

Horst Gnichtel

## Über $\alpha$ -Tritylamino-ketoxime

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Freien Universität Berlin

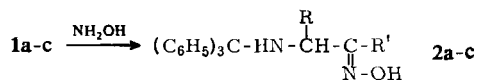
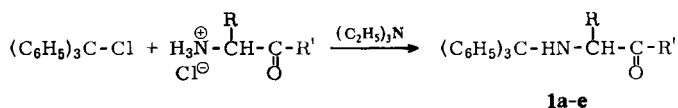
(Eingegangen am 5. Oktober 1965)

$\alpha$ -Tritylamino-ketoxime werden aus den Ketonen mit Hydroxylamin erhalten und mit äthanol. Salzsäure in die  $\alpha$ -Amino-ketoxim-hydrochloride bekannter Konfiguration übergeführt. Die Konfiguration der  $\alpha$ -Tritylamino-ketoxime wird durch Tritylierung der  $\alpha$ -Amino-ketoxime bestimmt.

In einer vorangegangenen Arbeit<sup>1)</sup> wurde die Darstellung von  $\alpha$ -Amino-ketoximen aus den Phthaloylaminoverbindungen durch Hydrazinolyse beschrieben. Die Acylierung der Aminoketone verhindert deren Selbstkondensation zu Dihydropyrazinen bei der Oximierung.

Als schützende Gruppe wird hier der in der Peptidchemie mit großem Erfolg verwendete Tritylrest benutzt<sup>2)</sup>. Die Umsetzung von Tritylchlorid mit  $\alpha$ -Amino-keton-hydrochlorid läßt sich in wasserfreiem Medium durchführen. Durch langsame Zugabe von Triäthylamin läßt sich verhindern, daß sich das freigesetzte Aminoketon kondensiert.

Die *N*-Trityl-aminoketone **1a–c** lassen sich in alkohol. Lösung mit Hydroxylammoniumchlorid und Natriumcarbonat in die Oxime **2a–c** überführen.



**a:** R = H, R' = CH<sub>3</sub>

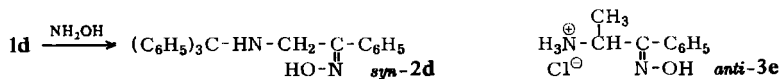
**c:** R, R' = -[CH<sub>2</sub>]<sub>4</sub>-

**e:** R = CH<sub>3</sub>, R' = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>

**b:** R = R' = CH<sub>3</sub>

**d:** R = H, R' = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>

Aus  $\alpha$ -Tritylamino-acetophenon (**1d**) entstand auf dem gleichen Wege das *syn*- $\alpha$ -Tritylamino-acetophenonoxim (*syn*-**2d**), das mit dem von Fischer und Grob<sup>3)</sup> durch Tritylierung von *syn*- $\alpha$ -Amino-acetophenonoxim erhaltenen identisch ist.



<sup>1)</sup> H. Gnichtel, Chem. Ber. **98**, 567 (1965).

<sup>2)</sup> A. Hillmann-Elies, G. Hillmann und H. Jatzkewitz, Z. Naturforsch. **8b**, 445 (1953).

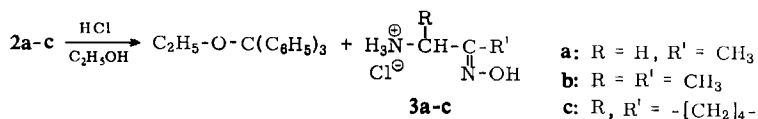
<sup>3)</sup> H. P. Fischer und C. A. Grob, Helv. chim. Acta **45**, 2536 (1962).

Die Oximierung von **1e** gelang auf diesem Wege nicht. Erst bei sechsstdg. Kochen in Pyridin/Äthanol mit Hydroxylammoniumchlorid trat Oximierung ein, gleichzeitig aber Detritylierung, so daß *anti*- $\alpha$ -Amino-propiofenonoxim-hydrochlorid (**3e**) und Äthyl-trityl-äther isoliert werden konnten.

Die Labilität der Tritylaminoketoxime zeigt sich auch bei längerem Kochen in Alkohol. Hierbei spaltet sich der Tritylrest unter Bildung von Alkyl-trityl-äther und  $\alpha$ -Amino-ketoxim bzw. Dihydropyrazin ab.

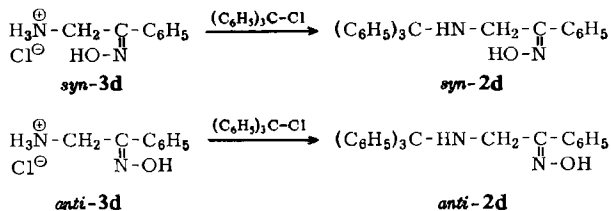
Die Konfiguration der Tritylaminoketoxime **2a–d** läßt sich nicht durch die Beckmannsche Reaktion bestimmen. Durch *p*-Toluolsulfonylchlorid in Pyridin tritt Spaltung des Moleküls ein; es wurde Tritylammoniumchlorid isoliert. Eine Schwermetallkomplexbildung in alkohol. Lösung konnte nicht beobachtet werden. Die bei aromatischen Verbindungen zwar grundsätzlich mögliche Konfigurationsbestimmung durch die UV-Absorption<sup>4)</sup> entfällt hier wegen der starken Absorption des Tritylrestes im gleichen Bereich.

Die Oxime **2a–c** spalten in äthanol. Lösung mit der äquivalenten Menge äthanol. Salzsäure den Tritylrest ab. Die erhaltenen  $\alpha$ -Amino-ketoxim-hydrochloride **3a–c** sind mit den aus den entsprechenden  $\alpha$ -Phthaloylamino-ketoximen entstandenen<sup>1)</sup> identisch, haben also *anti*-Aminooxim-Konfiguration.



Aus *syn*-**2d** wird dagegen *syn*- $\alpha$ -Amino-acetophenonoxim-hydrochlorid (*syn*-**3d**) erhalten. Die UV-Absorption ( $\lambda_{max} = 245.5$  nm;  $\log \epsilon = 4.05$ ) und das Fehlen einer Komplexbildung beweisen die *syn*-Konfiguration. Das *anti*-Isomere<sup>1)</sup> absorbiert bei 231 nm,  $\log \epsilon = 3.97$ . Auch die Schmelzpunkte sind unterschiedlich (*syn*: 162–163°; *anti*: 177–179°). Das IR-Spektrum von *syn*-**3d** weist eine Absorption bei 2900–3400/cm auf, das *anti*-**3d** eine separate OH-Absorption bei 3497/cm, die bei allen *anti*- $\alpha$ -Amino-ketoxim-hydrochloriden zu beobachten ist. Durch Neutralisation von *syn*-**3d** entsteht das freie *syn*- $\alpha$ -Amino-acetophenoxim<sup>5)</sup>.

Zur Bestimmung der Konfiguration der *N*-Trityl-aminoketoxime **2a–d** wurden die  $\alpha$ -Amino-ketoxime **3a–d** trityliert. Um sicher zu sein, daß hierbei kein Konfigurationswechsel eintritt, wurde das Isomerenpaar *syn*- und *anti*- $\alpha$ -Amino-acetophenonoxim-HCl (*syn*- und *anti*-**3d**) in die Tritylverbindungen übergeführt.



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

<sup>5)</sup> S. Gabriel und G. Eschenbach, Ber. dtsh. chem. Ges. **30**, 1127 (1897).

Die entstandenen Isomeren haben den gleichen Schmelzpunkt, zeigen gemischt aber eine Schmelzpunktsdepression. Die UV-Spektren sind deutlich verschieden. *syn*-**2d** weist eine Schulter auf der langwelligen Seite der Trityl-Absorption bei 245–250 nm auf, die bei *anti*-**2d** fehlt. Charakteristischer ist der Unterschied der IR-Spektren, vor allem für die N–O-Absorption, die nach *Califano* und *Lüttke*<sup>6)</sup> bei 950/cm auftritt. Während die *syn*-Verbindung bei 920/cm absorbiert, liegt die Bande für das *anti*-Isomere bei 965/cm. Daraus ist zu schließen, daß durch die Tritylierung die Konfiguration nicht geändert wird.

Der Vergleich der aus den Tritylaminoketonen erhaltenen Oxime **2a**–**d** mit den aus den  $\alpha$ -Amino-ketoximen **3a**–**d** erhaltenen Tritylaminoketoximen ergab Identität, so daß **2a**–**c** *anti*-, das aus **1d** erhaltene **2d** jedoch *syn*-Konfiguration besitzen.

### Beschreibung der Versuche

*Tritylierung der  $\alpha$ -Amino-ketone*: Zu 10 mMol *Aminoketon-hydrochlorid* und 2.8 g (10 mMol) *Triphenylmethylchlorid* wird in trockenem Chloroform bei 0° unter Rühren langsam 2.8 ccm *Triäthylamin* getropft. Nach 2stdg. Rühren beläßt man über Nacht bei Raumtemp., wäscht dann mit Wasser und trocknet über MgSO<sub>4</sub>. Das Lösungsmittel wird i. Vak. vollständig abdestilliert und der Rückstand aus Ligroin oder Äthanol umkristallisiert (Tab. 1).

Tab. 1. Dargestellte  $\alpha$ -Tritylamino-ketone **1a**–**e**

Ausgangsverbindung	Dargest. Verb.	% Ausb. Schmp.	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analyse		
				C	H	N
Aminoaceton · HCl <sup>7)</sup>	<b>1a</b>	76 101 <sup>a)</sup>	C <sub>22</sub> H <sub>21</sub> NO (315.4)	Ber. 83.77 Gef. 83.75	6.71 6.73	4.44 4.67
3-Amino-butanon-(2) · HCl <sup>8)</sup>	<b>1b</b>	64 104–106 <sup>b)</sup>	C <sub>23</sub> H <sub>23</sub> NO (329.4)	Ber. 83.85 Gef. 83.76	7.04 7.24	4.25 3.78
$\alpha$ -Amino-cyclohexanon · HCl <sup>9)</sup>	<b>1c</b>	68 168 <sup>a)</sup>	C <sub>25</sub> H <sub>25</sub> NO (355.5)	Ber. 84.47 Gef. 84.27	7.09 6.81	3.94 4.03
$\alpha$ -Amino-acetophenon · HCl <sup>10)</sup>	<b>1d</b>	79 119–121 <sup>b)</sup>	C <sub>27</sub> H <sub>23</sub> NO (377.5)	Ber. 85.90 Gef. 86.04	6.14 6.23	3.71 3.80
$\alpha$ -Amino-propiofenon · HCl <sup>11)</sup>	<b>1e</b>	64 163–164 <sup>a)</sup>	C <sub>28</sub> H <sub>25</sub> NO (391.5)	Ber. 85.90 Gef. 85.52	6.44 6.52	3.58 3.80

a) Aus Äthanol. b) Aus Ligroin.

*Darstellung der  $\alpha$ -Tritylamino-ketoxime **2a**–**d***: 10 mMol *Tritylaminoketon (1)*, 1 g *Hydroxylammoniumchlorid* und 1 g *Natriumcarbonat* erhitzt man in Äthanol 3 1/2 Stdn. auf dem Wasserbad. Die heiß filtrierte Lösung wird i. Vak. konzentriert, die Oxime werden aus Äthanol oder Ligroin umkristallisiert (Tab. 2).

6) *S. Califano* und *W. Lüttke*, Z. physik. Chem. 6, 97 (1956).

7) *S. Gabriel* und *G. Pinkus*, Ber. dtsch. chem. Ges. 26, 2198 (1893).

8) *G. F. Fargher* und *F. L. Pyman*, J. chem. Soc. [London] 115, 233 (1919).

9) *H. E. Baumgarten* und *F. A. Bower*, J. Amer. chem. Soc. 76, 4563 (1954).

10) *C. Mannich* und *F. L. Hahn*, Ber. dtsch. chem. Ges. 44, 1545 (1911).

11) *H. Zinner* und *G. Brossmann*, J. prakt. Chem. [4] 5 (277), 94 (1957).

Tab. 2. Dargestellte  $\alpha$ -Tritylamino-ketoxime 2a–d

Oxim	Ausgangs- Verb.	Methode <sup>a)</sup> % Ausb.	Schmp.	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analyse			IR-Spektrum <sup>b)</sup> (cm <sup>-1</sup> )		
					C	H	N	OH	C=N	N-O
2a	1a	A: 76	162–163 <sup>c)</sup>	C <sub>22</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O (330.4)	Ber. 79.97	6.71	8.48	3200	1585	
	3a	B: 40			Gef. 79.66	6.52	8.45			
2b	1b	A: 61	135–136 <sup>d)</sup>	C <sub>23</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O (344.5)	Ber. 80.20	7.02	8.13	3600	1630	905
	3b	B: 35			Gef. 80.37	7.22	8.29			
2c	1c	A: 73	135–137 <sup>d)</sup>	C <sub>25</sub> H <sub>26</sub> N <sub>2</sub> O (370.5)	Ber. 81.05	7.07	7.56	3450	1610	960
	3c	B: 43			Gef. 81.18	6.91	7.46			
syn-2d	1d	A: 67	139–141 <sup>e)</sup>	C <sub>27</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O (392.5)	Ber. 82.62	6.16	7.14	3300	1600	920
anti-2d	f)	B: 32	138–140 <sup>d,g)</sup>	C <sub>27</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O (392.5)	Ber. 82.62	6.16	7.14	3200	1590	965
					Gef. 82.44	6.18	7.18			

<sup>a)</sup> A: Oximierung von 1; B: Tritylierung von 3. <sup>b)</sup> KBr-Preßling. <sup>c)</sup> Aus Äthanol. <sup>d)</sup> Aus Ligroin.  
<sup>e)</sup> Lit.<sup>3)</sup> Schmp. 132–134°. <sup>f)</sup> anti- $\alpha$ -Amino-acetophenoxim·HCl. <sup>g)</sup> Schmp.-Depression mit syn-2d.

**Abspaltung der Tritylgruppe:** 5 mMol *Tritylamino-ketoxim* 2a–d in absol. Äthanol versetzt man mit 5 ccm 1*n* äthanol. *Salzsäure* und erhitzt 30 Min. unter Rückfluß. Dann wird i. Vak. konzentriert und mit absol. Äther das  $\alpha$ -Amino-ketoxim-hydrochlorid (3) gefällt. Aus Äthanol/Äther wird umkristallisiert. Aus der Mutterlauge isoliert man *Äthyl-trityl-äther*, Schmp. 80° (Lit.<sup>12)</sup>: 82–83°).

*anti-3a*<sup>13)</sup>: Ausb. 96%, Schmp. 156°; *anti-3b*<sup>13)</sup>: Ausb. 78%, Schmp. 160–162°; *anti-3c*<sup>13)</sup>: 92% Ausb., Schmp. 218–219°.

*syn- $\alpha$ -Amino-acetophenoxim·HCl* (syn-3d): Ausb. 93%; Schmp. 162–163°.

UV (Äthanol):  $\lambda_{\max}$  245.5 nm (log  $\epsilon$  = 4.05).

IR (KBr): 2900–3400 (ss), 1565 (s), 1500 (s), 945/cm (ss).

C<sub>8</sub>H<sub>11</sub>N<sub>2</sub>O]Cl (186.7) Ber. C 51.48 H 5.94 Cl 19.00 N 15.01  
 Gef. C 51.39 H 6.12 Cl 18.40 N 14.95

*syn- $\alpha$ -Amino-acetophenoxim* kristallisiert aus der wäbr. Lösung von syn-3d durch Zugabe von verd. *Ammoniak*. Ausb. 87%. Plättchen aus Äthanol vom Schmp. 136° (Lit.: 136°<sup>11)</sup>, 140°<sup>5)</sup>).

*anti- $\alpha$ -Amino-propiofenoxim-hydrochlorid* (3e): 3.9 g  $\alpha$ -Tritylamino-propiofenon (1e) und 1 g *Hydroxylammoniumchlorid* werden in Pyridin/Äthanol (1:1) 6 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels i. Vak. wird der Rückstand in Äther/Wasser aufgenommen. Durch Eindampfen der wäbr. Phase i. Vak. und Umkristallisieren aus Äthanol/Äther erhält man 1.7 g (85%) 3e vom Schmp. 218–219°<sup>13)</sup>.

Aus der Ätherlösung wird *Äthyl-trityl-äther*, Schmp. 80° (Lit.<sup>12)</sup>: 82–83°), isoliert.

**Tritylierung der  $\alpha$ -Amino-ketoxime:** 5 mMol  $\alpha$ -Amino-ketoxim·HCl 3 schlämmt man in trockenem Methylenchlorid auf, versetzt mit 1.4 ccm *Triäthylamin* und läßt langsam unter Rühren bei Raumtemp. 1.4 g *Triphenylmethylchlorid* in Methylenchlorid hinzutropfen. Nach 2 Stdn. wird mit Wasser gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und i. Vak. zur Trockne gebracht. Umkristallisiert wird aus Ligroin bzw. Äthanol (Tab. 2).

**Beckmann-Reaktion der Tritylamino-ketoxime:** 5 mMol *Tritylamino-ketoxim* 2 löst man in 10 ccm Pyridin und gibt bei 0° eine kalte Lösung von 1.1 g *p-Toluolsulfonylchlorid* in 10 ccm Pyridin hinzu. Nach 30 Min. bei Raumtemp. wird weitere 30 Min. auf dem Wasserbad erwärmt und dann auf 0° abgekühlt. Es kristallisiert *Tritylammoniumchlorid* (Ausb. 92%) vom Schmp. 244–245° (im zugeschmolzenen Rohr) (Lit.<sup>14)</sup>: 244°).

<sup>12)</sup> M. Gomberg, Ber. dtsh. chem. Ges. 35, 1834 (1902).

<sup>13)</sup> H. Gnichtel, Chem. Ber. 98, 574 (1965).

<sup>14)</sup> K. Elbs, Ber. dtsh. chem. Ges. 16, 1276 (1883).