 5-Nitro-2-thiophenaldehyd werden in 30 ml Äthanol 2 Std. unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Erkalten erhält man durch Dekantation ein braunes Öl, welches bald erstarrt und nach dreimaligem Umkristallisieren aus Äther-Petroläther analysenrein erhalten wird. Äthanol kann ebenfalls zur Umkristallisation verwendet werden. IR.-Spektrum: Banden bei 1520 cm<sup>-1</sup> (C=N stretching), 1490 cm<sup>-1</sup> und 1330 cm<sup>-1</sup> (NO<sub>2</sub> antisym. bzw. sym. Schwingungen).

*O*-(Phenylalkyl)-*N*-acetylhydroxylamine (VII → XI). Tabelle 4, Nr. 1–4. Aus den *O*-(2-Phenylalkyl)-hydroxylaminen mit Essigsäureanhydrid. IR.-Spektrum: Banden bei 3100 cm<sup>-1</sup> (NH-stretching) 1645 cm<sup>-1</sup> (Amid I) und 1540 cm<sup>-1</sup> (schwach) (Amid II).

*O*-(Phenylalkyl)-*N*-phenylcarbamyl-hydroxylamine (VII → XII), Tabelle 4, Nr. 5–9. Aus den *O*-(2-Phenylalkyl)-hydroxylaminen mit Phenylisocyanat. IR.-Spektrum: Banden bei 3100 cm<sup>-1</sup> und 3300 cm<sup>-1</sup> (NH-stretching), 1660 cm<sup>-1</sup> (Amid I), 1530 cm<sup>-1</sup> (stark) (Amid II).

$\alpha$ -(Carbäthoxyaminoxy)-phenylelessigsäure-äthylester (XIV → XV). Die Lösung von 48,5 g Kaliumhydroxid in 600 ml absolutem Äthanol wird mit 90,7 g Hydroxyurethan versetzt. Nach einiger Zeit hat sich das Kaliumsalz des Hydroxyurethans abgeschieden, worauf man auf 0° kühlt und unter gutem Rühren 219 g  $\alpha$ -Brom-phenylelessigsäure-äthylester (XIV) zutropft. Die Temperatur wird zwischen 0° und 10° gehalten. Nach beendeter Zugabe rührt man noch 1 Std. bei Zimmertemperatur und dann 1 Std. bei Rückflusstemperatur. Man kühlt die nun neutral reagierende Mischung und filtriert das abgeschiedene Kaliumbromid ab. Nach Eindampfen des Lösungsmittels wird das zurückgebliebene Öl in Äther aufgenommen, mit Wasser gründlich ausgewaschen, über Glaubersalz getrocknet und eingedampft. Das Öl wird im Vakuum destilliert. Sdp. 172–174°/1,2–1,5 Torr. Ausbeute 110 g (48%). IR.-Spektrum Banden bei 3200 cm<sup>-1</sup> (scharf; NH-stretching), 1720 cm<sup>-1</sup> (C=O stretching), 1240 cm<sup>-1</sup> und 1210 cm<sup>-1</sup> (C–O-stretching).

C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>O<sub>5</sub>N (267,26) Ber. C 58,41 H 6,41 N 5,23% Gef. C 58,43 H 6,42 N 5,24%

*N*-(1-Phenyl-2-hydroxy-äthoxy)-carbaminsäure-äthylester (XV → XVI). Zu einer Aufschlammung von 38,4 g Lithiumalanat in 1800 ml absolutem Äther wird bei 0° eine Lösung von 180,5 g XV in 360 ml Äther getropft. Man rührt 4 Std. bei 0°, zersetzt hierauf die Mischung durch Zugabe von etwas festem Kohlendioxid und der eben nötigen Menge Wasser und filtriert ab. Die ätherische Lösung wird eingedampft und das zurückgebliebene Öl bei 160–165°/0,6 Torr destilliert. Ausbeute 100 g (58%). IR.-Spektrum Banden bei 3180 cm<sup>-1</sup> (breit; NH-stretching), 1700 (C=O stretching), 1250 cm<sup>-1</sup> (C–O stretching).

C<sub>11</sub>H<sub>15</sub>O<sub>4</sub>N (225,24) Ber. C 58,61 H 6,71 N 6,22% Gef. C 58,75 H 6,70 N 6,05%

Phenyläthylenglykol durch salzsaure Hydrolyse von *N*-(1-Phenyl-2-hydroxy-äthoxy)-carbaminsäure-äthylester (XVI). 2,25 g XVI werden in 22 ml konz. Salzsäure 8 Std. unter Rückfluss gekocht. Hierauf engt man in Vakuum ein, löst den öligen Rückstand in Äther auf, filtriert die trübe Lösung und destilliert das Rohprodukt nach Eindampfen des Lösungsmittels. Sdp. 140–145°/0,4 Torr. Ausbeute 0,85 g. Nach kurzer Zeit kristallisiert das erhaltene Öl. Smp. 65–66°, Misch-Smp. mit authentischem Phenyläthylenglykol<sup>4</sup>) (Smp. 67–68°) 65–67°. Die IR.-Spektren beider Verbindungen sind identisch.

*O*-(1-Phenyl-2-hydroxy-äthyl)-hydroxylamin (XVI  $\rightarrow$  XVII). – a) *Pikrat*. Eine Mischung von 245 g XVI, 1950 ml Glycerin und 68,6 g Kaliumhydroxid wird unter gutem Rühren 40 min auf 110° erhitzt. Die anfänglich trübe Lösung wird nach einiger Zeit wasserklar und man beobachtet die Bildung von Ammoniakdämpfen, die aus dem Kühler entweichen und von einer teilweise stattfindenden weitergehenden Hydrolyse stammen. Die abgekühlte Reaktionsmischung wird mit 2450 ml Wasser versetzt und mehrmals mit Äther ausgezogen. Die ätherischen Auszüge werden über Glaubersalz getrocknet und eingedampft, wobei 176 g Öl zurückbleiben. Dieses Öl wird in 1000 ml Äther gelöst und mit gesättigter ätherischer Pikrinsäure Lösung bis zur deutlich bleibenden sauren Reaktion versetzt. Es scheiden sich hierbei 120 g hellgelbes Pikrat kristallin ab. Smp. 189° (Zers.).

$C_{14}H_{14}O_9N_4$  (382,28) Ber. C 43,95 H 3,69 N 11,66% Gef. C 44,01 H 3,88 N 11,61%

b) *Hydrochlorid*. 1250 ml flüssiges Ammoniak werden in einem mit Rührvorrichtung versehenen Dreihalskolben vorgelegt. Unter gutem Rühren trägt man vorsichtig 100 g *O*-(1-Phenyl-2-hydroxy-äthyl)-hydroxylamin-pikrat ein, wobei eine dunkelrote Lösung entsteht. Man verdampft hierauf das Ammoniak und nimmt den öligen Rückstand in Äther auf. Man filtriert die ätherische Lösung (A) vom abgeschiedenen Ammoniumpikrat ab, behandelt sie mit etwas Tierkohle, filtriert sie ab und versetzt sie mit einer Lösung von trockenem Chlorwasserstoff in Äther bis zur deutlich sauren Reaktion. Das gebildete Hydrochlorid fällt zunächst ölig aus, um sehr rasch zu erstarren. Rohausbeute 45 g. Man kristallisiert es aus Äthanol/Äther um. Ausbeute 37 g. Smp. 113–114°.

$C_8H_{12}O_2NCl$  Ber. C 50,65 H 6,37 N 7,38 Cl 18,72%  
(189,67) Gef. „ 50,79 „ 6,51 „ 7,08 „ 18,16%

c) *Oxalat*. Wenn man die ätherische Lösung A der Base XVII anstatt mit Chlorwasserstoff mit einer ätherischen Lösung von Oxalsäure versetzt, so erhält man das neutrale Oxalat von XVII. Smp. 155–158° (Äthanol).

$C_{18}H_{24}O_8N_2$  (396,39) Ber. C 54,53 H 6,09 N 7,07% Gef. C 54,73 H 6,43 N 6,80%

d) *1-Phenyl-3-[1-phenyl-(2-phenylcarbamyloxy)-äthoxy]-harnstoff*. Zur weiteren Charakterisierung der Base XVII wurde eine Portion der ätherischen Lösung A eingedampft. Die zurückgebliebenen 0,6 g Rohbase XVII werden in 5 ml abs. Benzol gelöst und mit 1,08 g Phenylisocyanat 30 min auf ca. 70° erhitzt. Der in der Kälte ausgefallene Niederschlag wird 2mal aus Benzol umkristallisiert. Smp. 165–168°.

$C_{22}H_{21}O_4N_3$  (391,41) Ber. C 67,52 H 5,41 N 10,73% Gef. C 67,54 H 5,60 N 10,90%

*N*-(1-Phenyl-2-hydroxy-äthoxy)-*N*-methylcarbaminsäure-äthylester (XVI  $\rightarrow$  XVIII). 6 g XVI, 15,5 g Kaliumcarbonat, 60 ml Aceton und 15,85 g Methyljodid werden gut vermischt und 20 h unter Rückfluss gekocht. Dann filtriert man in der Kälte vom anorganischen Material ab und dampft ein. Das zurückgebliebene Öl wird in Äther aufgenommen, die Lösung filtriert, eingengt und im Vakuum destilliert. Man erhält so 4,4 g (70,6%) XVIII.

$C_{12}H_{17}O_4N$  (239,26) Ber. C 60,20 H 7,15 N 5,85% Gef. C 60,92 H 7,05 N 5,45%

$\alpha$ -(*N*-Carbäthoxy-*N*-methylaminoxy)-phenylessigsäure-äthylester (XV  $\rightarrow$  XIX). 20 g XV, 51,7 g Kaliumcarbonat, 53 g Methyljodid und 250 ml Aceton werden vermischt und 48 Std. unter Rückfluss erhitzt. Hierauf filtriert man in der Kälte vom anorganischen Material ab und dampft im Vakuum ein. Das zurückbleibende Öl wird in Äther aufgenommen, mit Wasser, Thioisulfatlösung und Wasser gründlich ausgewaschen und über Glaubersalz getrocknet. Nach Verdampfen des Lösungsmittels hinterbleiben 20 g hellgelbes Öl, welche im Vakuum destilliert werden. Sdp. 147–148°/1,5 Torr. Ausbeute 12 g.

$C_{14}H_{19}O_5N$  (281,30) Ber. C 59,75 H 6,80 N 4,97% Gef. C 60,01 H 7,00 N 4,85%

*Katalytische Hydrogenolyse der O-Phenylalkyl-hydroxylamine (VII  $\rightarrow$  IX)*. – a) *O*-(2-Phenyl-äthyl)-hydroxylamin. 3 g *O*-(2-Phenyläthyl)-hydroxylamin in 25 ml Äthanol werden über 0,6 g 10-proz. Palladium auf Tierkohle mit Wasserstoff im durchlaufenden Strom behandelt. Das austretende Gas wird durch eine Waschflasche mit 50 ml 1*N* Schwefelsäure geleitet. Die Temperatur steigt im Verlauf der ersten 30 min von 22° auf 32°. Nach 1 stdig. Behandlung wird die alkoholische Lösung filtriert und eingedampft. Das zurückgebliebene Öl wird in Äther aufgenommen, die Lösung mit verd. Salzsäure ausgewaschen, über GLAUBER-Salz getrocknet, eingedampft und das

erhaltene Öl im Vakuum destilliert. Sdp. 70°/0,2 Torr. Ausbeute 2,2 g (82,4%). IR.-Spektrum identisch mit demjenigen von authentischem Phenyläthylalkohol.

$C_8H_{10}O$  (122,16) Ber. C 78,71 H 8,26% Gef. C 78,87 H 8,30%

Die vorgelegte Schwefelsäure Lösung enthält laut Titration 0,289 g Ammoniak (77,6%). Beim alkalischen Stellen der Schwefelsäuren Lösung entweicht in der Hitze Ammoniak, das mittels NESSLER's Reagens identifiziert wird.

b) *O*-(1-Methyl-2-phenyläthyl)-hydroxylamin. 3 g dieser Verbindung, entsprechend behandelt, liefern unter Abspaltung von 0,2367 g (70%) Ammoniak, 1,53 g (56,7%) 1-Methyl-2-phenyläthylalkohol vom Sdp. 62–65°/0,2 Torr., dessen IR.-Spektrum mit demjenigen eines authentischen Musters genau übereinstimmt.

$C_9H_{12}O$  (136,18) Ber. C 79,42 H 8,88% Gef. C 79,16 H 8,45%

c) *O*-(2-Methyl-2-phenyl-äthyl)-hydroxylamin. 0,453 g dieser Verbindung, entsprechend behandelt, liefern unter Abspaltung von 0,040 g (78%) Ammoniak, 0,510 g (75%) 2-Phenylpropylalkohol vom Sdp. 65°/0,4 Torr, dessen IR.-Spektrum mit demjenigen eines authentischen Musters genau übereinstimmt.

$C_9H_{12}O$  (136,18) Ber. C 79,41 H 8,88% Gef. C 79,74 H 9,16%

d) *O*-(2-Phenyläthyl)-*N*-methylhydroxylamin (VI → XIII). 0,453 g *O*-(2-Phenyläthyl)-*N*-methylhydroxylamin in 10 ml Äthanol werden über 0,5 g 10-proz. Palladium auf Tierkohle mit Wasserstoff im durchlaufenden Strom 1 h bei 40–50° behandelt, wobei das austretende Gas durch eine Waschflasche geleitet wird, welche 0,9 g Pikrinsäure in 10 ml Äthanol enthält. Dann wird die alkoholische Lösung vom Katalysator abfiltriert und eingedampft. Das zurückgebliebene Öl wird in Äther aufgenommen, die Lösung mit verd. Salzsäure ausgewaschen, über GLAUBER-Salz getrocknet, eingedampft und das erhaltene Öl im Vakuum destilliert. Sdp. 55°/0,4 Torr. Ausbeute 0,32 g (87%). IR.-Spektrum identisch mit demjenigen von authentischem 2-Phenyläthylalkohol.

$C_8H_{10}O$  (122,16) Ber. C 78,73 H 8,19% Gef. C 78,51 H 8,68%

Beim Einengen der pikrinsäuren Lösung kristallisieren 0,670 g (86%) Methylamin-pikrat aus. Smp. 208–210°; Misch-Smp. mit einem authentischen Muster 208–209°.

e) *O*-(1-Methyl-2-phenyl-äthyl)-*N*-methylhydroxylamin. 0,200 g dieser Verbindung werden entsprechend behandelt. Das austretende Gas wird durch eine Waschflasche geleitet, die eine Lösung von 0,45 g Pikrinsäure in 10 ml Äthanol enthält. Die Temperatur steigt im Verlauf der ersten 30 min von 25° auf 37°. Nach 1 Std. wird die Hydrogenolyse unterbrochen und die alkoholische Lösung nach der Filtration eingedampft. Nach entsprechender Aufarbeitung erhält man 0,110 g (66,6%) Öl vom Sdp. 65°/0,4 Torr. IR.-Spektrum identisch mit demjenigen von authentischem Phenylisopropylalkohol.

$C_9H_{12}O$  (136,18) Ber. C 79,41 H 8,88% Gef. C 78,61 H 8,50%

Beim Einengen der pikrinsäuren Lösung kristallisieren 0,220 g (70%) Methylamin-pikrat aus mit Smp. 209–210°; Misch-Smp. mit einem authentischen Muster 209–210°.

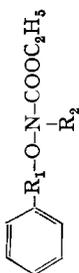
*Propiophenon* (XXV) und *Methylbenzylketon* (XXIV) durch Selbstzersetzung vom *O*-(1-Methyl-2-phenyl-äthyl)-hydroxylamin-hydrochlorid (XXIII). 1,9 g XXIII wurden in einem mit einer Plastikfolie zugedeckten 1-l-Kolben aus Pyrexglas bei Zimmertemperatur und am Tageslicht aufbewahrt. Nach drei Tagen verflüssigte sich das Produkt fast explosiv unter starker Wärmentwicklung. Das braun gewordene Reaktionsgemisch wurde mit Äther verrieben und die erhaltene ätherische Lösung vom praktisch farblosen Ammoniumchlorid (0,490 g; 92,5%) abfiltriert. Die ätherische Lösung wurde eingedampft und das erhaltene Öl (1 g; 77%) im Vakuum destilliert, wobei man eine einheitlich siedende Fraktion vom Sdp. 65°/0,4 Torr. erhält.

$C_9H_{10}O$  (134,17) Ber. C 80,60 H 7,52% Gef. C 80,27 H 7,61%

Das IR.-Spektrum dieser Fraktion erwies sich als die genaue Superposition der IR.-Spektren von authentischen Mustern der zwei Isomeren Propiophenon und Methylbenzylketon.

Unser rohes Reaktionsprodukt wurde hierauf an einer «PERKIN-ELMER»-Säule Typ «O» von 2 m Länge (20% Silicon auf Chromosorb 60–80 mesh) gas-chromatographisch untersucht (Temp. 155°, Trägergas Helium, Strömung 50 ml/min, Thermistorendetektor, PERKIN-ELMER-Fractometer Typ 116 E). Man erhält zwei Banden mit den Retentionszeiten von 18 min und 15 min,

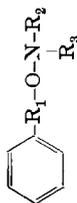
Tabelle 1. *N*-(Phenylalkoxy)- und *N*-Methyl-*N*-(phenylalkoxy)-carbaminsäure-äthylester



Nr.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Bruttoformel	Sdp. °C/Torr	Ausbeute %	Elementaranalyse					
						Berechnet			Gefunden		
						C	H	N	C	H	N
1 <sup>19)</sup>	CH <sub>2</sub>	H	C <sub>10</sub> H <sub>13</sub> O <sub>3</sub> N (195,20)	126–128/0,5	63,5	61,52	6,71	7,17	61,37	6,85	6,98
2	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H	C <sub>11</sub> H <sub>15</sub> O <sub>3</sub> N (209,23)	141 /0,8	49,7	63,14	7,22	6,69	63,61	7,40	6,81
3	CH(CH <sub>3</sub> )	H	C <sub>11</sub> H <sub>15</sub> O <sub>3</sub> N (209,23)	130–133/0,5–0,6*	52,5	63,14	7,22	6,69	62,97	7,40	6,82
4	CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub>	H	C <sub>13</sub> H <sub>17</sub> O <sub>3</sub> N (223,26)	136–137/1	19,5	64,55	7,67	6,27	64,74	7,66	6,45
5	CH <sub>3</sub> CH(CH <sub>3</sub> )	H	C <sub>12</sub> H <sub>17</sub> O <sub>3</sub> N (223,26)	137 /1,1	30,3	64,55	7,67	6,27	63,66	7,69	6,5
6	CH <sub>2</sub> –CH <sub>2</sub> –CH <sub>2</sub>	H	C <sub>12</sub> H <sub>17</sub> O <sub>3</sub> N (223,26)	154–155/1	60,2	64,55	7,67	6,27	65,05	8,14	6,45
7	CH(CH <sub>3</sub> OH)	H	C <sub>11</sub> H <sub>15</sub> O <sub>4</sub> N (225,23)	160–165/0,6	58,3	58,65	6,71	6,21	58,75	6,70	6,05
8	CH(COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub> )	H	C <sub>13</sub> H <sub>17</sub> O <sub>3</sub> N (267,27)	172–174/12–15	48	58,41	6,41	5,24	58,43	6,42	5,24
9	CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>11</sub> H <sub>15</sub> O <sub>3</sub> N (209,23)	97–98 /0,6	68,5	63,14	7,22	6,69	63,25	7,43	6,87
10	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>12</sub> H <sub>17</sub> O <sub>3</sub> N (223,26)	107–108/0,5	67,5	64,55	7,67	6,27	64,51	7,85	6,30
11	CH(CH <sub>3</sub> )	CH <sub>3</sub>	C <sub>12</sub> H <sub>17</sub> O <sub>3</sub> N (223,26)	112–117/0,8	55	64,55	7,67	6,27	64,23	7,79	6,49
12	CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>13</sub> H <sub>19</sub> O <sub>3</sub> N (237,29)	107 /0,5	56,8	65,79	8,07	5,90	65,67	8,05	6,11
13	CH <sub>2</sub> –CH(CH <sub>3</sub> )	CH <sub>3</sub>	C <sub>13</sub> H <sub>19</sub> O <sub>3</sub> N (237,29)	115–117/0,9	56,5	65,79	6,66	5,90	64,81	7,12	6,09
14	CH(CH <sub>2</sub> OH)	CH <sub>3</sub>	C <sub>12</sub> H <sub>17</sub> O <sub>4</sub> N (239,26)	136 /0,8	35,3	60,23	7,16	5,85	60,92	6,71	5,45
15	CH(COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub> )	CH <sub>3</sub>	C <sub>14</sub> H <sub>19</sub> O <sub>6</sub> N (281,30)	147–148/1,4–1,5	38,5	59,77	6,80	4,97	60,51	7,00	4,85

\*) Smp. 47–49°.

<sup>19)</sup> A. HANTZSCH & A. SAUER, Liebigs Ann. Chem. 299, 78 (1897).

Tabelle 2. *O*-(Phenylalkyl)- und *O*-(Phenylalkyl)-*N*-methyl-hydroxylamine

als freie Basen oder Hydrochloride

Nr.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	Bruttoformel	Smp. °C (krist. aus) Sdp. °C/Torr	Ausbeute %	Elementaranalyse							
							Berechnet			Gefunden				
							C	H	N	Cl	C	H	N	Cl
1 <sup>20)</sup>	CH <sub>3</sub>	H	H	C <sub>7</sub> H <sub>10</sub> ONCl (159,65)	Subl. > 230 (Äthanol)	58,7	—	8,77	22,20	—	—	8,65	22,17	—
2	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	C <sub>8</sub> H <sub>12</sub> ONCl (173,67)	118–120 (Benzol) <sup>a)</sup>	58	55,32	6,96	8,06	20,41	55,15	7,09	8,20	20,63
3	CH(CH <sub>3</sub> )	H	H	C <sub>8</sub> H <sub>12</sub> ONCl (173,67)	159–160 (Äthanol/Äther)	72,3	55,32	6,96	8,06	20,41	55,61	6,85	7,95	20,26
4	CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub>	H	H	C <sub>9</sub> H <sub>14</sub> ONCl (187,66)	146–149 (Äthanol/Äther) <sup>b)</sup>	36,8	57,59	7,51	7,46	18,89	57,20	7,19	7,96	19,55
5	CH <sub>2</sub> -CH(CH <sub>3</sub> )	H	H	C <sub>9</sub> H <sub>14</sub> ON (151,20)	62–62,5/0,6 <sup>c)</sup>	64,5	71,47	8,66	9,26	—	69,41	8,72	9,78	—
6	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H	H	C <sub>9</sub> H <sub>14</sub> ONCl (187,66)	173–175 (Äthanol) <sup>d)</sup>	83,6	57,69	7,51	7,46	18,99	58,55	7,72	7,71	19,62
7	CH(CH <sub>2</sub> OH)	H	H	C <sub>8</sub> H <sub>12</sub> O <sub>2</sub> NCl (189,67)	120–122 (Äthanol/Äther)	70	50,65	6,37	7,38	18,69	50,79	6,51	7,08	18,16
8	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	C <sub>8</sub> H <sub>12</sub> ONCl (173,67)	97–99 (Benzol) <sup>e)</sup>	73,5	55,32	6,96	8,06	20,42	55,51	7,04	8,18	20,13
9	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	H	C <sub>9</sub> H <sub>14</sub> ONCl (187,66)	63–65 (Benzol) <sup>f)</sup>	53,2	57,59	7,51	7,46	18,89	57,22	7,45	7,48	18,52
10	CH(CH <sub>3</sub> )	CH <sub>3</sub>	H	C <sub>9</sub> H <sub>14</sub> ONCl (187,66)	69–71 <sup>g)</sup>	80,5	57,59	7,51	7,46	18,89	57,78	7,73	7,63	18,98
11	CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	H	C <sub>10</sub> H <sub>16</sub> ON (165,22)	89–90/4	57	72,69	9,15	8,47	—	72,50	9,29	8,80	—
12	CH <sub>2</sub> -CH(CH <sub>3</sub> )	CH <sub>3</sub>	H	C <sub>10</sub> H <sub>16</sub> ON (165,22)	61–63/0,9	50,4	72,69	9,15	8,47	—	71,67	8,41	9,09	—
13	CH <sub>2</sub> -CH(CH <sub>3</sub> )	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>11</sub> H <sub>17</sub> ON (179,25)	65–70/0,3	7,59	73,70	9,55	7,81	—	73,54	9,55	7,87	—

<sup>a)</sup> Base Sdp. 65–67°/0,9 Torr; <sup>b)</sup> Base Sdp. 70–74°/0,5 Torr; <sup>c)</sup> Hydrochlorid Smp. 113–115°; <sup>d)</sup> Base Sdp. 84°/0,6 Torr; <sup>e)</sup> Base Sdp. 94–95°/15 Torr; <sup>f)</sup> Base Sdp. 105–109°/12 Torr; <sup>g)</sup> Base Sdp. 86–89°/10 Torr.

<sup>20)</sup> A. FANNY, Ber. deutsch. chem. Ges. 16, 175 (1883); E. BECKMANN, *ibid.* 22, 515 (1889); G. MINUNNI & G. CORSELLI, Gazz. chim. ital. 22, II, 155 (1892).

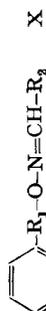


Tabelle 3. Umsetzungsprodukte der *O*-(Phenylalkyl)-hydroxylamine mit Aldehyden

Nr.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Bruttoformel	Smp. °C (krist. aus Äthanol)	Aus- beute %	Elementaranalyse							
						Berechnet		Gefunden		Berechnet		Gefunden	
						C	H	N	S	C	H	N	S
1	CH <sub>2</sub>	NO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> (p)	C <sub>14</sub> H <sub>12</sub> O <sub>3</sub> N <sub>2</sub> (256,25)	123-125	50,8	65,61	4,72	10,93	—	65,63	4,81	10,73	—
2	CH <sub>2</sub>		C <sub>12</sub> H <sub>10</sub> O <sub>3</sub> N <sub>2</sub> S (262,28)	99-101	36,5	54,94	3,84	10,68	12,22	54,46	4,06	10,76	13,00
3	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	"	C <sub>13</sub> H <sub>12</sub> O <sub>3</sub> N <sub>2</sub> S (276,30)	60-62	19,85	56,50	4,37	10,13	11,60	56,76	4,45	10,35	11,58
4	CH(CH <sub>3</sub> )	"	C <sub>13</sub> H <sub>12</sub> O <sub>3</sub> N <sub>2</sub> S (276,30)	105-107	56,7	56,50	4,37	10,13	11,60	57,09	4,54	10,43	11,40
5	CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub>	"	C <sub>14</sub> H <sub>14</sub> O <sub>3</sub> N <sub>2</sub> S (290,334)	101-102	20,7	57,91	4,86	9,64	11,04	56,92	4,65	9,80	11,57
6	CH <sub>2</sub>		C <sub>12</sub> H <sub>10</sub> O <sub>4</sub> N <sub>2</sub> (246,22)	94-96	62,2	58,53	4,09	11,37	—	58,17	4,38	11,75	—
7	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	"	C <sub>13</sub> H <sub>12</sub> O <sub>4</sub> N <sub>2</sub> (260,24)	93-94	24,6	59,98	4,64	10,76	—	60,49	5,06	10,44	—
8	CH(CH <sub>3</sub> )	"	C <sub>13</sub> H <sub>12</sub> O <sub>4</sub> N <sub>2</sub> (260,24)	105-108	77,7	59,98	4,64	10,76	—	60,85	4,93	10,85	—
9	CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub>	"	C <sub>14</sub> H <sub>14</sub> O <sub>4</sub> N <sub>2</sub> (274,27)	110-112	21,5	61,30	5,14	10,21	—	60,16	4,95	10,60	—



Tabelle 4. *O*-(Phenylalkyl)-*N*-acetyl- und *O*-(Phenylalkyl)-*N*-phenylcarbonyl-hydroxylamine

Nr.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Bruttoformel	Smp. °C (krist. aus) Sdp. °C/Torr	Aus- beute %	Elementaranalyse								
						Berechnet		Gefunden		Berechnet		Gefunden		
						C	H	N	C	H	N	C	H	N
1	CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub> CO	C <sub>9</sub> H <sub>11</sub> O <sub>2</sub> N (165,18)	125-130/0,2	74,5	65,43	6,70	8,48	—	65,08	6,90	8,52	—	
2	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub> CO	C <sub>10</sub> H <sub>13</sub> O <sub>2</sub> N (179,21)	97-99 (Benzol)	59,6	67,01	7,31	7,81	—	67,74	7,73	7,67	—	
3	CH(CH <sub>3</sub> )	CH <sub>3</sub> CO	C <sub>10</sub> H <sub>13</sub> O <sub>2</sub> N (179,21)	78-80 (Benzol)	68	67,01	7,31	7,81	—	66,85	7,3	7,40	—	
4	CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub> CO	C <sub>11</sub> H <sub>15</sub> O <sub>2</sub> N (193,23)	127-129/0,9	47	68,36	7,82	7,24	—	68,94	7,83	6,91	—	
5	CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> NHCO	C <sub>14</sub> H <sub>14</sub> O <sub>2</sub> N <sub>2</sub> (242,26)	115-116 (Äther)	67,7	69,40	5,82	11,56	—	70,37	5,75	11,34	—	
6	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> NHCO	C <sub>15</sub> H <sub>16</sub> O <sub>2</sub> N <sub>2</sub> (256,29)	125-127 (Äthanol)	75	70,29	6,29	10,93	—	70,45	6,28	10,91	—	
7	CH(CH <sub>3</sub> )	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> NHCO	C <sub>15</sub> H <sub>16</sub> O <sub>2</sub> N <sub>2</sub> (256,29)	119-121 (Benzol)	83,5	70,29	6,29	10,93	—	70,60	6,59	11,40	—	
8	CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> NHCO	C <sub>16</sub> H <sub>18</sub> O <sub>2</sub> N <sub>2</sub> (270,32)	78-79 (Äther- Petroäther)	78,8	71,08	6,71	10,36	—	71,14	6,72	10,13	—	
9	CH(CH <sub>2</sub> OOCNHCH <sub>3</sub> )	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> NHCO	C <sub>22</sub> H <sub>21</sub> O <sub>4</sub> N <sub>3</sub> (391,41)	165-168 (Benzol)	—	67,50	5,40	10,73	—	67,54	5,60	10,90	—	

Tabelle 5. *Selbstzersetzung von O-(1-Methyl-2-phenyl-äthyl)-hydroxylamin-hydrochlorid unter verschiedenen Bedingungen*

Ver- such Nr.	Zersetzungsbedingungen	Zer- setzung erfolgt nach Std.	Ausbeute an Ammonium- chlorid		Ausbeute an Keton- gemisch		Isomeren- verteilung*) in %	
			in mg	in %	in mg	in %	Benzyl- methyl- keton	Propio- phenon
1	Normaldruck, Tageslicht . .	24	70	61,4	200	70	28,4	71,6
2	0,01 Torr, Tageslicht . . . .	20	70	61,4	230	80,4	28,0	72,0
3	0,01 Torr, Dunkel . . . . .	24	85	74,5	220	76,9	28,7	71,3
4	Normaldruck, Tageslicht 10% Benzoylperoxidzusatz	50	70	61,4	200	70	26,7	73,3
5	Normaldruck, Dunkel 10% Benzoylperoxidzusatz	50	70	61,4	270	94,5	25,7	74,3

\*) Gas-chromatographisch getrennt und durch IR.-Spektren identifiziert.

während eine Standardmischung aus authentischen Mustern von Propiophenon und Methylbenzylketon zwei Banden mit den Retentionszeiten von 18 min 30 s bzw. 15 min 24 s ergibt, was als gute Übereinstimmung betrachtet werden darf. Aus den Flächenverhältnissen der Banden berechnet man folgende Isomerenverteilung: Propiophenon 72%, Methylbenzylketon 28%.

Zur gas-chromatographischen Isolierung der beiden Produkte wurde das Reaktionsgemisch an einer «PERKIN-ELMER»-Säule Typ «A» von 10 m Länge (20% Diisodecylphthalat auf Chromsorb 60–80 mesh) chromatographiert (Temp. 170°, Trägergas Helium, Strömung 104 ml/min, Druck 2,5 atü, Empfindlichkeit 4, Thermistorendetektor, PERKIN-ELMER-Fractometer Typ 116 E). Man erhält zwei Banden mit den Retentionszeiten von 3 h 24 min und 3 h 57 min.

Die IR.-Spektren der gas-chromatographisch getrennten Produkte sind identisch mit denjenigen von authentischem Propiophenon bzw. Methylbenzylketon.

*Selbstzersetzung von O-(1-Methyl-2-phenyl-äthyl)-hydroxylamin-hydrochlorid (XXIII) unter verschiedenen Bedingungen (Tabelle 5).* Je 0,400 g frisch hergestelltes XXIII werden fein verrieben und in 5 Ampullen aus gewöhnlichem Glas von 20 ml Inhalt eingeschmolzen. Die Ampullen Nr. 2 und 3 werden vor dem Einschmelzen evakuiert (0,01 Torr). Bei den Versuchen Nr. 4 und 5 wird XXIII vor den Einschmelzen mit je 40 mg Benzoylperoxid innigst verrieben. Die Ampullen Nr. 3 und 5 werden sofort nach dem Einschmelzen in schwarzes Papier eingewickelt. Nach der Zersetzung, welche an der eingetretenen Verflüssigung des Ampulleninhaltes erkannt wird, werden die Ampullen geöffnet und das Reaktionsgut mit Chloroform-Äther (1:1) verrieben. Die entstandene Lösung wird vom zurückgebliebenen, farblosen Ammoniumchlorid abfiltriert. Nach Eindampfen wird in allen Fällen das erhaltene hellbraune Öl unter ähnlichen Bedingungen wie im vorhergehenden Beispiel Gas-chromatographisch untersucht.

*Die Selbstzersetzung von O-(2-Phenyläthyl)-hydroxylamin-hydrochlorid (XXI → XXII) ähnelt derjenigen von XXIII.* Nach Verreiben des Zersetzungsprodukts mit Äther wird auch hier Ammoniumchlorid abgetrennt. Die ätherische Lösung hinterlässt beim Verdampfen ein uneinheitlich siedendes Öl (Sdp. 50–142°/0,5 Torr), welches beim Rektifizieren eine Hauptfraktion bei 135–140°/0,4 Torr ergibt. IR.-Spektrum: Banden bei 700–750 cm<sup>-1</sup> (C–O out of plane) und ca. 1050 cm<sup>-1</sup> (C–O stretching), kein OH- und NH-stretching.

(C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>O)<sub>2</sub> (242,30) Ber. C 79,31 H 7,44% Gef. C 79,90 H 7,24%

MG. 217 (kryoskopisch in Benzol).

*Propiophenon (XXV), Methylbenzylketon (XXIV) und Methylamin-hydrochlorid durch spontane Zersetzung von O-(1-Methyl-2-phenyl-äthyl)-N-methyl-hydroxylamin-hydrochlorid (XXVI).* 5,3 g XXVI wurden in einem 1-l-Rundkolben aus Pyrexglas vorgelegt und mit einer dünnen

Plastikfolie zugedeckt. Nach drei Tagen bei Zimmertemperatur und Tageslicht hatte sich das ursprünglich feste und farblose Hydrochlorid verflüssigt und dunkelbraun gefärbt. Das Reaktionsgemisch wurde nun mit 20 ml wasserfreiem Chloroform verrieben, wobei es teilweise erstarrte, und abfiltriert. Der Niederschlag wurde mit Äther gut ausgewaschen und getrocknet: Rückstand 1,07 g (60,7%) Methylamin-hydrochlorid (IR.-Spektrum, Smp. und Misch-Smp.). Die Chloroform- und die ätherischen Lösungen wurden vereinigt und eingedampft: 3,3 g (93,7%) hellgrünes Öl, welches gas-chromatographisch analysiert wurde. Man erhält 59,4% Propiophenon und 40,6% Methylbenzylketon.

Die IR.-Spektren der Gas-chromatographisch getrennten Produkte waren identisch mit denjenigen von authentischem Propiophenon bzw. Methylbenzylketon.

*Acetophenon (XXVIII), Methylbenzylketon (XXIV) und Propiophenon (XXV) durch Zersetzung von O-(2-Phenylpropyl)-hydroxylamin-hydrochlorid (XXVII).* 2,3 g XXVII wurden in einer 1-l-Glasflasche mit Plastikstöpsel aufbewahrt. Nach einigen Tagen hatte sich das ursprünglich feste und farblose Hydrochlorid verflüssigt und dunkelbraun gefärbt. Das Reaktionsgut wurde nun mit abs. Äther verrieben, wobei es teilweise erstarrte, und abfiltriert: Rückstand 0,570 g (87,6%) Ammoniumchlorid. Die ätherische Lösung wurde eingedampft: 1,60 g Öl, welches auf einer «PERKIN-ELMER»-Säule, Typ 0 von 2 m Länge (20% Silicon auf Chromsorb 60–80 mesh) untersucht wurde (Temp. 155°, Trägergas Helium, Strömung 62 ml/min, Druck 1 Atü, Thermostorendetektor, PERKIN-ELMER-Fractometer Typ 116 E). Man erhielt drei Banden mit den Retentionszeiten von 11 min 30 s, 14 min und 16 min 48 s, während eine Standardmischung aus authentischen Mustern von Acetophenon, Methylbenzylketon und Propiophenon drei Banden mit den Retentionszeiten von 11 min 48 s, 13 min 48 s und 16 min 48 s ergab, was als gute Übereinstimmung betrachtet werden darf. Aus den Flächenverhältnissen der Banden berechnet man folgende Mengenverhältnisse: Acetophenon 90,4%, Methylbenzylketon 1,0% und Propiophenon 8,6%.

Die IR.- und UV.-Spektren der Gas-chromatographisch getrennten Produkte sind identisch mit denjenigen authentischer Muster von Acetophenon, Methylbenzylketon und Propiophenon.

#### ZUSAMMENFASSUNG

Es wird über Synthese, chemische und physikalisch-chemische Eigenschaften von O-(Phenylalkyl)-hydroxylaminen berichtet. Die Hydrochloride derjenigen Basen, in welchen die Hydroxylamino-Gruppierung und der Phenylkern durch zwei C-Atome getrennt sind, sind merkwürdigerweise unbeständig und lagern sich spontan bei Zimmertemperatur zu einem Ammoniumsalz und stickstofffreien Verbindungen um. Letztere wurden zum Teil gas-chromatographisch getrennt und identifiziert. Es entstehen: aus O-(1-Methyl-2-phenyl-äthyl)-hydroxylamin-hydrochlorid: Ammoniumchlorid, Propiophenon (72%) und Methylbenzylketon (28%); aus O-(2-Phenyl-äthyl)-hydroxylamin-hydrochlorid: Ammoniumchlorid und 2,5-Diphenyl-1,4-dioxan; aus O-(1-Methyl-2-phenyl-äthyl)-N-methyl-hydroxylamin-hydrochlorid: Methylaminhydrochlorid, Propiophenon (59,4%) und Methylbenzylketon (40,6%); aus O-(2-Phenylpropyl)-hydroxylamin-hydrochlorid: Ammoniumchlorid, Acetophenon (90,4%), Propiophenon (8,6%) und Methylbenzylketon (1,0%).

Diese Zersetzungsreaktionen werden als  $\gamma$ -Eliminierung gedeutet.

Organisch-chemische Laboratorien der LEPETIT S.P.A.  
Milano (Italien)