

Horst Gnichtel

Chemie der Amino-oxime, IV¹⁾

Die Umsetzung von *syn*- α -Amino-ketoximen mit Aldehyden

Aus dem Institut für Organische Chemie der Freien Universität Berlin

(Eingegangen am 6. Juli 1970)

syn- ω -Amino-acetophenonoxime bilden mit Acetaldehyd 5.6-Dihydro-4*H*-1.2.5-oxadiazine. Die Struktur wurde durch spektroskopische Untersuchungen bestimmt. Mit Benzaldehyd entstehen die Azomethine, die sich zu *syn*- ω -Benzylimino-acetophenonoximen isomerisieren.

The Chemistry of Amino Oximes, IV¹⁾

The Reaction of *syn*- α -Aminoketoximes with Aldehydes

syn- ω -Aminoacetophenonoximes react with acetaldehyde to form 5.6-dihydro-4*H*-1.2.5-oxadiazines, the structure of which was determined by spectroscopic methods. With benzaldehyde azomethines are formed, which isomerise to *syn*- ω -(benzylimino)acetophenonoximes.

Für die Reaktion zwischen Aldehyden und α -Amino-oximen ist die Konfiguration der Oximgruppe von entscheidender Bedeutung. In der vorhergehenden Arbeit¹⁾ wurde über die Bildung von Imidazolin-*N*-oxiden aus *anti*- α -Amino-oximen mit primären Aminogruppen berichtet. Während bei den *anti*-Isomeren der Oxim-Stickstoff an der Umsetzung beteiligt ist, reagiert bei der *syn*-Form, bei der das Oxim-Hydroxyl der Aminogruppe zugewandt ist, der Aldehyd mit der Amino- und der Oxim-Hydroxylgruppe unter Bildung eines Oxadiazins, wie an *N*-substituierten Verbindungen gezeigt wurde^{2,3)}.

Bei der Umsetzung von Aldehyden und Amino-oximen mit primären Aminogruppen steht ein Cyclisierung mit einer Azomethinbildung in Konkurrenz. Die hier benutzten *syn*- α -Amino-acetophenonoxime **1a–c** sind durch ihre UV-Absorption (Tab. 2) eindeutig als *syn*-Verbindungen ausgewiesen^{4,5)}.

Mit Acetaldehyd reagieren **1a–c** bei Raumtemperatur exotherm. Die entstehenden Verbindungen haben die Zusammensetzung, die einem Kondensationsprodukt aus den Komponenten entspricht.

Neben der Struktur **2** wäre die Bildung eines Azomethins (Typ **4**) oder eines Imidazolin-*N*-oxids (Typ **3**) denkbar; das letztere könnte durch Konfigurationsänderung während der Reaktion entstehen.

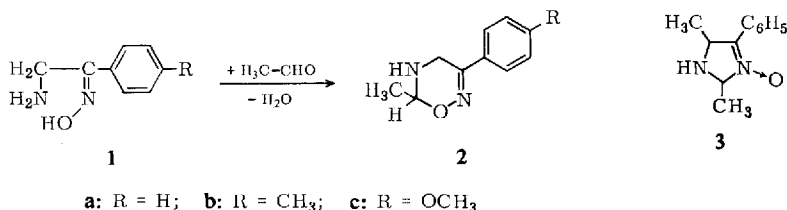
¹⁾ III. Mittel.: H. Gnichtel, Chem. Ber. **103**, 2411 (1970).

²⁾ M. Busch und F. Strätz, J. prakt. Chem. **150**, 1 (1937).

³⁾ L. B. Volodarskii, A. H. Lysak und W. A. Koptjug, Khim. Geterotsicl. Soedin. **5**, 766 (1966), C. A. **66**, 115644 t (1967).

⁴⁾ H. P. Fischer und C. A. Grob, Helv. chim. Acta **45**, 2530 (1962).

⁵⁾ H. Gnichtel, Chem. Ber. **98**, 567 (1965).



Die den 1,2,5-Oxadiazinen isomeren Imidazolin-*N*-oxide, die in 2- und 5-Stellung Wasserstoffatome tragen, werden durch Acetanhydrid in die entsprechenden Imidazole übergeführt¹⁾. Die Verbindungen **2a–c** lassen sich dagegen acylieren. Hierdurch unterscheiden sie sich auch von den von *Busch*²⁾ beschriebenen *N*-Phenyl-oxadiazinen, die bei der *Schotten-Baumann*-Reaktion acylierte Amino-oxime liefern.

Auch die IR-Spektren sprechen für Struktur **2** (Tab. 1). Es ist keine Nitron-Absorption, wie sie bei den Imidazolin-*N*-oxiden auftritt, und auch keine Valenz- und Deformationsschwingung einer Oxim-Hydroxylgruppe zu beobachten.

Tab. 1. IR-Banden in KBr (cm⁻¹)

	NH	C=N	C—O	N—O
2a	3280	1598	1068 1175	911 935
2b	3270	1616	1076 1171	911 939
2c	3315	1614	1061 1178	903 931

Die UV-Spektren von **2a–c** (Tab. 2) unterscheiden sich kaum von denen der Ausgangs-Oxime **1a–c**. Da letztere *anti*-phenyl-konfiguriert sind, muß auch in **2a–c** die gleiche Anordnung des Chromophors vorliegen.

Tab. 2. UV-Absorptionen in Äthanol

	λ_{\max} (nm)	log ϵ		λ_{\max} (nm)	log ϵ
2a	245.5	4.02	1a	245.5	4.08
2b	250.5	4.08	1b	252.0	4.07
2c	264.0	4.14	1c	264.0	4.12

Entsprechende Beobachtungen machten *Volodarskii* und Mitarbb.³⁾ an *N*-Hydroxy-1,2,5-oxadiazinen. Ein zu **2** isomeres Imidazolin-*N*-oxid ist hiermit ausgeschlossen, da **3** bei 306 nm absorbiert¹⁾.

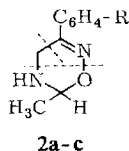
Die NMR-Spektren weisen die Signale für eine H₃C—CH-Gruppe in einem Bereich auf, der die Existenz einer Azomethinstruktur ausschließt (Tab. 3).

Die Struktur **2** ist auf Grund dieser Befunde sichergestellt. Bei der Umsetzung von Acetaldehyd mit *syn-α*-Amino-oximen tritt also ebenso wie bei den *anti*-Isomeren keine Konfigurationsänderung der Oximgruppe ein.

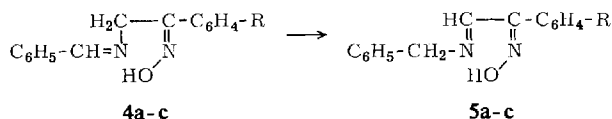
Tab. 3. NMR-Signale in CD₃OD, τ (ppm) (mit TMS als innerem Standard)

	CH ₂ (s)	CH (qu)	<i>J</i>	CH ₃ (d)	<i>J</i>
2a	5.21	5.37	6 Hz	8.61	6 Hz
2b	5.28	5.37	6 Hz	8.61	6 Hz
2c	5.31	5.40	6 Hz	8.61	6 Hz

Die massenspektrometrische Untersuchung der Oxadiazine **2a–c** ergab in allen drei Fällen einen starken Molekülpeak. Den Basispeak stellt das jeweilige Benzonitril. Ein weiterer charakteristischer Peak ist $m/e = 57$. Hierdurch unterscheiden sich die Oxadiazine von den isomeren Imidazolin-*N*-oxiden.



Die Reaktion von Benzaldehyd mit den drei *syn*- α -Amino-oximen **1a–c** führt nur zur Kondensation mit der Aminogruppe, wie dies auch mit *anti*-3-Amino-butanon-(2)-oxim und Benzaldehyd der Fall ist¹⁾. Ein Ringschluß ließ sich hier nicht erreichen. Ähnliche Beobachtungen machten Volodarskii und Mitarbb.³⁾ bei Hydroxylaminoximen.



Die IR-Spektren der Verbindungen, die bei dieser Reaktion entstehen (**5a–c**), deuten auf das Vorhandensein einer Oximgruppe hin (Tab. 4), denn es tritt die Valenz- und Deformationsschwingung der Hydroxylgruppe auf⁶⁾. Auch die Massenspektren, die einen Peak für $M - 17$ von 16–18% aufweisen, sprechen für eine Oximgruppe.

Tab. 4. IR-Absorptionen in KBr (cm⁻¹)

	OH	C=N	OH	N–O
5a	3460	1640	1300	923
5b	3460	1645	1300	920
5c	3460	1610	1304	926

Die NMR-Spektren sind im Einklang mit der Benzylimino-Form **5** (Tab. 5). Azomethine **4** können nicht vorliegen, denn das Singulett für 2 H um τ 6 muß einer Benzylgruppierung zugeschrieben werden, wie der Vergleich mit entsprechenden Ver-

⁶⁾ A. Palm und H. Werbin, Canad. J. Chem. **31**, 1004 (1953).

bindungen zeigt^{7a)}. Würde dieses Singulett für 1 H einer Benzyliden-Gruppe entstammen, so sollte es bei τ 1.85 auftreten¹⁾. Das Signal ist aber mit dem einer Methin-Gruppe bei Hydrazonen aliphatischer Aldehyde vergleichbar^{7b)}.

Tab. 5. NMR-Signale in CDCl_3 (TMS als innerer Standard), τ (ppm)

	$\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}_2-$ (s, 2 H)	$-\text{CH}-$ (s, 1 H)
5a	5.99	4.37
5b	6.03	4.41
5c	6.02	4.37

Einen weiteren Beweis für die Struktur **5** liefern die Massenspektren. Als Basispeak tritt bei allen drei Verbindungen $m/e = 118$ auf, der der Gruppe $\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}_2-\text{N}=\text{CH}^+$ zugeordnet werden kann, und außerdem der Peak für C_7H_7^+ , der einer Benzylgruppe entspricht.

Die UV-Absorptionen deuten auf eine Oximgruppe mit *anti*-Phenyl-Konfiguration hin^{4,5)} (Tab. 6).

Tab. 6. UV-Absorptionen in Äthanol

	λ_{max} (nm)	$\log \epsilon$
5a	248.0	4.35
5b	250.5	4.36
5c	266.0	4.33

Der Entstehung der Verbindungen **5a–c** geht zweifelsohne eine Azomethinbildung (**4a–c**) voraus. Eine Prototropie innerhalb derartiger Triaden ($\text{HC}-\text{N}=\text{CH}$) ist bei Azomethinen mehrfach beobachtet worden^{8–10)}. Bemerkenswert ist die unterschiedliche Isomerisierung der Azomethine aus *syn*- und *anti*- α -Amino-oximen. Letztere unterliegen einer Enamin-Isomerisierung¹⁾.

Beschreibung der Versuche

Die Schmp. sind im Kofler-Schmelzpunkt-Mikroskop bestimmt. Für die Aufnahme der NMR-Spektren wurde der NMR-Spektrometer Varian 60 A (mit TMS als innerem Standard), für die Massenspektren der Varian M 66-Massenspektrometer benutzt.

syn- ω -Amino-*p*-methyl-acetophenonoxim (**1b**): 3.10 g Aminomethyl-*p*-tolyl-*keton*-hydrochlorid¹¹⁾ und 1.5 g Hydroxylammoniumchlorid werden in 8 ccm Wasser bei 50–60° gelöst und langsam unter Rühren mit 7.5 ccm 33proz. Kalilauge versetzt. Das ausgefallene Produkt wird sofort abgesaugt und mit Eiswasser gewaschen. Aus der Mutterlauge wird durch Einleiten

7) H. Suhr, Anwendung der Kernmagnetischen Resonanz in der Organischen Chemie, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York 1965; 7a) S. 99; 7b) S. 131.

8) C. K. Ingold, E. de Salas und C. L. Wilson, J. chem. Soc. [London] 1936, 1328.

9) S. K. Hsü, C. K. Ingold und C. L. Wilson, J. chem. Soc. [London] 1935, 1778.

10) R. Perez Ossorio und E. D. Hughes, J. chem. Soc. [London] 1952, 426.

11) Ng. Ph. Buu-Hoï, Ng. D. Xuong und Ng. H. Khoï, J. chem. Soc. [London] 1951, 256.

von CO₂ weitere Substanz gewonnen. Ausb. 1.20 g (43%). Blättchen aus Äthanol vom Schmp. 135–136°.

C₉H₁₂N₂O (164.2) Ber. C 65.84 H 7.32 N 17.09

Gef. C 66.00 H 7.17 N 17.13 Mol.-Gew. 164 (massenspektrometr.)

UV (Äthanol): λ_{\max} = 252.0 nm (log ϵ = 4.07).

IR (KBr): 3565 (m), 3305 (m), 1582 (s), 1303 (s), 1052 (m), 948 (ss), 824/cm (ss).

NMR (Aceton-d₆): τ 2.63 (qu, 4 H), 6.22 (s, 2 H), 7.27 (s, br., 3 H), 7.66 (s, 3 H).

*syn- ω -Amino-*p*-methoxy-acetophenonoxim* (**1c**): Analog aus *ω*-Amino-*p*-methoxy-acetophenon-hydrochlorid¹²⁾. Ausb. 1.70 g (62%). Blättchen vom Schmp. 154–155° aus Äthanol.

C₉H₁₂N₂O₂ (180.2) Ber. C 60.00 H 6.66 N 15.55

Gef. C 59.93 H 6.86 N 15.15 Mol.-Gew. 180 (massenspektrometr.)

UV (Äthanol): λ_{\max} = 264.0 nm (log ϵ = 4.12).

IR (KBr): 3362 (m), 3300 (m), 1608 (s), 1575 (m), 1515 (s), 1302 (s), 1252 (s), 1184 (s), 948 (s), 853/cm (s).

NMR (Aceton-d₆): τ 2.72 (qu, 4 H), 6.18 (s, 3 H), 6.21 (s, 2 H), 7.29 (s, 3 H).

6-Methyl-3-phenyl-5,6-dihydro-4H-1,2,5-oxadiazin (**2a**): Zu 3.0 g *syn-ω*-Amino-acetophenonoxim¹³⁾ (**1a**) in 20 ccm Äthanol fügt man 2 ccm Acetaldehyd, rührt 1 Stde. und erhitzt anschließend 10 Min. auf dem Wasserbad. Die filtrierte Lösung wird i. Vak. konzentriert. Aus Äthanol oder Benzol/Benzin (80°) wird umkristallisiert. Ausb. 1.80 g (50%); Blättchen aus Benzol/Benzin vom Schmp. 118–120°.

C₁₀H₁₂N₂O (176.2) Ber. C 68.16 H 5.72 N 15.90

Gef. C 68.33 H 5.82 N 16.27 Mol.-Gew. 176 (massenspektrometr.)

UV (Äthanol): λ_{\max} = 245.5 nm (log ϵ = 4.02).

IR (KBr): 3280 (s), 1598 (w), 1497 (s), 1444 (s), 1175 (ss), 1068 (ss), 935 (ss), 911 (ss), 820 (s), 765 (ss), 700/cm (ss).

NMR (CD₃OD): τ 8.61 (d, 3 H) mit J = 6 Hz, 5.37 (qu, 1 H) mit J = 6 Hz, 5.21 (s, 2 H), 3.52 (m, 5 H).

3,5-Dinitro-benzoyl-Derivat: 440 mg **2a** und 700 mg *3,5-Dinitro-benzoylchlorid* löst man in 4 ccm Dioxan und fügt tropfenweise 2*n* NaOH hinzu. Nach Zugabe von Wasser wird aus Äthanol umkristallisiert. Schwach bräunliche Kristalle vom Schmp. 188–189°.

C₁₇H₁₄N₄O₆ (370.3) Ber. C 55.14 H 3.81 N 15.13 Gef. C 55.37 H 3.48 N 14.84

IR (KBr): 3085 (m), 1600 (ss), 1350 (ss), 1072 (s), 920 (s), 763 (s), 714/cm (s).

syn-ω-[3,5-Dinitro-benzoylamino]-acetophenonoxim: Zu 1.0 g **1a** in 4 ccm Pyridin gibt man 1.60 g *3,5-Dinitro-benzoylchlorid*. Nach 3 Stdn. verdünnt man mit Wasser und extrahiert die Kristalle mit Äthanol aus der Hülse. Schmp. 177–178°.

C₁₅H₁₂N₄O₆ (344.3) Ber. C 52.32 H 3.52 N 16.27 Gef. C 52.20 H 3.50 N 16.15

IR (KBr): 3070 (w), 1625 (ss), 1540 (ss), 1350 (ss), 1307 (s), 1083 (m), 990 (m), 923 (s), 770 (s), 732, 725/cm (s).

*6-Methyl-3-[*p*-tolyl]-5,6-dihydro-4H-1,2,5-oxadiazin* (**2b**): Analog **2a** aus 3.3 g **1b** in 40 ccm Methanol. Ausb. 2.20 g (58%); Schmp. 156–158° aus Äthanol.

C₁₁H₁₄N₂O (190.2) Ber. C 69.46 H 7.41 N 14.73

Gef. C 69.49 H 7.13 N 14.43 Mol.-Gew. 190 (massenspektrometr.)

UV (Äthanol): λ_{\max} = 250.5 nm (log ϵ = 4.08).

¹²⁾ G. Mannich und F. L. Hahn, Ber. dtsch. chem. Ges. **44**, 1547 (1911).

¹³⁾ S. Gabriel und G. Eschenbach, Ber. dtsch. chem. Ges. **30**, 1127 (1897).

IR (KBr): 3270 (ss), 1616 (m), 1512 (m), 1331 (s), 1171 (ss), 1076 (ss), 939 (s), 911 (ss), 831/cm (ss).

NMR (CD₃OD): τ 8.61 (d, 3 H) mit $J = 6$ Hz, 7.64 (s, 3 H), 5.37 (qu, 1 H) mit $J = 6$ Hz, 5.28 (s, 2 H), 2.66 (qu, 4 H).

6-Methyl-3-[p-methoxy-phenyl]-5,6-dihydro-4H-1,2,5-oxadiazin (2c): Analog mit 3.6 g **1c** in 60 ccm Methanol. Ausb. 3.50 g (82%); Schmp. 130–132° aus Äthanol.

C₁₁H₁₄N₂O₂ (206.2) Ber. C 64.07 H 6.84 N 13.59 OCH₃ 15.05
Gef. C 63.94 H 6.81 N 13.54 OCH₃ 15.20
Mol.-Gew. 206 (massenspektrometr.)

UV (Äthanol): $\lambda_{\max} = 264.0$ nm (log $\epsilon = 4.14$).

IR (KBr): 3315 (s), 1614 (ss), 1519 (ss), 1259 (ss), 1178 (ss), 1061 (s), 1037 (s), 931 (s), 903 (s), 836/cm (ss).

NMR (CD₃OD): τ 8.61 (d, 3 H) mit $J = 6$ Hz, 6.18 (s, 3 H), 5.31 (s, 2 H), 5.40 (qu, 1 H) mit $J = 6$ Hz, 2.76 (qu, 4 H).

3,5-Dinitro-benzoyl-Derivat: Gelbe Kristalle aus Äthanol vom Schmp. 175–177°.

C₁₈H₁₆N₄O₇ (400.3) Ber. C 54.01 H 4.03 N 14.00 Gef. C 54.00 H 4.05 N 13.96

IR (KBr): 1662 (ss), 1545 (ss), 1343 (ss), 1253 (s), 1182 (s), 1068 (s), 922 (s), 722/cm (s).

syn- ω -Benzylimino-acetophenonoxim (5a): 3.0 g **1a** erhitzt man 1 Stde. in 50 ccm Äthanol mit 2 ccm Benzaldehyd. Nach Abkühlung kristallisieren 4.2 g aus. Aus Äthanol kommen 3.0 g (63%) farblose Nadeln vom Schmp. 145–147°.

C₁₅H₁₄N₂O (238.3) Ber. C 75.60 H 5.92 N 11.75
Gef. C 75.75 H 5.76 N 11.73 Mol.-Gew. 238 (massenspektrometr.)

UV (Äthanol): $\lambda_{\max} = 248.0$ nm (log $\epsilon = 4.35$).

IR (KBr): 3460 (ss), 3030 (m), 2860 (m), 1640 (ss), 1300 (m), 1011 (s), 968 (s), 923 (ss), 750 (ss), 698/cm (ss).

NMR (CDCl₃): τ 2.53 (m, 10 H), 4.37 (s, 1 H), 5.99 (s, 2 H).

*syn- ω -Benzylimino-*p*-methyl-acetophenonoxim (5b)*: Analog aus 3.3 g **1b**. Ausb. 2.43 g (48%); aus Äthanol Nadeln vom Schmp. 143–145°.

C₁₆H₁₆N₂O (252.3) Ber. C 76.16 H 6.39 N 11.10
Gef. C 75.92 H 6.24 N 11.11 Mol.-Gew. 252 (massenspektrometr.)

UV (Äthanol): $\lambda_{\max} = 250.5$ nm (log $\epsilon = 4.36$).

IR (KBr): 3460 (ss), 3020 (m), 2860 (m), 1645 (ss), 1300 (m), 1011 (ss), 970 (s), 920 (s), 818 (ss), 750 (ss), 691/cm (ss).

NMR (CDCl₃): τ 2.60 (m, 9 H), 4.41 (s, 1 H), 6.03 (s, 2 H), 7.63 (s, 3 H).

*syn- ω -Benzylimino-*p*-methoxy-acetophenonoxim (5c)*: Analog aus 3.6 g **1c**. Ausb. 4.01 g (75%); aus Äthanol Blättchen vom Schmp. 136–137°.

C₁₆H₁₆N₂O₂ (268.3) Ber. C 71.62 H 6.01 N 10.44
Gef. C 71.83 H 5.76 N 10.61 Mol.-Gew. 268 (massenspektrometr.)

UV (Äthanol): $\lambda_{\max} = 266.0$ nm (log $\epsilon = 4.33$).

IR (KBr): 3460 (ss), 3295 (ss), 2837 (m), 1610 (ss), 1512 (ss), 1304 (s), 1249 (ss), 1035 (s), 926 (s), 876 (s), 828 (ss), 750 (w), 694/cm (ss).

NMR (CDCl₃): τ 2.52 (m, 5 H), 2.71 (qu, 4 H), 4.37 (s, 1 H), 6.02 (s, 2 H), 6.15 (s, 3 H).

[232/70]