

Gerwalt Zimmer und Wolfgang Kliegel

Hydroxylamin-Derivate, XXX¹⁾

Zur Kenntnis der *N.N'*-Dihydroxy-amine

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

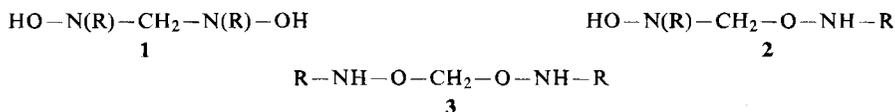
(Eingegangen am 18. März 1966)

■

N-Alkyl-hydroxylamine geben mit der halbmolaren Menge Formaldehyd Verbindungen, deren NMR-Spektren ihre Struktur als *N.N'*-Dihydroxy-amine (1) sicherstellen.

■

Für die bei der Umsetzung *N*-monosubstituierter Hydroxylamine mit der halbmolaren Menge Formaldehyd erhaltenen Acetal-Verbindungen bestehen drei Strukturmöglichkeiten, nämlich die eines *N.N*-Acetals (*N.N'*-Dihydroxy-amine) 1, eines *N.O*-Acetals 2 oder eines *O.O*-Acetals 3. Die ersten derartigen Verbindungen synthetisierte Bamberger²⁾ aus *N*-Aryl-hydroxylaminen und ordnete ihnen die Struktur 1 zu; bei sterischer Behinderung des N-Atoms durch die Arylgruppe entstanden Verbindungen mit andersartigen Eigenschaften, für welche die Struktur 3 angenommen wurde²⁾.



Ausgehend von *N*-Alkyl-hydroxylaminen erwähnt die Literatur bisher nur ein einziges Reaktionsprodukt, nämlich aus *N*-Methyl-hydroxylamin³⁾; eine exakte Elementaranalyse, in unserem Arbeitskreis von Ritter⁴⁾ durchgeführt, bestätigt die erwartete Zusammensetzung eines Kondensationsproduktes aus 2 Mol *N*-Methyl-hydroxylamin und 1 Mol Formaldehyd. Wir haben nun noch einige höhere Homologe hergestellt (s. Tabelle im Versuchsteil) und dabei gefunden, daß der verzweigte Isopropylrest die Reaktion nicht behindert; die geringere Ausbeute an Cyclohexyl-Derivat dürfte daher auch nicht auf einer sterischen Behinderung beruhen, sondern durch die löslichkeitsbedingte andere Reaktionsführung verursacht sein.

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

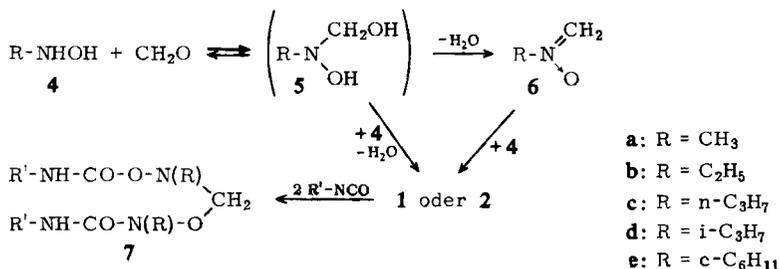
1) XXIX. Mitteil.: G. Zinner und R. Moll, Chem. Ber. 99, 1292 (1966).

2) E. Bamberger, Ber. dtsh. chem. Ges. 33, 941 (1900); E. Bamberger und F. Tschirner, ebenda 33, 955 (1900).

3) H. Hellmann und K. Teichmann, Chem. Ber. 89, 1134 (1956), erhielten diese Verbindung (Schmp. 112–113°) als einziges definiertes Reaktionsprodukt beim Versuch einer unsymmetrischen Kondensation von *N*-Methyl-hydroxylamin mit Formaldehyd und Piperidin bzw. Morpholin; s. a. H. Ulrich und A. A. R. Sayigh, J. chem. Soc. [London] 1963, 1098. Hellmann und Teichmann haben auch in der Aralkylreihe ein entsprechendes Reaktionsprodukt mit *N*-Benzyl-hydroxylamin hergestellt.

4) W. Ritter, Dissertat., Univ. Marburg 1963.

Bei der Formulierung eines Reaktionsmechanismus wird man, wie auch die Bildung eines Nitrons mit Benzaldehyd⁵⁾ zeigt, einen elektrophilen Angriff des Formaldehyds am Stickstoffatom (zu 5) annehmen dürfen. Die zweite Molekel 4 könnte sich nun unter *N*-Alkylierung zur symmetrischen Verbindung 1 umsetzen, wobei zunächst dahingestellt bleibt, ob die Stufe des Nitrons (6)⁶⁾ durchlaufen wird oder die Kondensation direkt aus 5 heraus erfolgt:



Die weitere Strukturmöglichkeit als gemischtes *N,O*-Acetal 2, welches bei einer *O*-Alkylierung der zweiten Hydroxylamin-Molekel entstünde, erscheint zunächst zwar unwahrscheinlich, muß aber um so mehr in die Betrachtung einbezogen werden, als wir bei der Einwirkung von Isocyan säureestern auf die Kondensationsprodukte (also 1 oder 2) Verbindungen des Typs 7 erhielten, die eindeutig als Biscarbamoyl-Derivate des Typs 2 vorliegen⁷⁾ und somit die Struktur eines *N,O*-Acetals auch im Ausgangsstoff vermuten lassen. Durch die Untersuchung der kernmagnetischen Resonanz kann jedoch gezeigt werden, daß die Kondensationsprodukte in der symmetrischen Form 1 von *N,N'*-Dihydroxy-aminaleen vorliegen; bei der Reaktion mit Isocyan säureestern tritt also eine *Acetal-Umlagerung* ein, über die wir an anderer Stelle berichten⁷⁾.

Die NMR-Spektren (60 MHz; Varian A-60)⁸⁾ der Kondensationsprodukte zeigen ein Zwei-Protonen-Singulett im Bereich von $\delta = 9.3-9.6$ ppm (Tetramethylsilan als Standard), welches sich den beiden Hydroxyl-Protonen einer *N,N'*-Dihydroxy-aminale-Struktur 1 zuordnen läßt; bei den *O*-alkylierten Derivaten (*N,N'*-Dialkoxy-aminale⁹⁾) fehlt nämlich dieses Signal, ebenso bei den Tetraalkylaminaleen. Daß in der Hydroxylamin-Reihe *N*-gebundene Protonen diese hohe negative Verschiebung nicht zeigen, geht aus dem NMR-Spektrum der *N,O*-Dialkyl-hydroxylamine (R-NH-OR) hervor: das NH-Signal fanden wir im *N,O*-Diäthyl-hydroxylamin bei 5.33 ppm (bzw. in CCl₄-Verdünnung 1 : 10 bei 5.12 ppm).

Die bei den *N,N'*-Dihydroxy-aminaleen gefundene, starke Verschiebung des OH-Protonen-Signals nach niedrigerer Feldstärke dürfte auf einer starken *intramolekularen* Wasserstoffbrückenbindung beruhen, denn *N*-Hydroxy-diäthylamin, bei dem die konstitutionelle Voraussetzung dazu fehlt, zeigt das Signal bei $\delta = 8.04$ ppm (bzw. in CCl₄-Verdünnung 1 : 10 bei 7.55 ppm).

5) W. Traube und A. P. Schulz, Ber. dtsh. chem. Ges. 56, 1856 (1923).

6) *N*-Methyl-nitron haben wir bei der äquimolaren Umsetzung von *N*-Methyl-hydroxylamin und Formaldehyd gefaßt: Sdp. 11 72°, $\nu_{\text{C=N}}$ 1590/cm.

7) G. Zinner und W. Kliegel, XXXI. Mitteil. dieser Reihe: Arch. Pharmaz., im Druck.

8) Für die Aufnahme der NMR-Spektren danken wir Herrn Dr. G. Rücker, Inst. f. Pharmazeutische Chemie der Universität Münster.

9) G. Zinner, W. Kliegel und W. Ritter, Chem. Ber. 99, 1285 (1966).

Beschreibung der Versuche

N,N'-Dihydroxy-aminale (1)

1. 0.1 Mol *N-Methyl-* bzw. *N-Äthyl-, N-Propyl-* oder *N-Isopropyl-hydroxylamin-hydrochlorid* in 30 ccm Wasser wurden bei Raumtemp. unter Rühren mit 6.9 g *Kaliumcarbonat* (50 mMol) und anschließend tropfenweise mit 50 mMol *Formaldehyd* in wäbr. Lösung versetzt. Die dabei entstehenden, in einer Schaumschicht suspendierten Kristalle (**1a–d**) saugte man scharf ab; den in Lösung befindlichen Anteil gewann man durch Extraktion mit Chloroform. Umkristallisiert wurde aus Äthanol.

2. 1.15 g *N-Cyclohexyl-hydroxylamin* (10 mMol) und 5 mMol *Formaldehyd* in wäbr. Lösung erhitze man in 20 ccm Äthanol bis zum Sieden. Beim Erkalten wurde die Hälfte des Hydroxylamins zurückgewonnen, **1e** ließ sich durch starkes Abkühlen aus der Mutterlauge isolieren. Umkristallisiert wurde aus Äthanol.

Dargestellte *N,N'*-Dihydroxy-aminale **1a–e**

<i>N,N'</i> -Dihydroxy-	Schmp.	Ausb. (%)	Summen- formel (Mol.-Gew.)	Analysen			
				C	H	N	
-bis-methylamino- methan (1a)	113–114°	83–94 ⁴⁾	C ₃ H ₁₀ N ₂ O ₂ (106.1)	Ber.	33.95	9.50	26.40
				Gef.	34.08	9.74	26.40
-bis-äthylamino- methan (1b)	76–78°	82	C ₅ H ₁₄ N ₂ O ₂ (134.2)	Ber.			20.88
				Gef.			21.14
-bis-propylamino- methan (1c)	74°	86	C ₇ H ₁₈ N ₂ O ₂ (162.2)	Ber.	51.82	11.18	17.27
				Gef.	51.90	11.32	17.61
-bis-isopropylamino- methan (1d)	108–110°	89	C ₇ H ₁₈ N ₂ O ₂ (162.2)	Ber.	51.82	11.18	17.27
				Gef.	51.79	11.16	17.23
-bis-cyclohexylamino- methan (1e)	145°	31	C ₁₃ H ₂₆ N ₂ O ₂ (242.4)	Ber.	64.43	10.82	11.56
				Gef.	64.63	10.71	11.46

[117/66