

ERNST SCHMITZ, ROLAND OHME und SIEGFRIED SCHRAMM

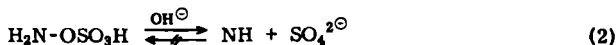
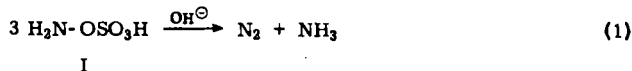
Isomere Oxime mit Dreiringstruktur

Aus dem Institut für Organische Chemie der Deutschen Akademie der Wissenschaften,
Berlin-Adlershof

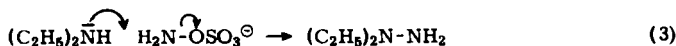
(Eingegangen am 7. April 1964)

Aliphatische Ketone bilden mit Hydroxylamin-*O*-sulfonsäure (I) in alkalischer Lösung Isomere der Oxime mit Dreiringstruktur (II). Saure Hydrolyse der Verbindungen führt zu Hydroxylamin und Keton, Reduktion mit Jodid zu Ammoniak und Keton. Alkylierung am Stickstoff liefert unter Beibehaltung der Dreiringstruktur Oxaziridine (III, IV). Die isomeren Oxime geben ihre NH-Gruppe an Anilin unter Bildung von Phenylhydrazin, an Schiffsche Basen unter Diaziridinbildung ab.

Hydroxylamin-*O*-sulfonsäure (I) zersetzt sich in alkalischer Lösung zu Ammoniak und Stickstoff (Gl. 1)¹⁾; zugesetzte nucleophile Substanzen werden aminiert¹⁾. Sowohl für den Zerfall von I als auch für die Aminierungen ist verschiedentlich das Auftreten von Imen (NH) als Zwischenstufe angenommen worden (Gl. 2)²⁾.



Wir führten die Umsetzung entsprechend Gl. (1) in Gegenwart von radioaktivem Sulfat durch und unterbrachen nach 40-proz. Umsatz. Das unverbrauchte I enthielt keinen markierten Schwefel. Falls Imen als Zwischenstufe auftritt, ist dessen Bildung also keinesfalls reversibel. Daraus folgt, daß alle Reaktionen von I, welche schneller verlaufen als die alkalische Zersetzung, nicht über Imen als Zwischenstufe formuliert werden dürfen. Beispielsweise ist die Aminierung des Diäthylamins (Gl. 3) eine nucleophile Substitution am N-Atom³⁾.



Die Geschwindigkeit, mit der I verbraucht wird, kann als Indiz dafür dienen, ob ein zugesetzter Partner aminiert wird. Wir fanden, daß Cyclohexanon I in alkalischer Lösung etwa 1000mal schneller zersetzt als das Hydroxylion. Es mußte eine Reaktion von I mit dem Keton stattgefunden haben, deren Natur völlig rätselhaft war.

Nahm man die Reaktion in Gegenwart von Äther vor, so erschien innerhalb weniger Sekunden in der organischen Phase eine stark oxydierende Substanz. Sie oxydierte in saurer Lösung Jodid zu Jod. Nach einigen Minuten betrug die Ausbeute 50% d. Th. Aceton, Heptanon-(2) und Diacetonalkohol reagierten analog.

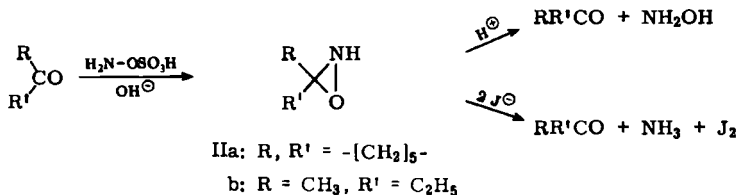
1) F. SOMMER, O. F. SCHULZ und M. NASSAU, Z. anorg. allg. Chem. **147**, 142 [1925].

2) Z. B. R. APPEL, W. BÜCHNER und E. GUTH, Liebigs Ann. Chem. **618**, 53 [1958].

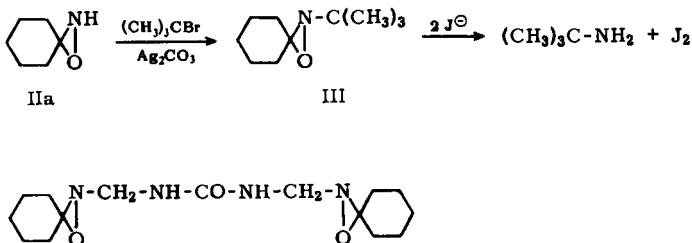
3) R. GÖSL und A. MEUWSEN, Chem. Ber. **92**, 2521 [1959].

Versuche, die aus Cyclohexanon gebildete oxydierende Substanz zu isolieren, stießen auf erhebliche Schwierigkeiten, da sie sich als ungemein zersetzlich erwies. Vom Lösungsmittel befreite Proben zersetzten sich innerhalb weniger Minuten unter starker Wärmeentwicklung. Die Zersetzung wurde durch Basen katalysiert. Stabiler war die Substanz in Gegenwart von Säuren; auch Lösungen in unpolaren Lösungsmitteln waren haltbar.

Die Isolierung eines Vertreters der neuen Verbindungsklasse gelang beim Methyläthylketon durch Destillation bei Raumtemperatur. Die Verbindung unterschied sich vom Ausgangsketon durch den Mehrbesitz der Gruppe NH, besaß also die Bruttozusammensetzung des Oxims. Saure Hydrolyse führte zu Keton und Hydroxylamin. Durch Jodid ließ sich die Verbindung zu Keton und Ammoniak reduzieren. Dabei wurden zwei Äquivalente Jod freigesetzt. Diese Eigenschaften wiesen darauf hin, daß in den isomeren Oximen *N*-alkylfreie Oxaziridine (II)* vorliegen. Darauf deuteten auch die geringe Basizität der Verbindungen, deren wenig polarer Charakter, der sich in erheblicher Flüchtigkeit und der Mischbarkeit mit Petroläther zeigte, sowie der charakteristische unangenehme Geruch.



Der Konstitutionsbeweis gelang durch Alkylierung am Stickstoff. Das Cyclohexanon-isoxim (IIa)**) ergab mit tert.-Butylbromid in 36-proz. Ausbeute 2-tert.-Butyl-3.3-pentamethylen-oxaziridin (III); Reduktion von III mit Jodid lieferte neben Cyclohexanon tert.-Butylamin und damit den Beweis für eine Alkylierung am Stickstoff.



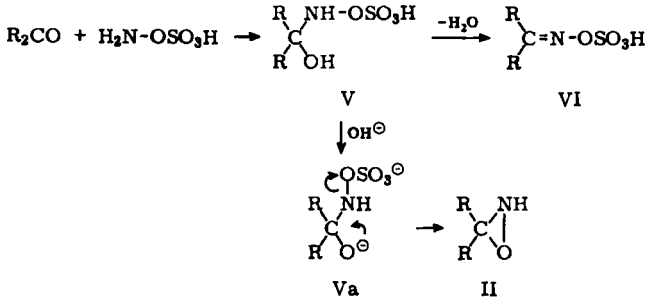
IV

Ein kristallines Derivat (IV) erhält man aus IIa mit *N,N'*-Bis-hydroxymethylharnstoff in saurer Lösung. IV oxydiert vier Äquivalente Jodid.

*) Für die frühere Bezeichnung „Oxazirane“ wurde auf Wunsch der Herausgeber „Oxaziridine“ gesetzt, in Übereinstimmung mit dem „Ring-Index“ und den Definitive Rules for Fundamental Heterocyclic Systems in IUPAC, Nomenclature of Organic Chemistry 1957.

***) Die Bezeichnung Cyclohexanon-isoxim wird im älteren Schrifttum gelegentlich für Caprolactam verwendet.

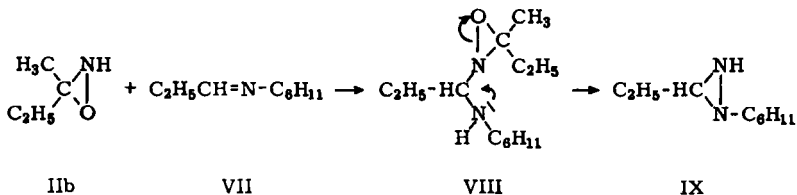
Da für die Dreiringbildung eine Addition von Imen an die C=O-Doppelbindung ausgeschlossen wurde, muß die Reaktion mit einer Carbonyladdition beginnen. Es bildet sich die geminale Zwischenstufe V. Im alkalischen Medium erfolgt Deprotonierung am Sauerstoff (Va) und Ringschluß durch intramolekularen nucleophilen Angriff am Stickstoff unter synchroner Ablösung der OSO_3^- -Gruppe.



V ist auch Zwischenstufe der bekannten¹⁾ Bildung von Oxim-O-sulfonsäuren (VI) aus Ketonen und I: In saurem oder neutralem Medium stabilisiert sich V durch Wasserabspaltung zu VI^{*)}. Im alkalischen Medium läuft die Dreiringbildung der Wasserabspaltung völlig den Rang ab; die Bildung von VI ist im alkalischen Medium nicht mehr nachzuweisen.

Die Isoxime II (formal *N*-alkylfreie Oxaziridine) weichen in einigen Eigenschaften so weit von den Oxaziridinen ab, daß man sie als besondere Verbindungsklasse ansprechen muß. Sie zersetzen sich bereits bei Raumtemperatur, während die Oxaziridine bis 180° stabil sind^{4,5)}. Der Unterschied zu den Oxaziridinen zeigt sich auch in der Fähigkeit, eine Stickstofffunktion auf andere Moleküle zu übertragen. Beispielsweise bildet sich aus IIb und Anilin Phenylhydrazin.

Schiffsche Basen werden ebenfalls aminiert. Gibt man zu *N*-Propyliden-cyclohexylamin (VII) eine ätherische Lösung von IIb, so verschwindet der aggressive Geruch von IIb innerhalb weniger Stunden. Das Oxydationsvermögen bleibt jedoch größtenteils erhalten. In 75-proz. Ausbeute bildet sich das Diaziridin IX, ebenfalls ein starkes Oxydationsmittel. IX wurde durch Vergleich mit einem authentischen Präparat⁶⁾, durch sein Chloraladdukt und durch Hydrolyse zu Cyclohexylhydrazin identifiziert.



^{*)} Die Überführung in die wasserlöslichen Oxim-O-sulfonsäuren gelingt derart glatt, daß sie sich zur Abtrennung von Carbonylverbindungen aus Gemischen anbietet. Die Anreicherung der Isoxime (II) gelingt durch Abtrennung des Ausgangsketons mit I.

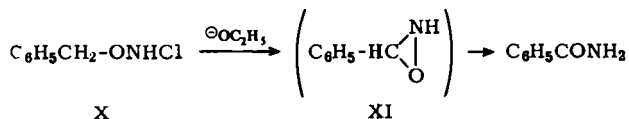
⁴⁾ W. D. EMMONS, J. Amer. chem. Soc. 79, 5739 [1957].

⁵⁾ H. KRIMM, Chem. Ber. 91, 1057 [1958]; L. HORNER und E. JÜRGENS, ebenda 90, 2184 [1957].

⁶⁾ E. SCHMITZ und D. HABISCH, Chem. Ber. 95, 680 [1962].

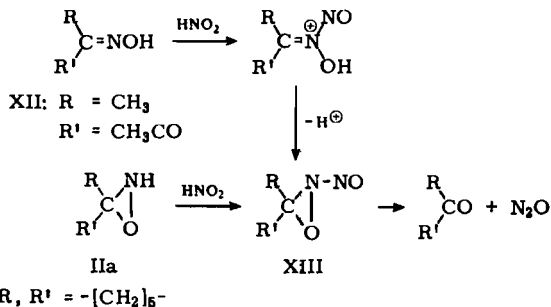
Der Dreiringbildung dürfte eine Anlagerung an die Schiffsche Base vorangehen (VIII). Rückseitenangriff der NH-Gruppe in VIII schließt den neuen Dreiring und sprengt den Ausgangsdreiring. Das Aminierungsvermögen der Isoxime ist dem des Chloramins und dem von I vergleichbar.

Während für die bekannten Oxime eine Dreiringstruktur nicht mehr diskutiert wird, ist das Auftreten isomerer Oxime mit Dreiringstruktur in den letzten Jahren mehrmals vermutet worden. Beispielsweise formulierte L. A. PAQUETTE⁷⁾ die Bildung von Benzamid aus *N*-Chlor-*O*-benzyl-hydroxylamin (X) über das Isoxim XI. Eine Nacharbeitung erscheint wünschenswert, da ein Isoxim nicht in ein Säureamid umgelagert wird⁸⁾.



Dagegen können wir einen Mechanismus bestätigen, den TH. WIELAND und D. GRIMM⁹⁾ für die Umsetzung des Oxims XII mit salpetriger Säure nachgewiesen haben: Ein am Stickstoff nitrosiertes Isoxim (XIII) muß Zwischenstufe sein, da der Sauerstoff des Ketons dem Nitrit entstammt.

Wir fanden, daß das Cyclohexanon-isoxim (IIa) mit salpetriger Säure quantitativ Keton und Distickstoffoxyd ergibt.



Wir danken Herrn Dr. P. VENKER, Institut für angewandte Isotopenforschung der Deutschen Akademie der Wissenschaften, Berlin-Buch, für seine Mithilfe bei der Durchführung des Markierungsversuches.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Verhalten von Hydroxylamin-O-sulfonsäure (I) in Gegenwart von [³⁵S]Sulfat: Zu 61.1 mg (0.54 mMol) I (97-proz. Reinheit) in 10 ccm 0.5 *n* NaOH wurden 0.5 ccm markierte 2*n* H₂SO₄ gegeben (0.085 mC). Nach 4 Std. bei Raumtemperatur wurden 5 ccm 2*n* HCl zugesetzt und durch Zugabe von 25 ccm 0.1 *n* BaCl₂ wurde Sulfat gefällt. Man zentrifugierte ab und fällte durch Zusatz einer Lösung von 1 mMol Natriumsulfat weiteres Bariumsulfat¹⁰⁾, das ebenfalls abzentrifugiert wurde. Die überstehende Lösung, die das unverbrauchte I enthielt, zeigte keine Aktivität mehr.

⁷⁾ Tetrahedron Letters [London] 11, 485 [1962].

⁸⁾ E. SCHMITZ, Angew. Chem. 76, 197 [1964]; Angew. Chem. internat. Edit. 3, 333 [1964].

⁹⁾ Chem. Ber. 96, 275 [1963].

¹⁰⁾ Beseitigung von kolloidalem Bariumsulfat nach R. C. BRATED und J. F. BATES, J. prakt. Chem. 19, 132 [1963].

Ein Blindversuch ergab, daß unter den angegebenen Bedingungen noch 60% I unzersetzt waren (jodometrisch ermittelt).

0.5 mMol I in 10 ccm 0.5 n NaOH wurden mit 0.5 mMol *Cyclohexanon* bei Raumtemperatur vermischt. Nach 15 Sek. wurde angesäuert; jodometrisch waren noch 64% I zu erfassen. In entsprechenden Versuchen wurden nach 1 Min. 43%, nach 3 Min. 12% unzersetztes I erfaßt.

Cyclohexanon-isoxim (3.3-Pentamethylen-oxaziridin, IIa): In eine Rührapparatur gab man 19.6 g (200 mMol) *Cyclohexanon*, 350 ccm Äther und 100 ccm 2 n NaOH. Unter Rühren und Eiskühlung gab man auf einmal eine eiskalte Lösung von 23 g (0.2 Mol) I (98-proz. Reinheit) in 200 ccm Wasser und 100 ccm 2 n NaOH zu. Man rührte 8–10 Min. und trennte die Ätherschicht ab. In einem aliquoten Teil wurde jodometrisch eine Ausbeute an IIa von 50% d. Th. ermittelt.

Bei analogen Versuchen gaben die folgenden Ketone die in Klammern angegebenen Ausbeuten an Isoxim: *Aceton* (15%), *Pentanon-(2)* (10%), *Diacetonalkohol* (10%), *Heptanon-(2)* (16%).

Methyläthylketon-isoxim (3-Methyl-3-äthyl-oxaziridin, IIb): Die Herstellung erfolgte analog der von IIa, nur daß anstelle von Äther Methylchlorid verwendet wurde, Ausb. 20% IIb. Nach Abtrennen der organischen Phase wurde zur Entfernung von Ausgangsketon 10 Min. mit einem geringen Überschuß einer wäßr. Lösung von I geschüttelt, anschließend 2mal mit wenig Wasser.

Man erhielt 50 mMol IIb in 400 ccm Methylchlorid, trocknete mit Calciumchlorid, entfernte das Lösungsmittel größtenteils i. Vak. und gab den Rückstand zu 30 ccm Diäthylphthalat. Bei der anschließenden Destillation bei 0.6 Torr und Raumtemperatur gingen zunächst ketonhaltige Fraktionen über; die letzte Fraktion, etwa 1/4 der titrierten Ausb., war 90-proz. an IIb. 2 g 90-proz. IIb wurden in der gleichen Weise redestilliert und ergaben eine 96.5-proz. Reinheit.

C_4H_9NO (87.1) Ber. N 16.08 Gef. N 15.39 Mol.-Gew. 82 (kryoskop. in Benzol)

Reaktionen des Methyläthylketon-isoxims (IIb)

a) *Reduktion*: 90 mg IIb wurden in 20 ccm Äthanol gelöst und sofort zu einer Lösung von 2 g *Kaliumjodid* in 20 ccm 2 n H_2SO_4 gegeben. Das augenblicklich abgeschiedene *Jod* wurde mit $n/10 Na_2S_2O_3$ titriert (92% d. Th.). Dann destillierte man das *Methyläthylketon* mit Wasserdampf ab und fällte es als 2,4-Dinitro-phenylhydrazon, Ausb. 75% d. Th., Schmp. 114° (Lit.¹¹⁾: 116–117°). Der Rückstand der Wasserdampfdestillation wurde alkalisch gemacht und das *Ammoniak* in vorgelegte Salzsäure destilliert (Ausb. 92% d. Th.) und als Benzamid identifiziert, Schmp. und Misch-Schmp. 128°.

b) *Hydrolyse*: Zu einer äther. Lösung von 1 mMol IIb gab man 5 ccm 2 n H_2SO_4 . Man entfernte den Äther i. Vak., erhitze den Rückstand 2 Min. zum Sieden, machte schwach ammoniakalisch und gab Lösungen von Diacetylmonoxim in Äthanol und Nickelsulfat in Wasser zu. Dabei fiel der Nickelkomplex des Diacetyldioxims in 67-proz. Ausb. aus.

Reaktionen des Cyclohexanon isoxims (IIa)

a) *Umsetzung mit N.N'-Bis-hydroxymethyl-harnstoff*: Eine Lösung von 3 g des *Harnstoffs* in wenig Wasser wurde mit 5 ccm 2 n H_2SO_4 angesäuert und mit einer äther. Lösung von 33 mMol IIa geschüttelt. Innerhalb von 10 Min. verschwand der Geruch von IIa. Die Kristalle des *Bis-[3.3-pentamethylen-oxaziridinyl-(2)-methyl]-harnstoffs* (IV) wurden abgesaugt; Ausb. 54% d. Th. Aus Methanol Schmp. 135°.

$C_{15}H_{26}N_4O_3$ (310.4) Ber. C 58.04 H 8.44 N 18.05 Gef. C 58.14 H 8.15 N 17.79

Reinheitsgrad (jodometr.) 100%

¹¹⁾ Tables for Identification of Organic Compounds, Chemical Rubber Publishing Company, Cleveland, Ohio 1960.

b) *2-tert.-Butyl-3.3-pentamethylen-oxaziridin (III)*: Eine äther. Lösung von *IIa* wurde mit Benzol versetzt und der Äther durch Evakuieren größtenteils entfernt. Zur benzol. Lösung (60 ccm, enthaltend 40 mMol *IIa*) gab man 10.9 g *tert.-Butylbromid* (80 mMol), 5 g Natriumsulfat sowie 8.25 g feingemörstertes Silbercarbonat und rührte unter Lichtausschluß 8 Stdn. bei Raumtemperatur. Dann schüttelte man die filtrierte Lösung mit 2*n* Na₂CO₃ und anschließend mit einer Lösung von 10 g *I* in 50 ccm Wasser. Nach Trocknen mit Natriumsulfat wurde destilliert. Beim Sdp._{0.6} 43–48° gingen 2 g *III* über, die bei der Redestillation bei 47–48°/0.7 Torr destillierten. Ausb. 36% d. Th. Das IR-Spektrum zeigte die für Oxaziridine charakteristische Bande⁵⁾ bei 1400/cm.

C₁₀H₁₉NO (169.2) Ber. C 70.97 H 11.32 N 8.28 Gef. C 71.31 H 11.25 N 8.67

Aus saurer Jodidlösung wurden 93% der ber. Jodmenge ausgeschieden. Aus der austitrierten Lösung wurde nach Zusatz von Natronlauge mit Benzoylchlorid *N-tert.-Butyl-benzamid* in 80-proz. Ausb. erhalten. Schmp. und Misch-Schmp. 134° (Lit.¹¹⁾: 134°).

c) *Umsetzung mit salpetriger Säure*: 3.2 mMol *IIa* in 2 ccm Diäthylphthalat wurden mit 3 ccm 2*n* H₂SO₄ versetzt. Auf Zugabe einer wäßr. Lösung von 3.3 mMol *Natriumnitrit* wurde stürmisch Gas entwickelt, das im CO₂-Strom entfernt und über konz. Kalilauge aufgefangen wurde, 71.5 ccm (100% d. Th.). Es wurde gaschromatographisch und durch das IR-Spektrum als *Distickstoffmonoxyd* identifiziert. Aus der Reaktionslösung wurde *Cyclohexanon* als 2.4-Dinitro-phenylhydrazon gefällt, Ausb. quantitativ.

Aminierungen

a) *Phenylhydrazin*: Zu 15 ccm Äther, enthaltend 5 mMol *Methyläthylketon-isoxim (IIb)* gab man 1.0 g *Anilin*. Nach 2tägigem Stehenlassen war der Geruch von *IIb* verschwunden. Man entfernte den Äther, erhitze kurz mit 5 ccm 2*n* Essigsäure, engte etwas ein und fällte das gebildete *Phenylhydrazin* mit Benzaldehyd. Ausb. an Benzaldehydphenylhydrazon 0.21 g (22% d. Th.), Schmp. und Misch-Schmp. 154–155°.

b) *3-Äthyl-1-cyclohexyl-diaziridin (IX)*: Zu einer Lösung von 40 mMol *Cyclohexanon-isoxim (IIa)* in 200 ccm Äther gab man 0.6 ccm Eisessig und 8.3 g (60 mMol) *Propionaldehyd-cyclohexylimid (VII)*¹²⁾. Man ließ 1 Tag stehen, wobei der Geruch von *IIa* verschwand. In einem aliquoten Teil wurde eine Ausb. an *IX* von 80% d. Th. jodometrisch bestimmt. Durch Destillation wurden 4.2 g eines durch Schiffsche Base verunreinigten *IX* erhalten. Umkristallisation aus Petroläther ergab *IX* mit einem Reinheitsgrad von 98%. Zur Identifizierung wurde das *Addukt mit Chloral* hergestellt, Schmp. und Misch-Schmp. 102° (Lit.¹³⁾: 101–102°). Die *Hydrolyse* von *IX* mit *Oxalsäure*⁶⁾ ergab *Cyclohexylhydrazinoxalat* in 78-proz. Ausb., Schmp. und Misch-Schmp. 197°.

Aus *VII* und *IIb* entstand *IX* in 75-proz. Ausb.

¹²⁾ A. SKITA und C. WULFF, Liebigs Ann. Chem. **453**, 202 [1927].

¹³⁾ E. SCHMITZ und R. OHME, Chem. Ber. **95**, 795 [1962].