

*Horst Gnichtel*

Chemie der Amino-oxime, IV<sup>1)</sup>

## Die Umsetzung von *syn*- $\alpha$ -Amino-ketoximen mit Aldehyden

Aus dem Institut für Organische Chemie der Freien Universität Berlin

(Eingegangen am 6. Juli 1970)

*syn*- $\omega$ -Amino-acetophenonoxime bilden mit Acetaldehyd 5,6-Dihydro-4H-1,2,5-oxadiazine. Die Struktur wurde durch spektroskopische Untersuchungen bestimmt. Mit Benzaldehyd entstehen die Azomethine, die sich zu *syn*- $\omega$ -Benzylimino-acetophenonoximen isomerisieren.

### The Chemistry of Amino Oximes, IV<sup>1)</sup>

#### The Reaction of *syn*- $\alpha$ -Aminoketoximes with Aldehydes

*syn*- $\omega$ -Aminoacetophenonoximes react with acetaldehyde to form 5,6-dihydro-4H-1,2,5-oxadiazines, the structure of which was determined by spectroscopic methods. With benzaldehyde azomethines are formed, which isomerise to *syn*- $\omega$ -(benzylimino)acetophenonoximes.

Für die Reaktion zwischen Aldehyden und  $\alpha$ -Amino-oximen ist die Konfiguration der Oximgruppe von entscheidender Bedeutung. In der vorhergehenden Arbeit<sup>1)</sup> wurde über die Bildung von Imidazolin-N-oxiden aus *anti*- $\alpha$ -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<sup>2,3)</sup>.

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

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 Konformationsänderung während der Reaktion entstehen.

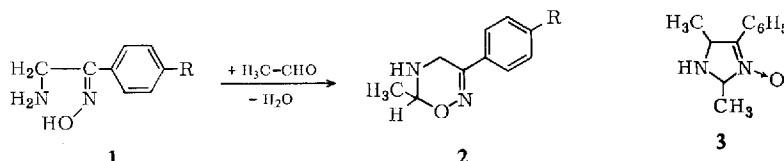
<sup>1)</sup> III. Mitteil.: *H. Gnichtel*, Chem. Ber. **103**, 2411 (1970).

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

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

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

<sup>5)</sup> *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 übergeführt<sup>1)</sup>. Die Verbindungen **2a**–**c** lassen sich dagegen acylieren. Hierdurch unterscheiden sie sich auch von den von Busch<sup>2)</sup> 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<sup>-1</sup>)

	NH	C=N	C—O	N—O
<b>2a</b>	3280	1598	1068	911
			1175	935
<b>2b</b>	3270	1616	1076	911
			1171	939
<b>2c</b>	3315	1614	1061	903
			1178	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 <sub>max</sub> (nm)	log ε		λ <sub>max</sub> (nm)	log ε
<b>2a</b>	245.5	4.02	<b>1a</b>	245.5	4.08
<b>2b</b>	250.5	4.08	<b>1b</b>	252.0	4.07
<b>2c</b>	264.0	4.14	<b>1c</b>	264.0	4.12

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

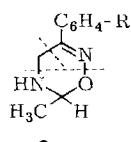
Die NMR-Spektren weisen die Signale für eine H<sub>3</sub>C–CH-Gruppe in einem Bereich auf, der die Existenz einer Azomethinstruktur ausschließt (Tab. 3).

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

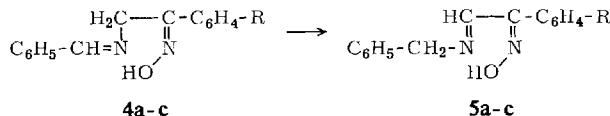
Tab. 3. NMR-Signale in CD<sub>3</sub>OD,  $\tau$  (ppm) (mit TMS als innerem Standard)

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

**2a–c**

Die Reaktion von Benzaldehyd mit den drei *syn*- $\alpha$ -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 ist<sup>1)</sup>. Ein Ringschluß ließ sich hier nicht erreichen. Ähnliche Beobachtungen machten Volodarskii und Mitarb.<sup>3)</sup> bei Hydroxylamino-oximen.



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 auf<sup>6)</sup>. Auch die Massenspektren, die einen Peak für M – 17 von 16–18 % aufweisen, sprechen für eine Oximgruppe.

Tab. 4. IR-Absorptionen in KBr (cm<sup>-1</sup>)

	OH	C≡N	OH	N—O
<b>5a</b>	3460	1640	1300	923
<b>5b</b>	3460	1645	1300	920
<b>5c</b>	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  $\tau$  6 muß einer Benzylgruppierung zugeschrieben werden, wie der Vergleich mit entsprechenden Ver-

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

bindungen zeigt<sup>7a)</sup>. Würde dieses Singulett für 1 H einer Benzyliden-Gruppe entstammen, so sollte es bei  $\tau$  1.85 auftreten<sup>1)</sup>. Das Signal ist aber mit dem einer Methin-Gruppe bei Hydrazonen aliphatischer Aldehyde vergleichbar<sup>7b)</sup>.

Tab. 5. NMR-Signale in  $\text{CDCl}_3$  (TMS als innerer Standard),  $\tau$  (ppm)

	$\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}_2-$ (s, 2 H)	$-\text{CH}-$ (s, 1 H)
<b>5a</b>	5.99	4.37
<b>5b</b>	6.03	4.41
<b>5c</b>	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  $\text{C}_7\text{H}_7^+$ , der einer Benzylgruppe entspricht.

Die UV-Absorptionen deuten auf eine Oximgruppe mit *anti*-Phenyl-Konfiguration hin<sup>4,5)</sup> (Tab. 6).

Tab. 6. UV-Absorptionen in Äthanol

	$\lambda_{\max}$ (nm)	$\log \epsilon$
<b>5a</b>	248.0	4.35
<b>5b</b>	250.5	4.36
<b>5c</b>	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<sup>8–10)</sup>. Bemerkenswert ist die unterschiedliche Isomerisierung der Azomethine aus *syn*- und *anti*- $\alpha$ -Amino-oximen. Letztere unterliegen einer Enamin-Isomerisierung<sup>1)</sup>.

### Beschreibung der Versuche

Die Schmpp. 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*- $\omega$ -*Amino-p-methyl-acetophenonoxim (1b)*: 3.10 g *Aminomethyl-p-tolyl-keton-hydrochlorid*<sup>11)</sup> und 1.5 g *Hydroxylammoniumchlorid* werden in 8 ccm Wasser bei 50–60° gelöst und langsam unter Rühren mit 7.5 ccm 33 proz. Kalilauge versetzt. Das ausgefallene Produkt wird sofort abgesaugt und mit Eiswasser gewaschen. Aus der Mutterlauge wird durch Einleiten

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

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

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

<sup>10)</sup> R. Perez Ossorio und E. D. Hughes, J. chem. Soc. [London] **1952**, 426.

<sup>11)</sup> Ng. Ph. Buu-Hoï, Ng. D. Xuong und Ng. H. Khot, J. chem. Soc. [London] **1951**, 256.

von CO<sub>2</sub> weitere Substanz gewonnen. Ausb. 1.20 g (43%). Blättchen aus Äthanol vom Schmp. 135–136°.

C<sub>9</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O (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):  $\lambda_{\text{max}} = 252.0 \text{ nm} (\log \epsilon = 4.07)$ .

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

NMR (Aceton-d<sub>6</sub>):  $\tau$  2.63 (qu, 4 H), 6.22 (s, 2 H), 7.27 (s, br., 3 H), 7.66 (s, 3 H).

*syn- $\omega$ -Amino-p-methoxy-acetophenonoxim (1e):* Analog aus  *$\omega$ -Amino-p-methoxy-acetophenon-hydrochlorid*<sup>12)</sup>. Ausb. 1.70 g (62%). Blättchen vom Schmp. 154–155° aus Äthanol.

C<sub>9</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (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):  $\lambda_{\text{max}} = 264.0 \text{ nm} (\log \epsilon = 4.12)$ .

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-d<sub>6</sub>):  $\tau$  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- $\omega$ -Amino-acetophenonoxim*<sup>13)</sup> (1a) in 20 ccm Äthanol fügt man 2 ccm *Acetaldehyd*, röhrt 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°.

C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O (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):  $\lambda_{\text{max}} = 245.5 \text{ nm} (\log \epsilon = 4.02)$ .

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 (CD<sub>3</sub>OD):  $\tau$  8.61 (d, 3 H) mit  $J = 6 \text{ Hz}$ , 5.37 (qu, 1 H) mit  $J = 6 \text{ Hz}$ , 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°.

C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub> (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- $\omega$ -(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°.

C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub> (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.

C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O (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):  $\lambda_{\text{max}} = 250.5 \text{ nm} (\log \epsilon = 4.08)$ .

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

<sup>13)</sup> 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 ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\tau$  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.

$\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$  (206.2) Ber. C 64.07 H 6.84 N 13.59  $\text{OCH}_3$  15.05

Gef. C 63.94 H 6.81 N 13.54  $\text{OCH}_3$  15.20

Mol.-Gew. 206 (massenspektrometr.)

UV (Äthanol):  $\lambda_{\text{max}} = 264.0$  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 ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\tau$  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°.

$\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_7$  (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-*w*-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°.

$\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$  (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):  $\lambda_{\text{max}} = 248.0$  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 ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\tau$  2.53 (m, 10 H), 4.37 (s, 1 H), 5.99 (s, 2 H).

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

$\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$  (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):  $\lambda_{\text{max}} = 250.5$  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 ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\tau$  2.60 (m, 9 H), 4.41 (s, 1 H), 6.03 (s, 2 H), 7.63 (s, 3 H).

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

$\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$  (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):  $\lambda_{\text{max}} = 266.0$  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 ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\tau$  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]