

Gerwalt Zinner und Wolfgang Kliegel

Hydroxylamin-Derivate, XXVI<sup>1)</sup>

## Über Acetale mit *N*-Hydroxy-dialkylaminen

Aus dem Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität Münster (Westf.)\*

(Eingegangen am 23. August 1965)

■

*N*-Hydroxy-dialkylamine lassen sich mit Aldehyden in *O*-Halbacetale überführen; eine Bildung symmetrischer *O,O*-Acetale ist erschwert, jedoch entstehen mit Aminen bzw. Hydrazinen gemischte *O,N*-Acetale, die durch Acylchloride zu *N*-Acyloxy-dialkylaminen und  $\alpha$ -chlorierten Aminen bzw. Hydrazinen aufgespalten werden. Ein entsprechendes Verhalten, einschließlich der Bildung stabiler Dihydro-5-bora-1.3.4-dioxazole aus den Halbacetalen und Diphenylborinsäure zeigen auch die als *N*-Hydroxy-imine aufzufassenden Oxime.

■

Kürzlich haben wir eine größere Anzahl von Umsetzungen einiger *N*-Hydroxy-dialkylamine (**1**) mit Aldehyden (**2**) beschrieben<sup>2)</sup>, die zu *O*-Halbacetalen (**3**) führten, welche sich mit Diphenylborinsäure in sehr gut kristallisierende Dihydro-5-bora-1.3.4-dioxazole überführen ließen, bzw. bei Anwendung von Chloralhydrat als Aldehydkomponente selbst kristallin anfielen. Eine Bildung symmetrischer *O,O*-Acetale (**4**) scheint nach unseren bisherigen Erfahrungen sehr erschwert zu sein, denn auch bei der Umsetzung von 2 Mol *N*-Hydroxy-diäthylamin oder *N*-Hydroxy-morpholin mit 1 Mol Chloralhydrat wurden nur die Halbacetale des Typs **3c** isoliert. Mit *N*-Hydroxy-piperidin haben wir zwar auf gleiche Art eine gegenüber dem Halbacetal (Schmp. 85°) niedriger schmelzende Verbindung (Schmp. 68°) mit den Analysendaten des entsprechenden Vollacetal-Dihydrats erhalten, es dürfte sich dabei jedoch um ein Addukt der Ausgangsstoffe handeln.

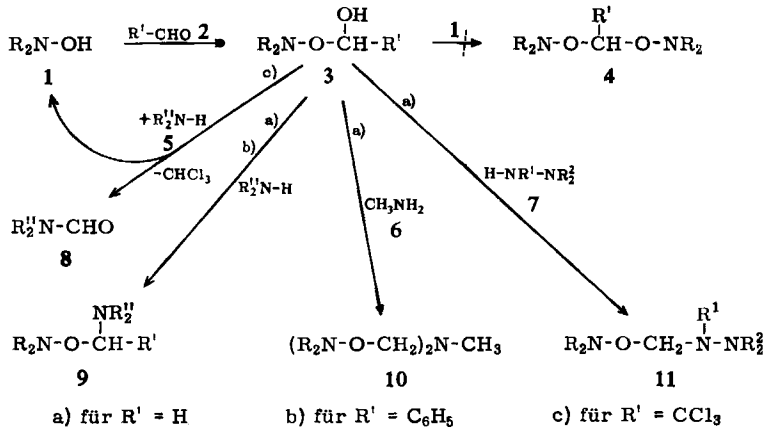
Vollacetale vom Typ der *O,N*-Acetale wie **9–11** ließen sich dagegen leicht herstellen, wenn man Formaldehyd oder Benzaldehyd mit *N*-Hydroxy-dialkylaminen und einer stärker nucleophilen Amin- oder Hydrazin-Komponente wie **5–7** umsetzte. Man kann die drei Komponenten auch in anderer Reihenfolge zusammengeben oder von den vorgebildeten *O*-Halbacetalen **3** ausgehen. Verzweigte Substituenten an der Amin- oder Hydrazin-Komponente behindern die Reaktion offenbar nicht. Methylamin, als Beispiel eines primärenamins, reagiert mit beiden H-Atomen (zu **10**). Die neuen *O,N*-Acetale sind in Tab. 1 aufgeführt.

Wird die Reaktion aber mit solchen *O*-Halbacetalen ausgeführt, die mit Chloral als Aldehyd-Komponente gebildet sind (**3c**), so isoliert man nach der Umsetzung mit

\*) Neue Anschrift: Institut für Pharmazeutische Chemie der Technischen Hochschule Braunschweig.

1) XXV. Mitteil.: G. Zinner und R.-O. Weber, Pharmazie, im Druck; XIX. und XXI–XXIV. Mitteil.: G. Zinner und Mitarbb., Arch. Pharmaz., im Druck; XVIII. Mitteil.: G. Zinner und H. Günther, Chem. Ber. **98**, 1353 (1965).

2) XX. Mitteil.: G. Zinner, W. Ritter und W. Kliegel, Pharmazie **20**, 291 (1965).



Tab. 1. *O,N*-Vollacetale aus *N*-Hydroxy-dialkylaminen, Aldehyden und Aminen bzw. Hydrazinen

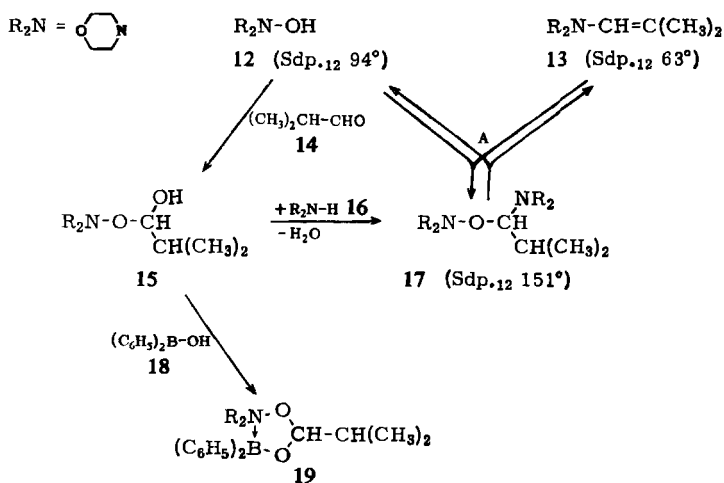
Nr.	Typ 9: $\text{R}_2\text{N}-\text{O}-\text{CH}(\text{R}')-\text{NR}''_2$	Sdp./Torr	$n_D^{20}$ % Ausb.	Summenformel (Mol.-Gew.)	C	H	N
1	$(\text{CH}_3)_2\text{N}$ H $(\text{CH}_3)_2\text{N}$	104–106 <sup>3)</sup>	1.4035 <sup>3)</sup>				
2	$(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{N}$ H $(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{N}$	75°/15	1.4265 80	$\text{C}_9\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}$ (174.3)	Ber. 62.02 Gef. 61.86	12.72 12.57	16.07 16.40
3	$(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{N}$ H $(\text{CH}_3)(\text{C}_6\text{H}_5)\text{N}$	132°/8	1.5198 60	$\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}$ (208.3)	69.19 69.28	9.68 9.43	13.45 13.73
4	$(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{N}$ $\text{C}_6\text{H}_5$ $(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{N}$	74°/0.04	1.5026 20	$\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}$ (250.4)	71.96 71.41	10.47 9.71	11.19 11.30
5	$[(\text{CH}_3)_2\text{CH}]_2\text{N}$ H $[(\text{CH}_3)_2\text{CH}]_2\text{N}$	103–104°/9	1.4416 45	$\text{C}_{13}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}$ (230.4)	67.77 67.62	13.13 13.09	12.16 12.31
6	$(\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2)_2\text{N}$ H Morpholino	Schmp. 71–74° (Petroläther)	25	$\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2$ (312.4)			8.97 8.56
7	Piperidino H Piperidino	127°/13	1.4810 65	$\text{C}_{11}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}$ (198.3)	66.62 66.29	11.18 11.16	14.13 14.82
8	Piperidino H Morpholino	126°/15	1.4804 80	$\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$ (200.3)	59.97 59.86	10.07 9.66	13.99 14.01
9	Piperidino H Pyrrolidino	116°/13	1.4770 80	$\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}$ (184.3)			15.20 15.19
10	Piperidino $\text{C}_6\text{H}_5$ Piperidino	111°/0.001	1.5325 50	$\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}$ (274.4)	74.41 74.91	9.55 9.41	10.21 10.21
11	Morpholino H Morpholino	134°/16 Schmp. 64°	1.4658 *) 75	$\text{C}_9\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$ (202.3)	53.44 53.48	8.97 8.56	13.85 13.89
12	Morpholino H Piperidino	137°/16	1.4802 80	$\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$ (200.3)	59.97 59.71	10.07 9.87	13.99 14.15
13	Morpholino H $(\text{C}_6\text{H}_{11})_2\text{N}$	125–126°/ 0.01	1.4985 60	$\text{C}_{17}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_2$ (296.5)	68.88 68.53	10.88 10.87	9.45 9.42
14	Typ 10: $(\text{R}_2\text{N}-\text{O}-\text{CH}_2)_2\text{N}-\text{CH}_3$ R = $\text{C}_2\text{H}_5$ Typ 11: $\text{R}_2\text{N}-\text{O}-\text{CH}(\text{R}')-\text{NR}''_2$	113°/9	1.4368 40	$\text{C}_{11}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2$ (233.4)	56.62 56.57	11.66 11.53	18.01 18.15
15	$(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{N}$ H $\text{CH}_3$ $\text{CH}_3$	70–72°/12	40	$\text{C}_8\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}$ (175.3)	54.82 54.29	12.08 11.65	23.98 23.92
16	$[(\text{CH}_3)_2\text{CH}]_2\text{N}$ H $\text{CH}_3$ $\text{CH}_3$	88°/9	1.4412 70	$\text{C}_{10}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}$ (203.3)			20.67 20.87
17	Piperidino H $\text{CH}_3$ $\text{CH}_3$	105°/12	1.4620 60	$\text{C}_9\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}$ (187.3)	57.72 57.94	11.32 11.54	22.44 22.50
18	Piperidino H $\text{C}_6\text{H}_{11}$ $\text{CH}_3$	88–89°/0.01	1.4848 60	$\text{C}_{14}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}$ (255.4)	65.84 65.77	11.45 11.34	16.45 16.36
19	Morpholino H $\text{CH}_3$ $\text{CH}_3$	114–116°/15	1.4635 50	$\text{C}_8\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2$ (189.3)	50.77 50.64	10.12 9.85	22.21 22.12

\*) Bei 65°.

3) G. Zinner und W. Kliegel, Arch. Pharmaz., im Druck.

einem Amin kein Vollacetal, sondern nur die Formylverbindung **8** des Amins und das ursprüngliche *N*-Hydroxy-dialkylamin **1**<sup>4)</sup>.

Ein andersartiger Verlauf der Reaktion ergibt sich, wenn man Aldehyde mit  $\alpha$ -ständigem H-Atom verwendet. Solche Aldehyde können mit *N*-Hydroxy-dialkylaminen *O*-Halbacetale (**15**) bilden<sup>2)</sup>, nach Zusatz von Aminen erhält man aber bei der Destillation nicht das *O,N*-Vollacetal (**17**), sondern das betreffende Enamin (**13**). Lediglich durch Anwendung eines großen Überschusses des *N*-Hydroxy-dialkylamins kann die Isolierung des gewünschten Vollacetals ermöglicht werden, was auf das Vorliegen eines im nachstehenden Formelbild angegebenen Gleichgewichts A hinweist. So setzt sich *N*-Hydroxy-morpholin (**12**) mit Isobutyraldehyd (**14**) zum Halbacetal **15** um, welches mit Diphenylborinsäure (**18**)<sup>5)</sup> in das entsprechende Dihydro-5-bora-1.3.4-dioxazol **19** übergeführt werden kann. Nach weiterer Umsetzung mit der äquimolaren Menge Morpholin (**16**) erhält man aus **15** in 90-proz. Ausbeute das Enamin **13** und 80% vom ursprünglich eingesetzten **12**. Bei Anwendung eines 100-proz. Überschusses an **12** führt jedoch die erste Destillation in 68-proz. Ausbeute zum *O,N*-Vollacetal **17** neben **12** und **13**, nachfolgende Destillationen der isolierten Verbindung **17** bewirken eine weitere Aufspaltung.



Die neuen *O,N*-Vollacetale **9** und **11** spalten mit Acylchloriden (**20**) gleichartig auf wie die *O,N*-Acetale des Alkohol-Amin-Typs<sup>6)</sup>. In unserem Falle entstanden neben den  $\alpha$ -chlorierten Aminen<sup>6,7)</sup> (**21**) bzw. den  $\alpha$ -chlorierten Hydrazinen<sup>8)</sup> (**23**) die *O*-

4) Diese unter Abspaltung von Chloroform verlaufende Reaktion erinnert an die bekannte Formylierung von Aminen mit Chloral: A. W. Hofmann, Ber. dtsh. chem. Ges. **5**, 247 (1872); G. B. L. Smith, M. Silver und E. L. Becker, J. Amer. chem. Soc. **70**, 4254 (1948); F. F. Blicke und Chi-Jung-Lu, ebenda **74**, 3933 (1952); **77**, 29 (1955).

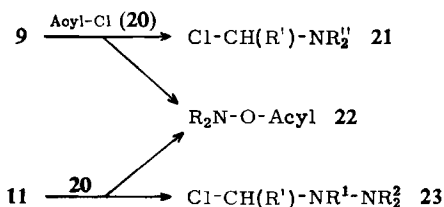
5) An Stelle der Diphenylborinsäure oder ihres Anhydrids kann auch der Aminoäthylester eingesetzt werden.

6) H. Böhme und K. Hartke, Chem. Ber. **93**, 1305 (1960).

7) H. Böhme, E. Mundlos und O.-E. Herboth, Chem. Ber. **90**, 2003 (1957).

8) Als erstes derartiges Derivat haben wir bereits Trimethyl-chlormethyl-hydrazin (Zers.-P. 163°) beschrieben: G. Zinner und W. Ritter, Arch. Pharmaz. **296**, 681 (1963).

acylierten Hydroxylamine **22**. Das Ergebnis der einzelnen Spaltungen ist in Tab. 2 aufgeführt.



Tab. 2. Acylchlorid-Spaltung von *O,N*-Vollacetalen der Tab. 1

Nr.	<i>O,N</i> -Vollacetal (Nr. der Tab. 1)	Acylgruppe in <b>20</b> und <b>22</b>	<i>N</i> -Acyloxy-dialkylamin ( <b>22</b> )			$\alpha$ -Chlor-alkyl-Verbindung						
			Sdp./Torr	$n_D^{20}$	Ausb. % Lit.	Ausb. %	Zers.-P. Lit.	Cl $\odot$ Ber. Gef.	CH <sub>2</sub> O*) Ber. Gef.			
Typ 9			Typ 21									
1	7	CH <sub>3</sub> CO	87–90°/16		70 <sup>9)</sup>	100	6,7)	26.6	25.9	22.4	21.4	
2	10	CH <sub>3</sub> CO	81–82°/8		70 <sup>9)</sup>	99	6)	16.9	16.7			
3	13	CH <sub>3</sub> CO	92–93°/10	1.4551	100 <sup>10a)</sup>	100	6,7)	15.4	15.2	13.1	12.0	
4	11	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CO	Schmp. 81°		85 <sup>10b)</sup>	95	6,7)	26.1	25.2			
5	2	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OCO	68–69°/8	1.4161	89 <sup>9)</sup>	79	6,7)	29.2	28.9	24.7	24.0	
6	12	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OCO	121°/14	1.4506	51 <sup>10c)</sup>	99	6,7)	26.6	25.3	22.4	20.8	
Typ 11			Typ 23									
7	17	CH <sub>3</sub> CO	88°/13		80 <sup>9)</sup>	75	162°	8)	28.9	28.0		
8	18	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OCO	110–112°/12	1.4530	79 <sup>9)</sup>	100	80–82°	***)	18.6	18.0		
9	16	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OCO	87–89°/11	1.4242	85 <sup>**)</sup>	92	161°	8)	28.9	28.1	24.5	23.2

\*) Mit Dimedon.

\*\*\*) [(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH]<sub>2</sub>N–O–CO<sub>2</sub>C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>9</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub> (189.3) Ber. N 7.40 Gef. N 8.11.

\*\*\*\*) (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>N–(C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>)N–CH<sub>2</sub>–Cl, C<sub>9</sub>H<sub>19</sub>ClN<sub>2</sub> (190.7).

Die gleichen Reaktionen wie die *N*-Hydroxy-dialkylamine (**1**) geben auch die Oxime, was wir am Beispiel des Cyclohexanonoxims (**24**) untersucht haben. Mit Chloralhydrat wurde, auch im Molverhältnis 2:1, nur das Halbacetal **25b** gebildet<sup>11)</sup>. Das mit Formaldehyd gebildete Halbacetal **25a** ließ sich, wie die Halbacetale des Typs **3** (bzw. **15**), mit Diphenylborinsäure<sup>5)</sup> in das entsprechende Dihydro-5-bora-1.3.4-dioxazol **26** überführen<sup>12)</sup> und bildete mit Aminen bzw. Hydrazinen die Vollacetal-Verbindungen **27–29**; auch hierbei reagierte Methylanin mit beiden H-Atomen.

Die Acylchlorid-Spaltung ließ sich auch auf diese neuen *O,N*-Acetale anwenden: nach der Einwirkung von Benzoylchlorid isolierten wir *O*-Benzoyl-cyclohexanonoxim

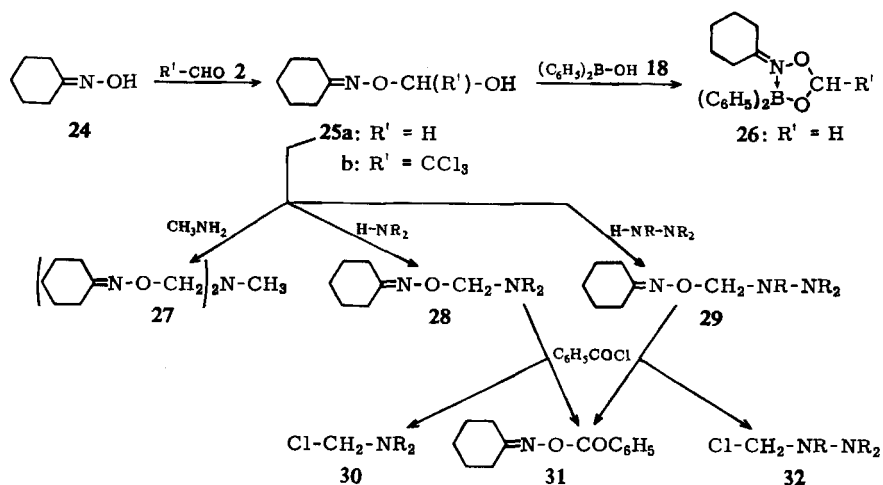
<sup>9)</sup> G. Zinner, Chem. Ber. **91**, 302 (1958).

<sup>10)</sup> G. Zinner und W. Kliegel, Arch. Pharmaz., im Druck: <sup>10a)</sup> Sdp.<sub>0.01</sub> 38°,  $n_D^{20}$  1.4555; <sup>10b)</sup> Schmp. 82–84°; <sup>10c)</sup> Sdp.<sub>16</sub> 123–125°,  $n_D^{20}$  1.4505.

<sup>11)</sup> Umsetzungsprodukte einiger anderer Oxime mit Chloralhydrat sind bereits in der älteren Literatur beschrieben: F. von Heyden Nachfolger, Dtsch. Reichs-Pat. 66877 v. 17. 1. 1893, C. **64**I, 1000 (1893).

<sup>12)</sup> Diese Reaktion der Oxime ist nicht auf Cyclohexanonoxim beschränkt; im Versuchsteil haben wir noch die Umsetzung von Acetonoxim mit Formaldehyd und Diphenylborinsäure beschrieben.

(31) und das betreffende Chlormethylamin (30) bzw. Chlormethylhydrazin (32). Die Acetal-Verbindungen des Cyclohexanonoxims sind in Tab. 3, die Ergebnisse ihrer Spaltung mit Benzoylchlorid in Tab. 4 aufgeführt.



Tab. 3. Acetal-Verbindungen des Cyclohexanonoxims

Nr.	Verbindung	Sdp./Torr	$n_D^{20}$	Ausb. %	Summenformel (Mol.-Gew.)	Ber. Cl	Ber. C	H	N
1	25b	Schmp. 107°		100	$\text{C}_8\text{H}_{12}\text{Cl}_3\text{NO}_2$ (260.6)	Ber. Cl 40.82 Gef. Cl 40.8			
						Ber. C	H	N	
						Gef.			
2	27	127–130°/0.05	1.5027	46	$\text{C}_{15}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_2$ (281.4)	64.02	9.67	14.93	
						63.93	9.52	15.10	
3	28, $\text{R}_2\text{N} =$ Piperidino	80°/0.01 143–145°/10	1.4957	76	$\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}$ (210.3)	68.53	10.54	13.32	
						68.42	10.67	13.26	
4	28, $\text{R} = \text{CH}_3$	97°/12	1.4737	65	$\text{C}_9\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}$ (170.3)				16.45
									16.55
5	29, $\text{R} = \text{CH}_3$	74°/0.01 145–150°/36	1.4790	57	$\text{C}_{10}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}$ (199.3)	60.27	10.62	21.09	
						59.59	10.52	20.65	

Tab. 4. Spaltung der Cyclohexanonoxim-Acetale mit Benzoylchlorid

Nr.	Acetal (Nr. der Tab. 3)	O-Benzoyl-cyclohexanonoxim (31)		Chlormethyl-Verbindung 30 bzw. 32				
		% Ausb.	Schmp. <sup>13)</sup>	% Ausb.	Zers.-P.	Lit.	Ber. Cl <sup>o</sup>	Gef.
1	3	100	63°	100		6,7)	26.6	26.1
2	5	90	64°	100	162°	8)	28.9	28.0

<sup>13)</sup> W. Hüchel und M. Sachs, Liebigs Ann. Chem. 498, 166 (1932); Schmp. 63–64°.

## Beschreibung der Versuche

1. *Umsetzungen von N-Hydroxy-dialkylaminen (1) mit Chloralhydrat im Mol-Verhältnis 2:1*: Ein Gemisch aus 50 mMol 1 und 25 mMol Chloralhydrat wurde vorsichtig geschmolzen und nach dem Erkalten umkristallisiert. Man erhielt

a) mit *N-Hydroxy-diäthylamin* in 44-proz. Ausb. *N-[2.2.2-Trichlor-1-hydroxy-äthoxy]-diäthylamin (3, R = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, R' = CCl<sub>3</sub>)*, Schmp. 69–72° (Petroläther).

C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>Cl<sub>3</sub>NO<sub>2</sub> (235.5) Ber. Cl 45.16 Gef. Cl 44.9

Die gleiche Verbindung entsteht auch im Mol-Verhältnis 1:1.

b) mit *N-Hydroxy-morpholin* in 40-proz. Ausb. *N-[2.2.2-Trichlor-1-hydroxy-äthoxy]-morpholin (3, R<sub>2</sub> = –[CH<sub>2</sub>]<sub>2</sub>–O–[CH<sub>2</sub>]<sub>2</sub>–, R' = CCl<sub>3</sub>)*, Schmp. 103–106° (Petroläther + Chloroform) (Lit.<sup>2)</sup>: 106°).

c) mit *N-Hydroxy-piperidin* in 53-proz. Ausb. gelbliche Nadeln vom Schmp. 68° (Petroläther), die nicht identisch sind mit *N-[2.2.2-Trichlor-1-hydroxy-äthoxy]-piperidin (3, R<sub>2</sub> = –[CH<sub>2</sub>]<sub>5</sub>–, R' = CCl<sub>3</sub>)* (Lit.<sup>2)</sup>: Schmp. 85°), sondern die Elementarzusammensetzung der Ausgangsstoffe (2 C<sub>3</sub>H<sub>11</sub>NO + C<sub>2</sub>H<sub>3</sub>Cl<sub>3</sub>O<sub>2</sub>) bzw. des Dihydrats der Verbindung 4 (R<sub>2</sub> = –[CH<sub>2</sub>]<sub>5</sub>–, R' = CCl<sub>3</sub>) (C<sub>12</sub>H<sub>21</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O) zeigen:

Mol.-Gew. 367.7 Ber. C 39.20 H 6.85 Cl 28.93 N 7.62

Gef. C 39.73 H 6.84 Cl 28.9 N 7.66

2. *Umsetzung von N-[2.2.2-Trichlor-1-hydroxy-äthoxy]-morpholin<sup>2)</sup> mit Morpholin*: Je 50 mMol wurden nach Zugabe einer Spatelspitze trockenem Natriumsulfat 3 Stdn. in 50 ccm Äther rückfließend erwärmt; bei der Destillation erhielt man 4.3 g (84%) *N-Hydroxy-morpholin* (entspr. 1) (Sdp.<sub>8</sub> 86°; n<sub>D</sub><sup>20</sup> 1.470<sup>14)</sup>) und 4.1 g (71%) *N-Formyl-morpholin* (entspr. 8) (Sdp.<sub>7</sub> 102–106°, Schmp. 22–24°; n<sub>D</sub><sup>25</sup> 1.484<sup>15)</sup>).

3. *Substituierte N-Aminomethoxy-dialkylamine (9, R' = H) und N-Hydrazinomethoxy-dialkylamine (11, R' = H)*: Zu 0.1 Mol wäßriger Formaldehyd-Lösung ließ man bei Raumtemperatur unter Rühren zunächst 0.1 Mol *N-Hydroxy-dialkylamin* (evtl. in Wasser gelöst) und anschließend 0.1 Mol des betreffenden *Amins* oder *Hydrazins* zutropfen, sättigte 1 Stde. später mit Kaliumcarbonat, nahm die abgeschiedene Schicht in Äther auf, trocknete über Natriumsulfat und destillierte. Man erhielt folgende Verbindungen der Tab. 1: Nr. 1. *N-Dimethylaminomethoxy-dimethylamin*, 2. *N-Diäthylaminomethoxy-diäthylamin*, 3. *N-Methylanilinomethoxy-diäthylamin*, 5. *N-Diisopropylaminomethoxy-diisopropylamin*, 7. *N-Piperidinomethoxy-piperidin*, 8. *N-Morpholinomethoxy-piperidin*, 9. *N-Pyrrolidinomethoxy-piperidin*, 11. *N-Morpholinomethoxy-morpholin*, 12. *N-Piperidinomethoxy-morpholin*, 13. *N-Dicyclohexylaminomethoxy-morpholin*, 15. *N-[1.2.2-Trimethyl-hydrazinomethoxy]-diäthylamin*, 16. *N-[1.2.2-Trimethyl-hydrazinomethoxy]-diisopropylamin*, 17. *N-[1.2.2-Trimethyl-hydrazinomethoxy]-piperidin*, 18. *N-[2.2-Dimethyl-1-cyclohexyl-hydrazinomethoxy]-piperidin*, 19. *N-[1.2.2-Trimethyl-hydrazinomethoxy]-morpholin*.

4. *N-Morpholinomethoxy-dibenzylamin (Tab. 1, Nr. 6)*: Je 50 mMol *N-Hydroxy-dibenzylamin* und wäßr. Formaldehyd-Lösung erhitzte man rückfließend mit 50 ccm Äthanol bis zur Lösung, fügte dann 4.35 g *Morpholin* (50 mMol) und 5.0 g Calciumoxid hinzu, ließ weitere 6 Stdn. sieden und filtrierte die heiße Lösung. Beim Abkühlen im Eisbad erhielt man 6.7 g *N-Hydroxy-dibenzylamin* zurück (Schmp. 124°); die gewünschte Verbindung kristallisierte nach Zusatz von etwas Äthanol aus der eingengten Mutterlauge im Kühlschrank.

<sup>14)</sup> G. Zinner und W. Kliegel, Arch. Pharmaz., im Druck: Sdp.<sub>8</sub> 83–86°, n<sub>D</sub><sup>20</sup> 1.470; s. a. R. A. Henry und W. M. Dehn, J. Amer. chem. Soc. 72, 2280 (1950): Sdp.<sub>16</sub> 100–102°.

<sup>15)</sup> G. B. L. Smith, M. Silver und E. L. Becker<sup>4)</sup>: Sdp.<sub>19–20</sub> 120–122°, Schmp. 20–21°; n<sub>D</sub><sup>25</sup> 1.4840.

5. *N*-[ $\alpha$ -Dialkylamino-benzyloxy]-dialkylamine (9,  $R' = C_6H_5$ ): Je 0.10 Mol Benzaldehyd, *N*-Hydroxy-dialkylamin und Dialkylamin wurden mit 10.0 g Kaliumcarbonat und 10.0 g Calciumoxid 30 Std. auf dem Wasserbad erhitzt und dann eine Woche bei Raumtemperatur stehengelassen. Das Reaktionsprodukt nahm man in Äther auf, trocknete über Natriumsulfat und destillierte. Man erhielt folgende Verbindungen der Tab. 1: Nr. 4: *N*-[ $\alpha$ -Diäthylamino-benzyloxy]-diäthylamin, 10. *N*-[ $\alpha$ -Piperidino-benzyloxy]-piperidin.

6. *N,N*-Bis-[diäthylamino-oxymethyl]-methylamin (10,  $R = C_2H_5$ ): Wie unter 3. beschrieben, wurden 0.1 Mol Formaldehyd, 0.1 Mol *N*-Hydroxy-diäthylamin und 50 mMol Methylamin in wäbr. Lösung umgesetzt (s. Tab. 1, Nr. 14).

7. Umsetzung von *N*-Hydroxy-morpholin (12) mit Isobutyraldehyd (14) und Morpholin (16)

a) In äquimolaren Mengen: Zu 10.3 g *N*-Hydroxy-morpholin (0.10 Mol) ließ man in Anwesenheit von je 5.0 g Kaliumcarbonat und Calciumoxid zunächst langsam 7.2 g Isobutyraldehyd (0.10 Mol) und anschließend 8.7 g Morpholin (0.10 Mol) so eintropfen, daß keine Erwärmung über Raumtemperatur eintrat. Anderntags nahm man in Äther auf und trocknete über Natriumsulfat; bei der Destillation erhielt man 12.6 g (89%) *N*-[2-Methyl-propenyl]-morpholin (13), Sdp.<sub>11</sub> 60–65°,  $n_D^{20}$  1.4661,  $\nu_{C=C}$  1681/cm (Lit.<sup>16</sup>): Sdp.<sub>20</sub> 89–93° und 8.3 g (81%) *N*-Hydroxy-morpholin (12), Sdp.<sub>11</sub> 87–91°,  $n_D^{20}$  1.470 (Lit.<sup>14</sup>): Sdp.<sub>8</sub> 83–86°,  $n_D^{20}$  1.470).

b) Mit 100% Überschuß an *N*-Hydroxy-morpholin: Mit 20.6 g *N*-Hydroxy-morpholin (0.2 Mol) erhielt man:

1) 2.3 g (16%) *N*-[2-Methyl-propenyl]-morpholin (13), Sdp.<sub>13</sub> 64°,  $n_D^{20}$  1.4667 (siehe unter a).

$C_8H_{15}NO$  (141.2) Ber. C 68.04 H 10.71 N 9.92 Gef. C 68.23 H 10.68 N 9.86

2) 9.8 g (48% = 96% des Überschusses) *N*-Hydroxy-morpholin (12), Sdp.<sub>13</sub> 91–94°,  $n_D^{20}$  1.470 (siehe unter a).

3) 16.6 g (68%) *N*-[1-Morpholino-isobutyloxy]-morpholin (17), Sdp.<sub>11</sub> 145–150°, Sdp.<sub>0.01</sub> 95°,  $n_D^{20}$  1.4742.

$C_{12}H_{24}N_2O_3$  (244.3) Ber. C 58.99 H 9.90 Gef. C 58.49 H 9.87

Bei nochmaliger Destillation wurden unter Abspaltung von 12 und 13 nur noch 2.5 g (10%) 17 erhalten.

8. 2-Isopropyl-4-[3-oxa-pentamethylen]-5,5-diphenyl-dihydro-5-bora-1,3,4-dioxazol (19): Einige Tropfen *N*-Hydroxy-morpholin (12) erwärmte man in 2 ccm Äthanol kurz mit einigen Tropfen Isobutyraldehyd, fügte eine Spatelspitze Diphenylborinsäure-[ $\beta$ -amino-äthylester] hinzu, kochte kurz auf und ließ in der Kälte stehen. Die sich bald abscheidenden Kristalle ergaben aus Äthanol den Schmp. 152–154°.

$C_{20}H_{26}BNO_3$  (339.2) Ber. N 4.13 Gef. N 4.05

9. Spaltung der *O,N*-Acetale 9 und 11 mit Säurechloriden (Tab. 2): Zu einer Lösung von 50 mMol des *O,N*-Acetals (9 bzw. 11) in 50 ccm absol. Äther ließ man bei sorgfältigem Ausschluß von Feuchtigkeit unter Rühren eine Lösung von 50 mMol des frisch dest. Säurechlorids (20) in 50 ccm absol. Äther sehr langsam zutropfen. Die sofort ausfallende  $\alpha$ -Chlor-alkyl-Verbindung 21 bzw. 23 wurde nach einstdg. Nachrühren schnell durch eine Glasfritte abgesaugt, mit zunächst absol. Äther und dann Petroläther (40°) gewaschen und i. Vak. getrocknet. Mutterlauge und Waschlösungen trennte man nach kurzem Stehenlassen von evtl. noch nachträglich ausfallenden Flocken ab, schüttelte mit wenig Wasser aus, trocknete über Natriumsulfat und destillierte das *N*-Acyloxy-dialkylamin 22. Experimentelle Daten s. Tab. 2.

<sup>16</sup>) P. L. de Benneville und J. H. Macartney, J. Amer. chem. Soc 72, 3074 (1950).

10. *O*-[2.2.2-Trichlor-1-hydroxy-äthyl]-cyclohexanonoxim (**25b**): 3.5 g Cyclohexanonoxim (31 mMol) und 5.1 g Chloralhydrat (31 mMol) erhitzte man nach Zugabe von 5.0 g Natriumsulfat 4 Stdn. rückfließend in 40 ccm Methylchlorid. Nach Entfernen des Lösungsmittels kristallisierte man aus Methylchlorid und Petroläther (40°) um. (s. Tab. 3, Nr. 1).

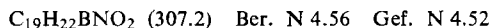
11. *N,N*-Bis-[cyclohexylidenamino-oxymethyl]-methylamin (**27**): In 0.1 Mol wäbr. Formaldehyd-Lösung löste man unter leichtem Erwärmen 11.3 g Cyclohexanonoxim (0.10 Mol), ließ dann bei Eiskühlung unter Rühren langsam 50 mMol wäbr. Methylamin-Lösung zutropfen, sättigte 1 Stde. später mit Kaliumcarbonat, nahm die abgeschiedene Schicht in Äther auf, trocknete über Natriumsulfat und destillierte (s. Tab. 3, Nr. 2).

12. *O*-Piperidinomethyl-cyclohexanonoxim (**28**,  $R_2 = -[CH_2]_5-$ ): Wie unter 11. beschrieben, wurden je 0.1 Mol wäbr. Formaldehyd-Lösung, Cyclohexanonoxim und Piperidin miteinander umgesetzt und aufgearbeitet (s. Tab. 3, Nr. 3). Die Aufspaltung mit Benzoylchlorid in absol. Äther erfolgte, wie unter 9. beschrieben; man erhielt *O*-Benzoyl-cyclohexanonoxim (**31**) und *N*-Chlormethyl-piperidin, s. Tab. 4, Nr. 1.

13. *O*-Dimethylaminomethyl-cyclohexanonoxim (**28**,  $R = CH_3$ ): Wie unter 11. beschrieben, wurden je 0.1 Mol wäbr. Formaldehyd-Lösung, Cyclohexanonoxim und wäbr. Dimethylamin-Lösung umgesetzt und aufgearbeitet (s. Tab. 3, Nr. 4).

14. *O*-Trimethylhydrazinomethyl-cyclohexanonoxim (**29**,  $R = CH_3$ ): Wie unter 11. wurden je 0.1 Mol wäbr. Formaldehyd-Lösung, Cyclohexanonoxim und 1.1.2-Trimethyl-hydrazin umgesetzt (s. Tab. 3, Nr. 5). Die Aufspaltung mit Benzoylchlorid in absol. Äther wie unter 9. ergab *O*-Benzoyl-cyclohexanonoxim und 1.1.2-Trimethyl-2-chlormethyl-hydrazin, s. Tab. 4, Nr. 2.

15. 4-Cyclohexyliden-5.5-diphenyl-dihydro-5-bora-1.3.4-dioxazol (**26**,  $R' = H$ ): Eine Spatelspitze Cyclohexanonoxim erwärmte man in 2 ccm Äthanol kurz mit 0.5 ccm wäbr. Formaldehyd-Lösung, fügte eine Spatelspitze Diphenylborinsäure-[ $\beta$ -amino-äthylester] hinzu, kochte kurz auf und ließ in der Kälte stehen. Die sich alsbald abscheidenden Kristalle kamen aus Äthanol mit Schmp. 137—138°.



16. 4-Isopropyliden-5.5-diphenyl-dihydro-5-bora-1.3.4-dioxazol: Wie unter 15., jedoch ausgehend von Acetonoxim. Schmp. 148—149° (Äthanol).

