

63. Über die Reaktion von Benzhydroxamsäureestern mit Diazomethan

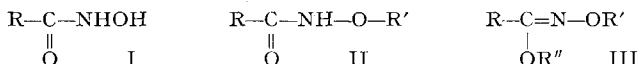
von R. Blaser, P. Imfeld und O. Schindler

Forschungsinstitut Dr. A. WANDER AG., Bern

(14. I. 69)

Zusammenfassung: Benzhydroxamsäure und im Phenylkern substituierte Analoge bilden mit α -Halogen-carbonsäureestern Benzhydroxamsäureester (IV in Tab. 1). Diese reagierten mit Diazomethan stereospezifisch zu den entsprechenden *syn*-Methyl-benzhydroximsäureestern (V in Tab. 1). Die Zuordnung der Stereochemie basiert auf dem Aufbau von XIV und XVIII aus den beiden 3-O-Methyl-benzhydroxamsäuren XII und XIII, deren Stereochemie gesichert ist.





Durch Einwirkung von Alkylhalogeniden auf Hydroxamsäuren I werden Hydroxamsäureester II erhalten [1]. Diese sind noch schwache Säuren und lassen sich mit einem Überschuss an Alkylierungsmittel in Hydroximsäureester III überführen [2].




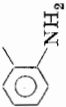







In Zusammenhang mit einem pharmakologischen Problem wurden Benzhydroxamsäure und im Phenylkern substituierte Derivate davon mit α -Halogen-carbonsäureestern umgesetzt. Die erwartungsgemäss erhaltenen Hydroxamsäureester (allgemeine Formel IV; Tab. 1) waren kristallisierte Verbindungen, aus denen sich mit Ammoniak die Amide und mit Hydrazin die Hydrazide gewinnen liessen. Sie gaben negative FeCl_3 -Reaktionen. Durch eine der NH-Gruppierung entsprechende Absorptionsbande bei 3400/cm ist erwiesen, dass die Alkylierung an der Hydroxylgruppe und nicht am Amidstickstoff erfolgt ist. Die Hydroxamsäurederivate reagierten mit Diazomethan unter Bildung von Methylbenzhydroximsäureestern (allgemeine Formel V, Tab. 1). Deren Konstitution folgte aus den IR.-Spektren, die bei 1615/cm die Absorptionsbande der C=N-Gruppierung zeigten, und der am *p*-Chlorphenylderivat VI durchgeführte Hydrolyse: Mit 0,1N HCl wurde VI bei 20° gespalten, wobei sich aus den mit Äther extrahierbaren Anteilen *p*-Chlorbenzoesäure-methylester (VII) isolieren liess¹⁾. Das fehlende Spaltstück der Hydrolyse konnte aus den wasserlöslichen Anteilen gefasst werden: Nach Umsatz mit Aceton und Abtrennung der anorganischen Salze konnte XI kristallisiert gefasst werden. Dieses liess sich nach dem in der Literatur für diese Verbindungsklasse vorgezeichneten Weg [3] [4] synthetisieren: IX, gebildet aus N-Hydroxyphtalimid und α -Brompropionsäure-äthylester, lieferte durch partielle Hydrazinolyse X. Aus diesem resultierte mit Hydrazin das Hydrazid VIII. Mit Aceton entstand daraus das Hydrazon XI, das mit dem durch Hydrolyse erhaltenen Produkt identisch war.

¹⁾ Daneben war aus dieser Fraktion in 7-proz. Ausbeute (berechnet auf den gebildeten *p*-Chlorbenzoesäure-methylester) eine in Äther schwer lösliche Verbindung $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{ClN}_3\text{O}_2$ abtrennbar, deren Konstitution nicht aufgeklärt wurde.

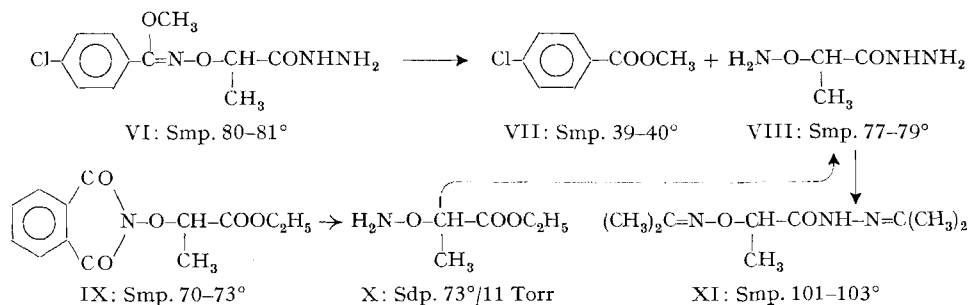
Tabelle 1. Smp. bzw. Sdp. der Benzhydroxamsäureester IV und der Benzhydroxamsäure-methylester V²⁾

R'''	R'	IV: R'''-CO-NH-O-CH-COR'' R'				V: R'''-C(=N-O-CH-COR'' R'			
		R''				R''			
		OCH ₃	OC ₂ H ₅	NH ₂	NH-NH ₂	OCH ₃	OC ₂ H ₅	NH ₂	NH-NH ₂
	H		87–89°	125–127°			108–111° 0,1	85–87°	138–139° ³⁾
"	CH ₃						113° 0,1	60° 68–70°	
"	C ₄ H ₉					145° 0,1		55°	
	H		105–108°	147–149°	166–169°				150–151°
	H	121–123°	95–97°	171–174°	157–158°	43–44°		129–131°	97–99°
"	CH ₃		143–149° 0,4	127–129°	129–131°		151° 0,1	57–59°	80–81°
"	C ₂ H ₅						138–143° 0,1		85–87°
"	C ₃ H ₇	77–80°				145–148° 0,1			95°
"	CH(CH ₃) ₂	98°				137–142° 0,1			101–103°
"	C ₄ H ₉					145–148° 0,1		78–80°	92–93°
"	CH ₂ CH ₂ OH	138–140°							111–112°
	H					180–183° 12			98–102°
"	CH ₃						125–130° 0,1		74–80° ³⁾

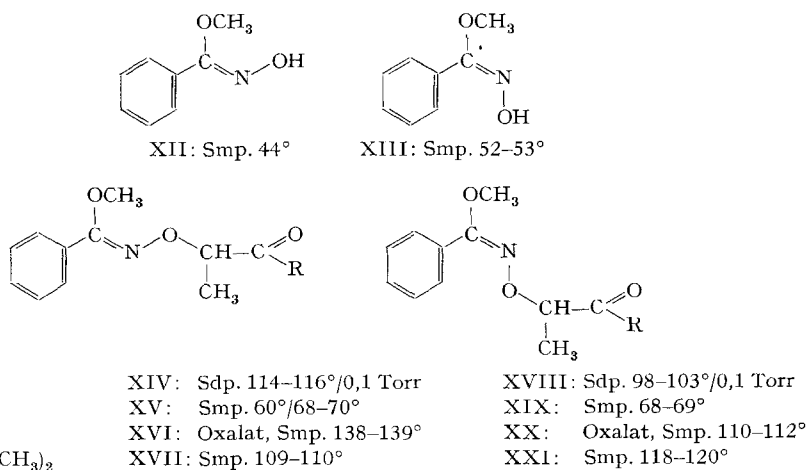
	H					128–134°/0,1	100–101°	98–99°
..	CH ₃					138–142°/0,1		145–146°
	H						98–101°	96–98°
..	CH ₃							99–102°
	H	134–140°/0,1	140–142°	123°	134–136°/0,1	128–129°		73–74°
..	CH ₃		145–147°	117–118°	173–175°/0,1			59–60°
	H	103–105°	145–148°	163–165°		21–23°		95–96°
	H	62–65°	145–146°	104–107°	162–164°/0,1	114–116°		84–86°
	CH ₃	111–114°			185–189°/0,4			100–102°
	CH ₃				43–45°			96–99°
	H				142–143°/0,1			104–106°
	H	86°	124–125°	166–167°				

²⁾ Die kursiv gedruckten Zahlen bedeuten Siedepunkte beim angegebenen Druck in Torr.

³⁾ Smp. des Oxalates; das Hydrazid ist flüssig.

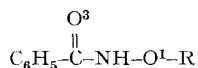


Die mit Diazomethan gebildeten Benzhydroximsäurederivate waren chromatographisch einheitlich, und auf Grund der UV.-Spektren gehörten sie der gleichen stereochemischen Reihe an. Die Methylierung verlief somit stereospezifisch, indem von den möglichen zwei Isomeren, die sich durch die Lage der Substituenten an der C=N-Bindung unterscheiden, nur eine Form gebildet wurde. Die Abklärung der Stereochemie erfolgte an XIV, das aus Benzhydroxamsäure und α -Brompropionsäure-äthylester und anschliessender Methylierung mit Diazomethan erhalten wurde. Als Bezugsverbindungen mit gesicherter Stereochemie dienen die beiden isomeren Formen des Benzhydroximsäure-methylesters (3-O-Methyl-benzhydroxamsäure⁴⁾) XII bzw. XIII. Die ursprünglich von WERNER [6] getroffene Zuordnung der relativen Lage der Methoxylgruppe und der Hydroxylgruppe, welche auf dem verschiedenen Verhalten bei der Reaktion mit PCl_5 gegründet war, hat sich später als falsch erwiesen.



Auf Grund von Dipolmessungen konnte EXNER [5] dem tiefer schmelzenden Isomeren sowohl des Methyl- als auch des Äthyl-benzhydroximsäureesters die *syn*-Konfiguration XII (Alkoxy- und Hydroxylgruppe auf der gleichen Seite der C=N-Bindung)

⁴⁾ Die Numerierung bezieht sich auf den Vorschlag von EXNER [5], wonach die beiden O-Atome der Hydroxamsäure-Gruppierung wie folgt unterschieden werden:



zuordnen; demzufolge besitzt das höher schmelzende Derivat die stereochemische Anordnung XIII. Aus den Na-Salzen der beiden Isomeren XII und XIII wurden mit α -Brompropionsäure-äthylester die gas-chromatographisch reinen Ester XIV bzw. XVIII erhalten, wobei das *syn*-Isomere die grössere Retentionszeit aufwies. Die krist. Säureamide XV bzw. XIX zeigten im Schmelzpunkt nur geringe Unterschiede, gaben untereinander jedoch eine deutliche Schmelzpunktsdepression. Die Oxalate und die Isopropylidenverbindungen XVII bzw. XXI der flüssigen Hydrazide XVI und XX zeigten für die Isomerenpaare deutlich verschiedene Schmelzpunkte. Auch im Dünnschichtchromatogramm ist die Differenzierung möglich; die Derivate der *anti*-Form zeigten den grösseren R_f-Wert als die analogen Derivate der *syn*-Form.

Der aus 2-(Benzamido-oxy)-propionsäure-äthylester durch Methylierung mit Diazomethan entstandene 2-[(α -Methoxybenzylidenamino)-oxy]-propionsäure-äthylester und dessen Folgeprodukte waren identisch mit den *syn*-Derivaten XIV, XV, XVI und XVII. Damit ist der sterische Ablauf der Methylierung festgelegt.

EXNER [5] hat auf den Unterschied der Extinktionskoeffizienten im UV.-Spektrum von XII und XIII hingewiesen. Das *syn*-Isomere zeigte dabei den grösseren Absorptionskoeffizienten. Dieser Unterschied wurde auch bei den 1-O-alkylierten Derivaten XIV, XV, XVI, XVIII, XIX und XX beobachtet; vgl. Tab. 2.

$$\begin{array}{c} OCH_3 \\ | \\ C_6H_5-C=N-O-CH-COR \\ | \\ CH_3 \end{array}$$
 Tabelle 2. *Maxima der UV.-Spektren von* $C_6H_5-C=N-O-CH-COR$ *in alkoholischer Lösung*

R =		-OC ₂ H ₅	-NH ₂	-NH-NH ₂ (Oxalat)
<i>syn</i> -Form	nm	252	253	252
	ϵ	9480	10 500	11 600
<i>anti</i> -Form	nm	249	249	247
	ϵ	6030	5690	6080

Experimenteller Teil

Allgemeines. Die Smp. wurden auf dem KOFLER-Block bestimmt und sind unkorrigiert. Die UV.-Spektren wurden erhalten durch Registrierung von $2 \cdot 10^{-4}M$ und $4 \cdot 10^{-5}M$ Lösungen in Alkohol auf einem PERKIN-ELMER-Gerät 137-UV; die Absorptionsmaxima wurden auf einem ZEISS-Gerät PMQ II ausgemessen. Die IR.-Spektren wurden auf einem PERKIN-ELMER-Gerät PE 21 (NaCl-Prisma) aufgenommen.

Abkürzungen: Ae = Äther; Alk = 95-proz. Äthanol; An = Aceton; Be = Benzol; Chf = Chloroform; Est = Essigsäure-äthylester; Me = Methanol; Hn = Hexan; W = Wasser; ML = Mutterlauge und Mutterlaugenrückstand; Dchr = Dünnschichtchromatographie und Dünnschichtchromatogramm.

Neutral waschen wie üblich bedeutet: Die Lösung der Substanz in Chf-Ae-(1:4) wurde im Scheidetrichter mit je $\frac{1}{8}$ des Volumens der Chf-Ae-Lösung gewaschen; 3mal mit 10-proz. KHCO₃-Lösung; 1mal mit W und 2mal mit Sole, über Na₂SO₄ getrocknet und eingedampft.

Die Substanzen in Tab.1 sind durch repräsentative Synthese-Beispiele vertreten; sie gelten für alle analogen Substanzen. – Bei Produkten mit einem Asymmetriezentrum handelt es sich durchwegs um Racemate.

(p-Chlorbenzamido-oxy)-essigsäure-äthylester: 24,1 g (0,14 Mol) p-Chlorbenzhydroxamsäure, Smp. 191–194° und 5,6 g (0,14 Mol) NaOH wurden in 250 ml W gelöst und nach Zusatz von 23,5 g

(0,14 Mol) Bromessigsäure-äthylester in 200 ml Alk bis zur homogenen Lösung 1,5 Std. unter Rückfluss gekocht (pH der Lösung nach beendeter Reaktion: 5). Nach dem Abdestillieren des Alk im Vakuum wurde die wässrige Lösung 2mal mit Chf-Ae-Gemisch ausgeschüttelt und wie üblich neutral gewaschen. Der neutrale Rückstand gab zunächst aus Chf-Ae 2,1 g Ausgangsmaterial. Der ML lieferte aus Est-Hn 22 g farblose Blättchen, Smp. 95–97°.

$C_{11}H_{12}ClNO_4$	Ber. C 51,3	H 4,7	N 5,4	O 24,8%
(257,7)	Gef. „ 51,5	„ 4,7	„ 5,6	„ 24,9%

(*p*-Chlorbenzamido-oxy)-acetamid: 3,5 g (*p*-Chlorbenzamido-oxy)-essigsäure-äthylester wurden in 40 ml Me gelöst, bei 0° mit Ammoniakgas gesättigt und 3 Tage bei – 5° reagieren gelassen. Nach dem Eindampfen im Vakuum aus An-Hn 2,1 g farblose Plättchen, Smp. 168–171°; umkrist. aus An, Smp. 174–177°.

$C_9H_9ClN_2O_3$	Ber. C 47,3	H 4,0	Cl 15,5	N 12,3	O 21,0%
(228,7)	Gef. „ 47,3	„ 4,0	„ 15,6	„ 12,5	„ 21,3%

(*p*-Chlorbenzamido-oxy)-essigsäurehydrazid: 40 g (0,15 Mol) (*p*-Chlorbenzamido-oxy)-essigsäure-äthylester, Smp. 95–97°, in 150 ml Me wurden mit 25 ml (0,5 Mol) Hydrazin versetzt und 96 Std. bei – 5° gehalten. Nach dem Eindampfen im Vakuum wurde in Chf-Ae aufgenommen und 2mal mit 10-proz. $KHCO_3$ und 2mal mit W gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, eingedampft: 5,3 g Rückstand; aus Me-Ae 4,5 g Hydrazid, Smp. 140–143°. Die vereinigten wässrigen Lösungen wurden durch Zusatz von konz. HCl auf pH 7–7,5 gestellt, wobei noch 19,8 g des Hydrazides ausfielen. Aus Me-Ae farblose Plättchen, Smp. 140–143°.

$C_9H_{10}ClN_3O_3$	Ber. C 44,4	H 4,1	Cl 14,6	N 17,3%
(243,7)	Gef. „ 44,3	„ 4,2	„ 14,6	„ 17,3%

(*p*-Chlorbenzamido-oxy)-essigsäure und [(*p*-Chlor- α -methoxy-benzylidenamino)-oxy]-essigsäuremethylester: 1,90 g (0,02 Mol) Monochloressigsäure in 1 ml W gelöst wurden mit 40-proz. NaOH neutralisiert und zu der mit NaOH neutralisierten Lösung von 3,0 g (0,018 Mol) *p*-Chlorbenzhydroxamsäure in 20 ml W gegeben. Nach einstündigem Kochen unter Rückfluss war die anfänglich stark alkalische Lösung neutral geworden. Beim Abkühlen fielen 464 mg unveränderte *p*-Chlorbenzhydroxamsäure aus. Durch Ansäuern der ML fiel der Benzhydroxamsäureester kristallisiert aus; aus Alk 2,10 g, Smp. 201–204°.

$C_9H_8ClNO_4$	Ber. C 47,1	H 3,5	Cl 15,4	N 6,1	O 27,9%
(229,6)	Gef. „ 47,3	„ 3,3	„ 15,3	„ 6,3	„ 27,9%

Eine Lösung von 100 mg dieser Säure vom Smp. 199–201° in Chf-Me-Gemisch wurde mit ätherischer Diazomethan-Lösung im Überschuss versetzt und nach 1 Std. Stehen im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde in Ae aufgenommen und wie üblich neutral gewaschen. Das neutrale Rohprodukt wurde im Kugelrohr destilliert und das Destillat aus Hn kristallisiert: kleine Platten, Smp. 43–44°.

$C_{11}H_{12}ClNO_4$	Ber. C 51,3	H 4,7	Cl 13,8	N 5,4	OCH ₃ 24,1%
(257,7)	Gef. „ 51,3	„ 4,7	„ 13,2	„ 5,5	„ 23,6%

[(*p*-Chlor- α -methoxy-benzylidenamino)-oxy]-essigsäurehydrazid: 209 mg des vorstehend beschriebenen Methylesters in 2 ml Me wurden mit 0,07 ml Hydrazinhydrat versetzt und 48 Std. bei – 5° gehalten. Die ausgefallenen Kristalle wurden abgenutscht, mit Me und Ae gewaschen: farblose Nadeln, Smp. 97–99°.

$C_{10}H_{12}ClN_3O_3$	Ber. C 46,6	H 4,7	Cl 13,8	N 16,3	OCH ₃ 12,0%
(257,7)	Gef. „ 46,5	„ 4,8	„ 13,6	„ 16,6	„ 12,0%

[(*p*-Chlor- α -methoxy-benzylidenamino)-oxy]-acetamid: 193 mg [(*p*-Chlor- α -methoxy-benzylidenamino)-oxy]-essigsäuremethylester wurden in 2 ml mit Ammoniakgas gesättigtem Methanol gelöst und 2 Tage bei – 5° gehalten. Nach dem Eindampfen im Vakuum aus Me-Ae farblose Klötze, Smp. 129–131°.

$C_{10}H_{11}ClN_2O_3$	Ber. C 49,5	H 4,6	Cl 14,6	N 11,5	O 19,8%
(242,7)	Gcf. „ 49,6	„ 4,5	„ 14,4	„ 11,4	„ 20,3%

Saure Hydrolyse von 2-[(α -Methoxy-*p*-chlorbenzylidenamino)-oxy]-propionsäurehydrazid (VI): 2,0 g VI wurden in 180 ml 0,1N HCl gelöst. Die anfänglich klare Lösung trübte sich innerhalb 30 Min. bei 20°. Nach 24 Std. waren reichlich Kristalle ausgefallen. Diese mit Kristallen durchsetzte

Lösung wurde 3mal mit je 100 ml Chf-Ae-(1:9) ausgeschüttelt und die Chf-Ae-Lösung 2mal mit je 20 ml W nachextrahiert, über Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft; Rückstand 1,108 g. – Die ausgeschüttelte wässrige Lösung und die Waschwasser wurden durch Zusatz von Ammoniaklösung alkalisch gestellt und im Vakuum eingedampft; aus dem Rückstand wurden die in abs. Alk unlöslichen Anteile abgetrennt. Der lösliche Teil wurde in 40 ml Me-An-(1:1) 2 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach dem Eindampfen wurde der kristalline Rückstand im Molekularkolben bei 0,1 Torr destilliert. Das bei 100° Badtemperatur erhaltene Destillat lieferte aus An-Ae XI in farblosen Nadeln, Smp. 101–103° (identisch mit dem aus VIII erhaltenen XI, vgl. unten).

$\text{C}_9\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2$ (199,2) Ber. C 54,3 H 8,6 N 21,1% Gef. C 54,0 H 8,6 N 21,2%

1,108 g Chf-Ae-lösliche Anteile zeigten im Gas-Chromatogramm zwei Pike. Aus Ae-Hn kristallisierten zunächst 61 mg farblose Spiesse, Smp. 182–186°; die ML gab aus Ae-Hn noch 12 mg Kristalle, Smp. 182–186°⁵⁾.

$\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{ClN}_3\text{O}_2$ Ber. C 50,1 H 4,2 Cl 14,8 N 17,5%
(239,7) Gef. „ 50,3 „ 4,3 „ 14,8 „ 17,2%

Die ML lieferte aus Hn bei –5° p-Chlorbenzoesäure-methylester (VII), Smp. 39–40°.

$\text{C}_8\text{H}_7\text{ClO}_2$ (170,6) Ber. C 56,3 H 4,1 Cl 20,8% Gef. C 56,3 H 4,2 Cl 20,5%

α -Aminoxy-propionsäurehydrazid (VIII): 8,2 g (0,05 Mol) N-Hydroxyphthalimid wurden in 100 ml abs. Alk mit 6,3 g (0,075 Mol) NaHCO_3 15 Min. unter Rückfluss gekocht. In die abgekühlte, dunkel gefärbte Lösung wurden 13,5 g (0,075 Mol) α -Brompropionsäure-äthylester gegeben und 9 Std. unter Rückfluss gekocht. Vom ausgeschiedenen NaBr wurde abgenutscht und das Filtrat im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde in 100 ml Ae aufgenommen, 4mal mit 1N NaOH, 1mal mit W und 1mal mit Sole gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand, 5,5 g, gab bei der Destillation im CLAISEN-Kolben 3,4 g, Sdp. 158–163°/0,1 Torr; aus Ae-Hn IX in farblosen Klötzen Smp. 70–73°.

$\text{C}_5\text{H}_{11}\text{NO}_3$ (133,2) Ber. C 45,1 H 8,3 N 10,5% Gef. C 45,3 H 8,4 N 10,5%

3,46 g IX wurden in 80 ml abs. Alk gelöst, mit 0,66 g Hydrazinhydrat versetzt und 5 Min. unter Rückfluss gekocht. Nach Zusatz von 1,25 ml konz. HCl wurde das Sieden während 5 Min. fortgesetzt. Es bildete sich dabei ein feiner Niederschlag, der durch Zusatz von 18 ml W vervollständigt wurde. Das ausgefallene Produkt wurde abfiltriert (0,7 g; nicht untersucht) und das Filtrat im Vakuum auf ca. 5 ml konzentriert. Die Lösung wurde mit 20 ml W verdünnt, mit Ammoniak alkalisch gestellt und 2mal mit Chf-Ae ausgeschüttelt. Nach dem Neutralwaschen mit W wurde über Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft. Der Rückstand, 1,9 g, wurde im CLAISEN-Kolben destilliert: 0,84 g X, Sdp. 73°/11 Torr; $n_D^{23} = 1,42514$.

$\text{C}_5\text{H}_{11}\text{NO}_3$ (133,2) Ber. C 45,1 H 8,3 N 10,5% Gef. C 45,3 H 8,4 N 10,5%

0,7 g α -Aminoxy-propionsäure-äthylester (X) wurde in 5 ml abs. Alk. gelöst, mit 0,4 ml Hydrazinhydrat versetzt und 2 Tage bei 20° stehengelassen. Die Lösung wurde eingedampft und der Rückstand im Molekularkolben destilliert. Die zwischen 110 und 135° Badtemp. (0,1 Torr) erhaltenen Destillate gaben aus Me-Ae farblose verfilzte Nadeln von VIII, Smp. 77–79°.

$\text{C}_3\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_2$ (119,1) Ber. C 30,2 H 7,6 N 35,3% Gef. C 30,1 H 7,5 N 35,4%

96 mg VIII wurden in 6 ml Aceton 2 Std. unter Rückfluss gekocht und hierauf im Vakuum eingedampft. Aus An-Ae 107 mg XI, Smp. 101–103°.

$\text{C}_9\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2$ (199,2) Ber. C 54,3 H 8,6 N 21,1% Gef. C 54,4 H 8,5 N 21,1%

anti-2-[(α -Methoxybenzylidenamino)-oxy]-propionsäure-äthylester (XVIII): 0,61 g Natrium (26,5 mA) wurde in 9,1 ml abs. Alk gelöst und mit 3,9 g (25,6 mMol) anti-Benzhydroximsäure-3-methylester (XIII), Smp. 52–53°, in 26 ml abs. Alk und 5,2 g (28,6 mMol) α -Brompropionsäure-äthylester in 40 ml abs. Alk versetzt. Nach 16 Std. Kochen unter Rückfluss wurde im Vakuum eingedampft und der Rückstand durch Ausschütteln in Ae- und W-lösliche Anteile zerlegt. Der Rückstand der Ae-Lösung, 6,02 g, wurde im CLAISEN-Kolben destilliert. Nach Abtrennung eines Vor-

⁵⁾ Die Konstitution dieses Produktes wurde nicht aufgeklärt.

laues bis 100°/0,1 Torr, ging die Hauptmenge (4,6 g) zwischen 98° und 103°/0,1 Torr (Badtemp. 120–125°) über. Zur Analyse wurde eine Probe redestilliert; $n_D^{25} = 1,5039$.

$C_{13}H_{17}NO_4$ Ber. C 62,1 H 6,8 N 5,6 O 25,5%
(251,3) Gef. „ 62,7 „ 6,9 „ 6,1 „ 25,6%

syn-Derivat XIV: Auf gleichem Wege wie oben beschrieben aus *syn*-Benzhydroximsäure-3-methylester (XII) hergestellt; Sdp. 114–116°/0,1 Torr (Badtemp. 136–164°); $n_D^{23} = 1,5148$.

$C_{13}H_{17}NO_4$ Ber. C 62,1 H 6,8 N 5,6 O 25,5%
(251,3) Gef. „ 62,0 „ 6,7 „ 6,1 „ 25,1%

anti-2-[(α -Methoxybenzylidenamino)-oxy]-propionsäurehydrazid (XX): 2,7 g *anti*-2-[(α -Methoxybenzylidenamino)-oxy]-propionsäure-äthylester (XVIII) (10,4 mMol) in 27 ml abs. Alk gelöst wurden mit 4,1 ml Hydrazinhydrat (130 mMol) 3 Tage bei 20° im Dunkeln stehengelassen. Hierauf destillierte man das Lösungsmittel ab und nahm den Rückstand in 150 ml Ae auf. Die Ac-Lösung wurde 10mal mit je 15 ml W gewaschen und die Waschwasser 2mal mit je 100 ml Ae nachextrahiert. Die über Na_2SO_4 getrockneten Ae-Lösungen gaben 2,3 g Rückstand.

Oxalat von XX: 1,20 g mit 660 mg Oxalsäure umgesetzt; aus Me-Ac 1,40 g feine Nadeln, Smp. 110–112°. Zur Analyse wurde 48 Std. bei 20° über $CaCl_2$ getrocknet.

$C_{13}H_{17}N_3O_7, H_2O$ (345,3) Ber. C 45,2 H 5,6 N 12,2% Gef. C 45,0 H 5,7 N 12,2%

anti-2-[(α -Methoxybenzylidenamino)-oxy]-propionsäure-isopropylidenhydrazid (XXI): Eine Probe des öligen Hydrazides XX wurde mit Aceton 1 Std. unter Rückfluss gekocht. Hierauf dampfte man das Lösungsmittel im Vakuum ab und kristallisierte den Rückstand aus Ae-Hn: zu Drusen angeordnete farblose Nadeln, Smp. 109–110°.

$C_{14}H_{19}N_3O_3$ (277,3) Ber. C 60,6 H 6,9 N 15,2% Gef. C 60,6 H 7,0 N 15,1%

syn-2-[(α -Methoxybenzylidenamino)-oxy]-propionsäurehydrazid (XVI): Aus XIV analog der *anti*-Verbindung XX hergestellt.

Oxalat von XVI: Aus Me-Ac farblose dünne Nadeln, Smp. 138–139°.

$C_{13}H_{17}N_3O_7$ (327,3) Ber. C 47,7 H 5,2 N 12,8% Gef. C 47,9 H 5,6 N 13,0%

syn-2-[(α -Methoxybenzylidenamino)-oxy]-propionsäure-isopropylidenhydrazid (XVII): Eine Probe des öligen Hydrazides XVI wurde mit Aceton 45 Min. unter Rückfluss gekocht. Der Rückstand der im Vakuum eingedampften Lösung wurde aus Ae-Hn kristallisiert: farblose Prismen, Smp. 118–120°.

$C_{14}H_{19}N_3O_3$ (277,3) Ber. C 60,6 H 6,9 N 15,2% Gef. C 60,9 H 7,1 N 15,2%

anti-2-[(α -Methoxybenzylidenamino)-oxy]-propionamid (XIX): Eine Lösung von 3,3 g *anti*-2-[(α -Methoxybenzylidenamino)-oxy]-propionsäure-äthylester (XVIII) in 20 ml Me wurde mit 90 ml einer 10-proz. Lösung von NH_3 in Me versetzt und 4 Tage bei 20° gehalten. Der Rückstand der im Vakuum eingedampften Lösung wurde an 90 g basischem Al_2O_3 chromatographiert. Die mit Be sowie Be-Ac-(3:1) abgelösten Fraktionen, 2,438 g, gaben aus Ae-Hn insgesamt 1,62 g farblose Nadeln, Smp. 68–69°.

$C_{11}H_{14}N_2O_3$ (222,3) Ber. C 59,5 H 6,3 N 12,7% Gef. C 59,6 H 6,6 N 12,7%

syn-Derivat XV: Analog vorstehendem Beispiel aus *syn*-2-[(α -Methoxybenzylidenamino)-oxy]-propionsäure-äthylester (XIV) hergestellt. 0,8 g des rohen Aminolyse-Produktes wurden an 30 g bas. Al_2O_3 chromatographisch gereinigt; aus den mit Ae eluierbaren Fraktionen wurde aus Ae-Hn das Amid XV in farblosen Plättchen, Smp. 60°/68–70°, erhalten.

$C_{11}H_{14}N_2O_3$ (222,3) Ber. C 59,5 H 6,3 N 12,7% Gef. C 59,5 H 6,5 N 12,6%

Die Analysen wurden im mikroanalytischen Laboratorium des Institutes (Leitung: Herr A. EGLI) ausgeführt.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] M. E. WALDSTEIN, Liebigs Ann. Chem. 181, 384 (1876); O. GÜRKE, *ibid.* 205, 273 (1880); O. L. BRADY & F. H. PEAKIN, J. chem. Soc. 1930, 226.
- [2] W. LOSSEN, Liebigs Ann. Chem. 287, 169 (1894).
- [3] A. F. MCKAY, D. L. GARMAISE, G. Y. PARIS & S. GELBLUM, Canad. J. Chemistry 38, 343 (1960).
- [4] B. J. R. NICOLAUS, L. MARIANI & E. TESTA, Ann. Chimica 53, 281 (1963).
- [5] O. EXNER, V. JEHLÍČKA & A. REISER, Coll. Czechoslov. chem. Commun. 24, 3207 (1959).
- [6] A. WERNER & J. SUBAK, Ber. deutsch. chem. Ges. 29, 1153 (1896).