

GERWALT ZINNER

Über die *O*-Acylierung von *N*-Hydroxy-piperidin, *N,N*-Diäthyl-hydroxylamin und Ketoximen¹⁾

Aus dem Institut für Pharmazeutische Chemie und Lebensmittelchemie der Universität
Marburg (Lahn)

(Eingegangen am 31. Oktober 1957)

N-Hydroxy-piperidin (IV)²⁾, *N,N*-Diäthyl-hydroxylamin (V)²⁾ und Acetonoxim (XX)³⁾ lassen sich mit Chlorsulfinsäure-estern, Chlorameisensäure-estern, Keten und Phenylisocyanat acylieren. Die Acylierungsprodukte von Acetonoxim und Acetophenoxim mit Chlorsulfonsäureestern erwiesen sich als explosiv. Die *O*-acylierten Acetonoxim-Derivate scheiden aus angesäuertes Jodid-Lösung die berechnete Menge Jod aus.

Wie bereits bekannt^{4,5)}, lassen sich *N,N*-Dialkyl-hydroxylamine (I) mit Schwefeldioxyd zu Dialkyl-sulfamidsäuren II umsetzen. Die Einwirkung von Esterchloriden der schwefligen Säure („Chlorsulfinsäure-estern“) (III) auf *N*-Hydroxy-piperidin (IV) und *N,N*-Diäthyl-hydroxylamin (V) führte jedoch nicht zu den entsprechenden Dialkyl-sulfamidsäure-estern VI, sondern den ihnen isomeren *N,N*-Dialkyl-hydroxylamin-*O*-sulfinsäure-estern VII, VIII. Zur Erzielung befriedigender Ausbeuten war es dabei erforderlich, in absol.-ätherischer Lösung und mit Pyridin als Protonenfänger zu arbeiten, obwohl vom Pyridin bekannt ist, daß es die Zersetzung der ohnehin sehr labilen Chlorsulfinsäure-ester außerordentlich beschleunigt und dabei auch eine Alkylierung durch das Esteralkyl erfahren kann⁶⁾. Im Gegensatz zu VI waren *N,N*-Pentamethylen-hydroxylamin-*O*-sulfinsäure-ester (VII) und *N,N*-Diäthyl-hydroxylamin-*O*-sulfinsäure-ester (VIII) nur kurze Zeit in analysenreinem Zustand stabil. Beständiger erwiesen sich dagegen die betreffenden Kohlensäure-Analoga, die durch Acylierung von IV und V mit Chlorameisensäure-estern (IX) in wäßriger Natronlauge hergestellt wurden: *N,N*-Pentamethylen-hydroxylamin-*O*-carbonsäure-ester (X) und *N,N*-Diäthyl-hydroxylamin-*O*-carbonsäure-ester (XI). Sie ließen sich ohne Zersetzung im Wasserstrahlvakuum destillieren bzw. ohne Schwierigkeit umkristallisieren.

Eine weitere Acylierungsmöglichkeit von IV und V bot ihre Anlagerung an Keten, die in Chloroform glatt und in ausgezeichneter Ausbeute verlief. Sie führte zu den gleichen Produkten XII, die sich nach GAMBARJAN⁷⁾ durch Einwirkung von Diacetyl-

1) Zugl. IV. Mitteil. zur Chemie des *N*-Hydroxy-piperidins (III. Mitteil.: G. ZINNER⁵⁾).

2) G. ZINNER, Angew. Chem. **69**, 204 [1957].

3) G. ZINNER, Angew. Chem. **69**, 480 [1957].

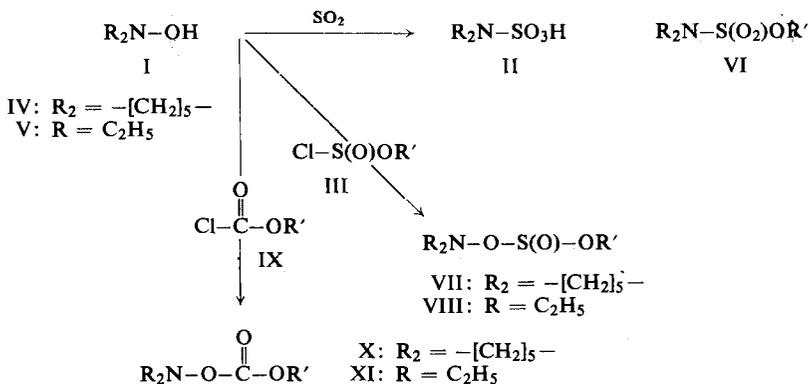
4) L. MAMLOCK und R. WOLFFENSTEIN, Ber. dtsch. chem. Ges. **33**, 159 [1900].

5) G. ZINNER, Arch. Pharmaz. Ber. dtsch. pharmaz. Ges. (im Druck).

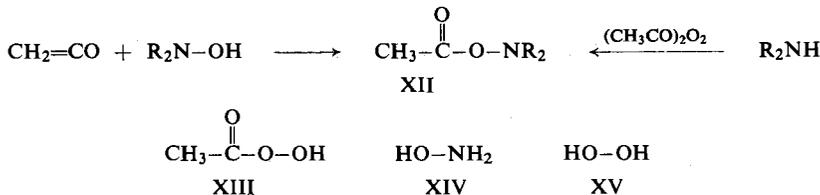
6) Hauptsächlich bearbeitet von: P. CARRÉ, C. R. hebdom. Séances Acad. Sci. **194**, 1835 [1932]; W. GERRARD, J. chem. Soc. [London] **1936**, 688; **1940**, 218; C. E. BOOZER und E. S. LEWIS, J. Amer. chem. Soc. **75**, 3182 [1953]; E. S. LEWIS und G. M. COPPINGER, J. Amer. chem. Soc. **76**, 796 [1954]; W. GERRARD und F. SCHILD, Chem. and Ind. **1954**, 1232.

7) S. GAMBARJAN und L. KASARJAN, C. **1933** II, 2524; S. GAMBARJAN, Ber. dtsch. chem. Ges. **58**, 1775 [1925].

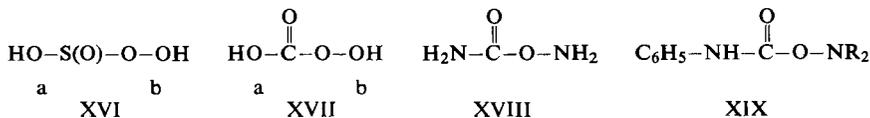
peroxyd auf die entsprechenden sek. Amine herstellen lassen. Diese Verbindungen sind nicht nur als *O*-acetylierte Hydroxylamine aufzufassen. Sie besitzen auch formal die Struktur von Peressigsäureamiden, da bei ihnen das peroxydische Hydroxyl durch



die Amidgruppe substituiert ist. Insofern stehen sie im gleichen Verhältnis zur Peressigsäure (XIII) wie Hydroxylamin (XIV) zu Wasserstoffperoxyd (XV):



In den Acylierungsprodukten VII und VIII der Chlorsulfinsäure-ester liegen demnach Verbindungen mit der formalen Struktur von Ester-schwefligsäure-peramiden vor, die von der hypothetischen Peroxy-monoschwefligen Säure (XVI) durch Veresterung des Hydroxyls a) und Amidierung des peroxydisch gebundenen Hydroxyls b) „abgeleitet“ gedacht werden können. Desgleichen lassen sich die analogen carbalkoxylierten Verbindungen X, XI in entsprechender Weise als von einer hypothetischen Peroxy-monokohlensäure (XVII) „abgeleitete“ Ester-kohlensäure-peramide auffassen.

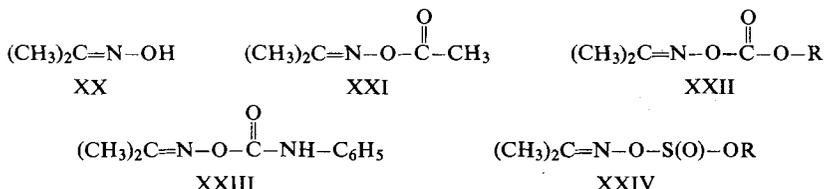


Im Falle von XVII ist auch eine Amidierung der Hydroxylgruppe a) durch Anlagerung von IV und V an Phenylisocyanat in Benzol möglich⁸⁾. Der Grundkörper XVIII der dabei entstehenden *O*-Anilinoformyl-*N,N*-dialkyl-hydroxylamine (XIX), formal als Peroxy-kohlensäure-diamid aufzufassen, ist schon sehr lange bekannt und wurde bei einer WÖHLERSchen Harnstoff-Synthese aus Hydroxylammoniumchlorid und Kalium-

⁸⁾ F. HAASE und R. WOLFFENSTEIN, Ber. dtsch. chem. Ges. 37, 3228 [1904]; s. a. Versuchs- teil dieser Arbeit.

cyanat neben dem eigentlichen Hydroxylharnstoff als „iso-Hydroxylharnstoff“ erhalten⁹⁾. Daß ihm eine derartige Struktur als *O*-Carbaminyln-hydroxylamin zukommt, wurde erst kürzlich von EXNER¹⁰⁾ gezeigt. Das IR-Spektrum stimmt mit einer Carbonyl-Absorption bei 1750cm^{-1} sehr gut mit der von mir dargestellten Verbindung XII: $\text{R}=\text{C}_2\text{H}_5$ (1766cm^{-1}) überein¹¹⁾, was das Vorhandensein einer gleichartigen Bindung bestätigen dürfte.

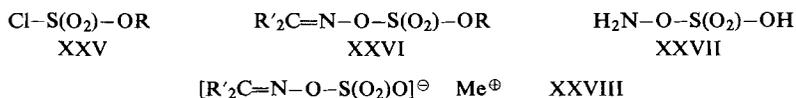
Den gleichen Acylierungsreaktionen sind auch Ketoxime zugänglich³⁾; sie sind im folgenden fast ausschließlich für Acetonoxim (XX) beschrieben. Die besten Ausbeuten ergab die Anlagerung von XX an Keten in Chloroform zu *O*-Acetyl-acetonoxim (XXI). Geringere Ausbeuten entstanden bei der Acylierung von XX mit Chlorameisensäure-estern zu Acetonoxim-*O*-carbonsäure-estern (*O*-Carbalkoxy-acetonoximen) (XXII) in wäßriger Natronlauge. Eine Acylierung zum *O*-Anilinoformyl-acetonoxim (XXIII) wurde bereits von H. GOLDSCHMIDT¹²⁾ beschrieben.



Alle diese *O*-acylierten Acetonoxim-Derivate zeichnen sich dadurch aus, daß sie aus angesauerter Jodid-Lösung die äquivalente Menge Jod ausscheiden, was als Hinweis auf eine den Peroxyden analoge Struktur dieser Verbindungen angesehen werden kann.

Acylierung des Acetonoxims war auch mit Chlorsulfinsäure-estern unter den gleichen Bedingungen wie bei IV und V möglich. Die nur in schlechten Ausbeuten entstehenden Acetonoxim-*O*-sulfinsäure-ester (XXIV) waren nicht sehr beständig. Auch sie bewirkten eine Ausscheidung von Jod aus angesauerter Jodid-Lösung, jedoch verschwand dieses sehr bald wieder, was auf einem Übergang des Acylrestes zum Sulfat beruht.

Die Übertragung dieser Acylierungsreaktionen auf Chlorsulfonsäure-ester (XXV) als acylierendes Agens bot die Möglichkeit zur Darstellung von Ketoxim-*O*-sulfonsäureestern (XXVI). Diese sind die den von SOMMER¹³⁾ bereits durch alkalische Kon-



densation von Ketonen mit Sulfoperamidsäure (XXVII) dargestellten Salzen (XXVIII) entsprechenden Ester. Im Gegensatz zu diesen waren sie allerdings nicht beständig,

⁹⁾ W. F. C. DRESLER und R. STEIN, Liebigs Ann. Chem. **150**, 242 [1869], zit. nach C. **1869**, 357; L. FRANCESCOINI und A. PARROZZANI, Gazz. chim. ital. **31** II, 334 [1901], zit. nach C. **1902** I, 31. Weitere Literatur bei O. EXNER¹⁰⁾.

¹⁰⁾ O. EXNER, Chem. Listy **50**, 2025 [1956]; s. a. Collect. czechoslov. chem. Commun. **22**, 335 [1957]; O. EXNER, Chem. Listy **51**, 497 [1957].

¹¹⁾ Privatmitteilung von Herrn Dr. O. EXNER.

¹²⁾ Ber. deutsch. chem. Ges. **22**, 3101 [1889].

¹³⁾ F. SOMMER, O. F. SCHULZ und M. NASSAU, Z. anorg. allg. Chem. **147**, 142 [1925].

sondern explodierten beim Versuch, sie zu destillieren. Das Reaktionsprodukt aus Acetonoxim explodierte bei etwa 150°, das aus Acetophenonoxim bereits bei 35°. Ihre nähere Untersuchung wurde vorerst zurückgestellt.

Über die Hydrolyse der acylierten *N,N*-Dialkyl-hydroxylamine und Acetonoxim-Derivate wird in einer gesonderten Mitteilung berichtet werden.

Herrn Professor Dr. O. WESTPHAL, Freiburg, danke ich für eine anregende Diskussion, Herrn Dr. O. EXNER, Prag, für die freundliche Aufnahme der IR-Spektren.

Der DEUTSCHEN FORSCHUNGSGEMEINSCHAFT, Bad Godesberg, gilt mein besonderer Dank für die Unterstützung der Arbeit durch Gewährung einer Sachbeihilfe.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

N,N-Dialkyl-hydroxylamin-O-sulfinsäure-ester

N,N-Pentamethylen-hydroxylamin-O-sulfinsäure-äthylester (VII: $R' = C_2H_5$): Eine Lösung von 4.0 g *N*-Hydroxy-piperidin und 3.2 g über Na_2SO_4 getrocknetem Pyridin in 25 ccm absol. Äther wurde unter Eiskühlung und ständigem Rühren tropfenweise mit einer Lösung von 5.5 g Chlorsulfinsäure-äthylester¹⁴⁾ in 25 ccm absol. Äther versetzt. Unter Feuchtigkeitsaustausch wurde über Nacht stehengelassen, das ausgeschiedene Salz abfiltriert und mit absol. Äther ausgewaschen. Der nach Absaugen des Äthers verbleibende Rückstand wurde destilliert. Sdp._{0.01} 90° (Luftbad), farbloses Öl von angenehmem Geruch, welches sich beim Aufbewahren rasch zersetzte. Ausb. 5.6 g (73% d. Th.).

$C_7H_{15}NO_3S$ (193.3) Ber. C 43.50 H 7.82 N 7.25 S 16.59

Gef. C 43.38 H 7.89 N 7.32 S 16.37

N,N-Pentamethylen-hydroxylamin-O-sulfinsäure-methylester (VII: $R' = CH_3$): Nach der gleichen Vorschrift aus 4.0 g *N*-Hydroxy-piperidin, 3.2 g Pyridin und 5.0 g Chlorsulfinsäure-methylester¹⁴⁾. Sdp._{0.01} 85–90° (Luftbad), farbloses, sehr zersetzl. Öl. Ausb. 3.8 g (53% d. Th.).

$C_6H_{13}NO_3S$ (179.1) Ber. N 7.82 S 17.90 Gef. N 7.64 S 17.72

N,N-Diäthyl-hydroxylamin-O-sulfinsäure-methylester (VIII: $R' = CH_3$): Nach der gleichen Vorschrift aus 4.5 g *N,N*-Diäthyl-hydroxylamin, 4.0 g Pyridin und 6.0 g Chlorsulfinsäure-methylester. Sdp._{0.01} 75° (Luftbad), farbloses, sehr zersetzl. Öl. Ausb. 3.5 g (42% d. Th.).

$C_5H_{13}NO_3S$ (167.2) Ber. S 19.17 Gef. S 18.68

N,N-Dialkyl-hydroxylamin-O-carbonsäure-ester

N,N-Pentamethylen-hydroxylamin-O-carbonsäure-äthylester (X: $R' = C_2H_5$): Einer Lösung von 5.0 g *N*-Hydroxy-piperidin in 50 ccm *n* NaOH wurden unter Eiskühlung und ständigem Schütteln in kleinen Anteilen 6.5 g Chlorameisensäure-äthylester zugesetzt. Anschließend wurden nochmals 10 ccm *n* NaOH zugegeben, die Reaktionsmischung unter gelegentlichem Umschütteln 1 Stde. im Eisbad stehengelassen, sodann ausgeäthert und die Ätherschicht über Na_2SO_4 getrocknet. Der nach Absaugen des Äthers verbleibende Rückstand wurde destilliert. Farblose Flüssigkeit von angenehmem Geruch und Sdp.₂₀ 120°. Ausb. 5.0 g (58% d. Th.).

$C_8H_{15}NO_3$ (173.2) Ber. C 55.47 H 8.73 N 8.80 Gef. C 55.84 H 9.03 N 8.82

¹⁴⁾ W. VOSS und E. BLANKE, Liebigs Ann. Chem. **485**, 258 [1931].

N,N-Pentamethylen-hydroxylamin-*O*-carbonsäure-methylester (*X*: $R' = CH_3$): Nach der gleichen Vorschrift aus 5.0g *N*-Hydroxy-piperidin und 5.0g Chlorameisensäure-methylester. Farblose Flüssigkeit von angenehmem Geruch, Sdp.₁₀ 88°; Ausb. 5.0g (63% d.Th.).

$C_7H_{13}NO_3$ (159.2) Ber. C 52.81 H 8.23 Gef. C 53.29 H 8.61

N,N-Pentamethylen-hydroxylamin-*O*-carbonsäure-benzylester (*X*: $R' = C_6H_5 \cdot CH_2-$): Nach der gleichen Vorschrift, jedoch bei Zimmertemperatur, aus 5.0g *N*-Hydroxy-piperidin in 20ccm 3*n* NaOH und 8.5g Chlorameisensäure-benzylester. Der nach dem Absaugen des Äthers verbleibende Rückstand wurde 3mal aus Petroläther umkristallisiert: Schneeweiße Kristalle, Schmp. 66°, die erst nach mehrwöchigem Aufbewahren nachdunkelten. Ausb. 6.8g (59% d.Th.).

$C_{13}H_{17}NO_3$ (235.3) Ber. C 66.36 H 7.28 N 5.95 Gef. C 66.31 H 7.44 N 5.97

N,N-Diäthyl-hydroxylamin-*O*-carbonsäure-äthylester (*XI*: $R' = C_2H_5$): Nach der gleichen Vorschrift wie die Piperidin-Verbindung aus 4.5g *N,N*-Diäthyl-hydroxylamin und 5.5g Chlorameisensäure-äthylester. Farblose Flüssigkeit von fruchtartigem Geruch, Sdp.₁₃ 75°. Ausb. 5.8g (72% d.Th.).

$C_7H_{15}NO_3$ (161.2) Ber. C 52.15 H 9.38 N 8.69 Gef. C 52.55 H 9.85 N 8.65

O-Acetyl-*N,N*-dialkyl-hydroxylamine

O-Acetyl-*N,N*-pentamethylen-hydroxylamin; Peressigsäure-piperidid (*XII*: $R_2 = -(CH_2)_5-$): 5.0g *N*-Hydroxy-piperidin wurden in 25ccm Chloroform gelöst und unter Eiskühlung mit *Keten* behandelt, bis sich die Reaktionsmischung bräunlich gefärbt hatte. Der beim Absaugen des Chloroforms verbleibende Rückstand wurde destilliert. Sdp.₁₀ 76°, farblose, esterartig riechende Flüssigkeit. Ausb. 5.8g (81% d.Th.).

$C_7H_{13}NO_2$ (143.2) Ber. C 58.72 H 9.15 N 9.78 Gef. C 58.54 H 9.19 N 9.66

O-Acetyl-*N,N*-diäthyl-hydroxylamin; Peressigsäure-diäthylamid (*XII*: $R = C_2H_5$): Nach der gleichen Vorschrift durch Behandeln von 4.5g *N,N*-Diäthyl-hydroxylamin in 25ccm Chloroform mit *Keten*. Sdp.₁₀ 46–48°, farblose Flüssigkeit von eigenartigem Geruch, die auch bei der Aufbewahrung in Ampullen nicht beständig war, so daß die Analyse nur ein mäßig reines Produkt anzeigte. Ausb. 6.0g (92% d.Th.).

$C_6H_{13}NO_2$ (131.2) Ber. C 54.93 H 9.99 N 10.68 Gef. C 54.03 H 9.84 N 9.90

O-Anilinoformyl-*N,N*-diäthyl-hydroxylamin; *N,N*-Diäthyl-hydroxylamin-*O*-carbonsäure-anilid (*XIX*: $R = C_2H_5$): Die Lösung von 3.7g *N,N*-Diäthyl-hydroxylamin in 20ccm Benzol wurde unter Wasserkühlung mit einer Lösung von 5.0g Phenylisocyanat in 20ccm Benzol versetzt; tags darauf wurde der nach Absaugen des Benzols erhaltene Rückstand destilliert. Sdp._{0.05} 110° (Luftbad), farbloses Öl. Ausb. 6.5g (75% d.Th.).

$C_{11}H_{16}N_2O_2$ (208.3) Ber. C 63.44 H 7.74 N 13.45 Gef. C 63.27 H 7.98 N 13.45

O-Acetyl-acetonoxim (*XXI*): Die Lösung von 7.3g Acetonoxim in 50ccm Chloroform wurde unter Eiskühlung mit *Keten* behandelt, bis sich die Reaktionsmischung bräunlich gefärbt hatte. Der beim Absaugen des Lösungsmittels verbleibende Rückstand wurde destilliert. Farblose Flüssigkeit vom Sdp.₁₀ 70–72°. Ausb. 10.6g (91% d.Th.).

$C_5H_9NO_2$ (115.1) Ber. C 52.16 H 7.88 N 12.17 Gef. C 52.23 H 8.32 N 12.45

Hydrolyse in Gegenwart von Jodid: 112.4mg XXI wurden in 30ccm Wasser mit 2.0g KJ und 1ccm 6*n* HCl versetzt und 15 Min. auf 40° erwärmt. Nach dem Erkalten wurde das ausgeschiedene Jod mit $n/_{10}$ Na₂S₂O₃ titriert: Verbrauch 19.3ccm (ber. 19.5ccm).

Acetonoxim-O-carbonsäure-methylester (XXII: $R = CH_3$): Einer Lösung von 7.3 g *Acetonoxim* in 50 ccm 2*n* NaOH wurden unter Eiskühlung und ständigem Schütteln 10.0 g *Chlorameisensäure-methylester* in kleinen Anteilen zugesetzt. Die Reaktionsmischung blieb unter gelegentlichem Umschütteln 1 Stde. im Eisbad stehen und wurde dann ausgeäthert; die Ätherschicht über Na_2SO_4 getrocknet. Der nach Absaugen des Äthers verbleibende Rückstand wurde destilliert: Farblose Flüssigkeit vom Sdp.₁₀ 88°. Ausb. 7.5 g (57% d. Th.).

$C_5H_9NO_3$ (131.1) Ber. C 45.80 H 6.92 N 10.68 Gef. C 46.01 H 7.30 N 10.76

Hydrolyse in Gegenwart von Jodid: 112.4 mg XXII: $R = CH_3$ wurden, wie oben beschrieben, behandelt; Verbrauch bei der Jodtitration: 17.4 ccm n_{10} $Na_2S_2O_3$ (ber. 17.2 ccm).

Acetonoxim-O-carbonsäure-äthylester (XXII: $R = C_2H_5$): Nach der gleichen Vorschrift aus 7.3 g *Acetonoxim* in 50 ccm 2*n* NaOH und 11.0 g *Chlorameisensäure-äthylester*: Farblose Flüssigkeit vom Sdp.₁₀ 96°. Ausb. 8.8 g (61% d. Th.).

$C_6H_{11}NO_3$ (145.2) Ber. N 9.65 Gef. N 9.82

Hydrolyse in Gegenwart von Jodid: 135.8 mg XXII: $R = C_2H_5$ wurden, wie oben beschrieben, behandelt; Verbrauch bei der Jodtitration: 18.5 ccm n_{10} $Na_2S_2O_3$ (ber. 18.7 ccm).

*Einwirkung von O-Anilinoformyl-acetonoxim*¹²⁾ (XXIII) auf angesäuerte KJ-Lösung: 123.0 mg XXIII wurden, wie oben beschrieben, in Gegenwart von Jodid hydrolysiert; Verbrauch bei der Jodtitration: 11.8 ccm n_{10} $Na_2S_2O_3$ (ber. 11.8 ccm).

Acetonoxim-O-sulfinsäure-äthylester (XXIV: $R = C_2H_5$): Die Lösung von 7.3 g *Acetonoxim* und 8.0 g über Na_2SO_4 getrocknetem Pyridin in 50 ccm absol. Äther wurde unter Eiskühlung und ständigem Rühren tropfenweise mit einer Lösung von 13.0 g *Chlorsulfinsäure-äthylester* in 50 ccm absol. Äther versetzt. Unter Feuchtigkeitsausschluß wurde über Nacht stehengelassen, das ausgeschiedene Salz abfiltriert und mit absol. Äther ausgewaschen. Der nach Absaugen des Äthers verbleibende Rückstand wurde an der Ölpumpe destilliert: Sdp._{0,01} 90° (Luftbad), farbloses Öl von angenehmem Geruch, welches sich beim Aufbewahren bald zersetzte. Ausb. 3.3 g (20% d. Th.).

$C_5H_{11}NO_3S$ (165.2) Ber. C 36.35 H 6.71 N 8.48 S 19.41
Gef. C 36.86 H 6.79 N 8.27 S 19.35

Nach der Destillation befanden sich in der mit flüssiger Luft gekühlten Vorlage 10.5 g eines farblosen Öles, welches sich beim Destillationsversuch unter 17 Torr bei etwa 80° Bad-Temperatur zersetzte.

Hydrolyse in Gegenwart von Jodid: Etwa 100 mg XXIV: $R = C_2H_5$ wurden mit 2 ccm 20-proz. KJ-Lösung versetzt. Nach Zugabe von 0.5 ccm 6*n* HCl erfolgte eine Ausscheidung von Jod, die sich beim Schütteln zunächst verstärkte und alsdann verschwand. Das Filtrat der Reaktionsmischung enthielt Sulfat.

Acetonoxim-O-sulfinsäure-methylester (XXIV: $R = CH_3$): Nach der gleichen Vorschrift aus 7.3 g *Acetonoxim*, 8.0 g Pyridin und 12.0 g *Chlorsulfinsäure-methylester*. Sdp._{0,01} 80° (Luftbad), farbloses Öl, welches sich beim Aufbewahren nach kurzer Zeit zersetzte. Ausb. 2.6 g (16% d. Th.).

$C_4H_9NO_3S$ (151.2) Ber. N 9.27 S 21.20 Gef. N 8.90 S 20.92

Nach der Destillation befanden sich in der mit flüssiger Luft gekühlten Vorlage 10.0 g eines farblosen Öles, welches sich beim Destillationsversuch unter 12 Torr bei etwa 80° Bad-Temperatur zersetzte.

Bei der in Gegenwart von Jodid durchgeführten Hydrolyse zeigte XXIV: $R = CH_3$ die gleichen Erscheinungen wie XXIV: $R = C_2H_5$.