

Horst Gnichtel

Chemie der Amino-oxime, III<sup>1)</sup>

## Imidazolin-*N*-oxide durch Umsetzung von *anti*- $\alpha$ -Amino-oximen mit Aldehyden

Aus dem Institut für Organische Chemie der Freien Universität Berlin

(Eingegangen am 16. März 1970)

■  
 $\Delta^3$ -Imidazolin-3-oxide entstehen aus *anti*- $\alpha$ -Amino-oximen mit Aldehyden. Die Struktur wurde durch chemische Reaktionen und durch UV- und IR-Spektren bewiesen. Mit Benzaldehyd entstehen das *N*-Oxid und das Azomethin.

The Chemistry of Amino Oximes, III<sup>1)</sup>

Imidazoline *N*-Oxides by Reaction of *anti*- $\alpha$ -Aminooximes with Aldehydes

$\Delta^3$ -Imidazoline 3-oxides are formed by reaction of *anti*- $\alpha$ -aminooximes with aldehydes. The structure was proved by chemical reactions and by u. v. and i. r. spectra. With benzaldehyde the *N*-oxide and the azomethine are formed.

■  
Die Umsetzung zwischen  $\alpha$ -Amino-oximen und Aldehyden wurde von Busch und Mitarbb.<sup>2–4)</sup> erstmalig beschrieben. Es ging um die Frage, welche Struktur die Phenacylanilinoxime besitzen. Bei diesen *N*-Phenyl- $\alpha$ -amino-oximen ergaben sich bei der Umsetzung mit Aldehyden zwei Reihen von Reaktionsprodukten, die isomere Heterocyclen sind. Da aber in den meisten Fällen reine Oximisomere nicht erhältlich waren, wurden z. T. beide Heterocyclen nebeneinander isoliert. In jüngster Zeit haben Volodarskii et al.<sup>5)</sup>  $\alpha$ -Hydroxylamin-oxime mit Carbonylverbindungen umgesetzt.

Wir haben für unsere Versuche der Ringbildung zwischen  $\alpha$ -Amino-oximen und Aldehyden Verbindungen mit primären Aminogruppen herangezogen, und zwar **1a–c**, die ausschließlich in der *anti*-Konfiguration vorliegen<sup>1, 6, 7)</sup>. Als Carbonylverbindungen wurden Acetaldehyd und Benzaldehyd verwendet, um die Reaktion von aliphatischem und aromatischem Aldehyd zu vergleichen.

<sup>1)</sup> Als I. Mittel. soll gelten: H. Gnichtel, Chem. Ber. **98**, 567 (1965), als II. Mittel.: H. Gnichtel, Chem. Ber. **99**, 1179 (1966).

<sup>2)</sup> M. Busch und F. Strätz, J. prakt. Chem. **150**, 1 (1937).

<sup>3)</sup> M. Busch und R. Kämmerer, Ber. dtsh. chem. Ges. **63**, 649 (1930).

<sup>4)</sup> M. Busch, Ber. dtsh. chem. Ges. **64**, 1816 (1931).

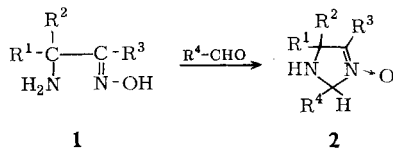
<sup>5)</sup> L. B. Volodarskii, A. N. Lysak und V. A. Kopyug, Khim. Geterotsikl. Soedin. **1966**, 766; C. A. **66**, 115644 t (1967).

<sup>6)</sup> R. K. Murmann, J. Amer. chem. Soc. **79**, 521 (1957).

<sup>7)</sup> R. K. Murmann, J. Amer. chem. Soc. **80**, 4174 (1958).

Bei den von *Busch* eingesetzten  $\alpha$ -Amino-oximen handelt es sich um sekundäre Amine, was eine Kondensation zu Azomethinen ausschließt. Mit dieser Reaktion muß dagegen bei primären Aminogruppen gerechnet werden.

Die Umsetzung der *anti*- $\alpha$ -Amino-oxime **1a–c** mit den beiden Aldehyden verläuft bei Raumtemperatur in Äthanol exotherm. Der vollständige Umsatz läßt sich daran erkennen, daß mit Kupferacetat kein violetter Komplex mehr gebildet wird.

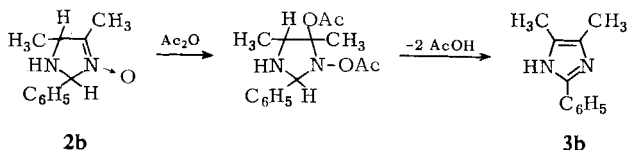


	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>
<b>a</b>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
<b>b</b>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
<b>c</b>	CH <sub>3</sub>	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>

Den Produkten ist die Konstitution **2a–c** von  $\Delta^3$ -Imidazolin-3-oxiden zuzuschreiben.

Die Existenz des Imidazolringes wurde durch Umsetzung von **2b** mit Acetanhydrid nachgewiesen. Beim Zusammengeben tritt Erwärmung ein, und nach Neutralisation isoliert man das entsprechende Imidazol **3b**.

Die Additionsfreudigkeit von Nitronen ist seit langem bekannt<sup>8,9)</sup>. *Diels* und *Salomon* berichten, daß sich Acetyl- und Benzoylchlorid zu gut kristallisierenden Verbindungen an ein Imidazol-*N*-oxid addieren. Bei dem *N*-Oxid **2b** dürfte der erste Schritt ebenfalls eine Addition des Acetanhydrids an die Nitrongruppe sein. Dann folgt spontane Abspaltung von zwei Molekülen Essigsäure unter Bildung des energetisch begünstigten Imidazols **3b**.



Auch mit alkoholischer KOH wird aus **2b** eine Wasserabspaltung zum Imidazol **3b** erreicht, wie schon *Busch*<sup>2)</sup> an anderen Verbindungen zeigen konnte.

Die Existenz der *N*-Oxid-Gruppe läßt sich aus den IR-Spektren ablesen (Tab.).

IR-Absorption in KBr (cm<sup>-1</sup>)

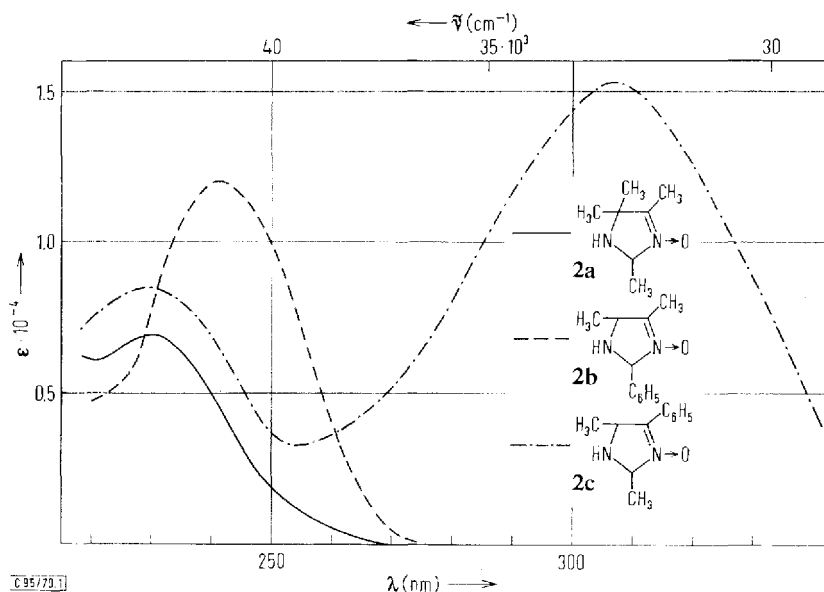
	NH	C=N	N→O
<b>2a</b>	3200	1593	1183
<b>2b</b>	3220	1616	1230
<b>2c</b>	3205	1550	1208

8) *O. Diels* und *C. Salomon*, Ber. dtsch. chem. Ges. **52**, 44 (1919).

9) *C. Rüchardt*, *S. Eichler* und *O. Krätz*, Tetrahedron Letters [London] **1965**, 233.

Bei allen drei Verbindungen tritt eine starke Absorption um 1200/cm auf. Sie muß der Nitrongruppierung zugeschrieben werden<sup>10,5)</sup>. Die zweite charakteristische Absorption im 1600/cm-Bereich ist der C=N-Valenzschwingung zuzuordnen<sup>10,11)</sup>.

Die Elektronenspektren der *N*-Oxide **2a**–**c** unterscheiden sich stark voneinander (Abbild.). Die phenylkonjugierte Nitrongruppe in **2c** weist gegenüber den beiden anderen Verbindungen eine zweite starke Absorptionsbande bei 306.5 nm auf. Diese



UV-Absorptionen der Imidazolin-*N*-oxide **2a**–**c** in Äthanol

beiden Banden, insbesondere die längerwellige, sind für phenylkonjugierte Nitron typisch, wie *Thesing* und *Sirrenberg* am 2-Phenyl- $\Delta^1$ -pyrrolin-*N*-oxid gezeigt haben<sup>10)</sup>. Die Verbindung **2b**, die in 2-Stellung den Phenylrest trägt und zu **2c** isomer ist, absorbiert zwar bei etwas höheren Wellenlängen als **2a**, aber die Lage des Maximums schließt eine Konjugation zur Nitrongruppe aus. Die Doppelbindung in **2b** ist an der Stelle der ehemaligen Oximgruppe erhalten geblieben. Dies beweist zusätzlich das NMR-Spektrum von **2b**, dessen H-Atom an C-2 durch ein Singulett bei  $\tau$  1.81 gekennzeichnet ist.

Die Massenspektren von **2a** und **c** zeigen einen recht intensiven Molekülpeak (etwa 80%). In keinem Fall tritt der Peak  $M-16$  auf. Diesen Peak geben vorwiegend aromatische *N*-Oxide und auch nur dann in größerer Intensität, wenn kein aliphatischer Rest der Nitrongruppe benachbart ist<sup>12)</sup>. Bei **2a** findet sich der Peak  $M-\text{CH}_3$  (6%), wie er bei einigen Verbindungen mit geminalen Methylgruppen beobachtet wird<sup>13)</sup>.

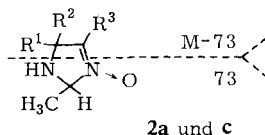
<sup>10)</sup> *J. Thesing* und *W. Sirrenberg*, Chem. Ber. **92**, 1748 (1959).

<sup>11)</sup> *R. Bonnett*, *R. F. C. Brown*, *V. M. Clark*, *I. O. Sutherland* und *Sir Alexander Todd*, J. chem. Soc. [London] **1959**, 2094.

<sup>12)</sup> *N. Bildt* und *M. Hesse*, Helv. chim. Acta **50**, 1885 (1967).

<sup>13)</sup> *R. Grigg* und *B. G. Odell*, J. chem. Soc. [London] **B 1966**, 218.

Der Peak M-H<sub>2</sub>O bei **2c** (11%) ist für diese Struktur zu erwarten. Typisch für die Imidazolin-*N*-oxide **2a** und **c** scheint zu sein, daß der Basispeak M-73 auftritt. Er repräsentiert die durchgehende Kohlenstoffkette.

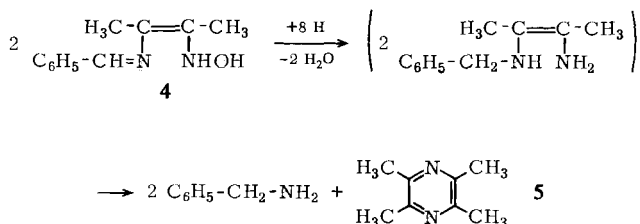


Die chemischen Reaktionen und auch die spektroskopischen Befunde beweisen, daß sich bei der Umsetzung zwischen  $\alpha$ -Amino-oximen und Aldehyden Imidazolin-*N*-oxide gebildet haben.

Durch Variation der Reaktionsbedingungen läßt sich aus **1b** und Benzaldehyd ein dem *N*-Oxid **2b** isomeres Produkt (**4**) isolieren. Dessen Reaktion gegenüber Acetanhydrid und Alkali ist anders als die des *N*-Oxids, das in das Imidazol übergeht. Aus **4** wird dagegen Tetramethylpyrazin (**5**) gebildet. Diese Verbindung muß aus zwei Molekülen **4** entstanden sein.

Das IR-Spektrum von **4** weist die Valenz- und Deformationsschwingungen einer Hydroxylgruppe (3355 u. 1303/cm) auf, so daß eine Ringschlußreaktion ausgeschlossen werden kann. Im NMR-Spektrum ergeben beide CH<sub>3</sub>-Gruppen ein Signal bei  $\tau$  7.49, ein Proton liefert ein Signal bei  $\tau$  1.85, das dem Proton einer Benzalgruppierung entspricht. Diese Befunde sind im Einklang mit der Ketiminform des  $\alpha$ -Benzylidenamino-ketoxims (**4**). Eine ähnliche Tautomerisierung wurde von *Dudek* und *Holm*<sup>14)</sup> bei den Schiffischen Basen des Acetylacetons beschrieben, die ebenfalls in der Ketiminform vorliegen.

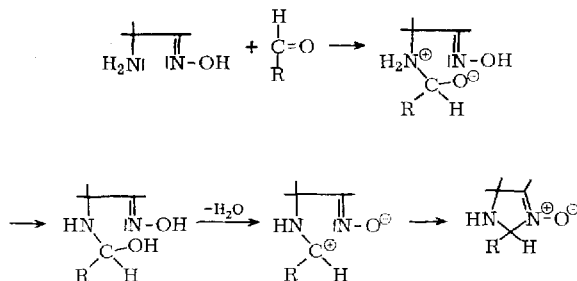
Die Reduktion von **4** mit LiAlH<sub>4</sub> oder mit Pd/A-Kohle liefert das Tetramethylpyrazin **5**. Bei der katalytischen Reduktion konnte neben **5** Benzylamin isoliert werden. Diese Reaktion läßt sich hiernach folgendermaßen darstellen:



Anders verhält sich das *N*-Oxid **2b** bei der Reduktion mit Pd/A-Kohle in Eisessig. Hier entsteht das Acetat des *anti*- $\alpha$ -Amino-oxims **1b**.

Die Reaktion zwischen Phenacylanilinoximen und Aldehyden wird von *Busch*<sup>2-4)</sup> aus der „Pseudooximform“ erklärt. Dies führte zur Formulierung von *N*-Hydroxyimidazolen. Da sich Imidazolin-*N*-oxide bilden, muß die Reaktion in anderer Weise verlaufen. Als ersten Schritt kann man die Bildung eines Hydroxy-alkyl-amins annehmen, das durch Protonierung ein Carbeniumion bildet. Durch elektrophile Reaktion mit dem Oxim-Stickstoff tritt Ringschluß zum Imidazolin-*N*-oxid ein.

<sup>14)</sup> G. O. *Dudek* und R. H. *Holm*, J. Amer. chem. Soc. **83**, 2099 (1961).



### Beschreibung der Versuche

Die Schmp. wurden mit einem Kofler-Schmelzpunkt-Apparat bestimmt. Für die NMR-Spektren wurde der NMR-Spektrophotometer Varian 60 A mit TMS als innerem Standard und für die Massenspektren der Varian M 66-Massenspektrometer im Direkteinlaßsystem bei 70 eV benutzt.

**2.4.5.5-Tetramethyl- $\Delta^3$ -imidazolin-3-oxid (2a):** Zur Lösung von 2.32 g (20 mMol) *anti*-3-Amino-3-methyl-butanon-(2)-oxim (1a)<sup>15)</sup> in 15 ccm Äthanol gibt man 1.7 ccm *Acetaldehyd*, wobei Erwärmung eintritt. Nach 1 Stde. wird der Alkohol i. Vak. abdestilliert. Der ölige Rückstand beginnt zu kristallisieren (2.7 g = 98.5%). Die Substanz wird i. Vak. sublimiert und dann aus der Hülse mit Äther umkristallisiert. Ausb. 2.2 g (78%). Prismen vom Schmp. 101–103°.

$\text{C}_7\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$  (142.2) Ber. C 59.16 H 9.95 N 19.70

Gef. C 59.61 H 9.87 N 19.32 Mol.-Gew. 142 (massenspektrometr.)

UV (Äthanol):  $\lambda_{\text{max}} = 230.0$  nm (log  $\epsilon = 3.84$ ).

IR (KBr): 3200 (w), 2930 (s), 2880 (m), 1593 (ss), 1450, 1430, 1384, 1372 (m), 1293 (ss), 1183 (ss), 1140/cm (ss).

**2.5-Dimethyl-4-phenyl- $\Delta^3$ -imidazolin-3-oxid (2c):** 1.64 g (10 mMol) *anti*- $\alpha$ -Amino-propio-phenonoxim (1c)<sup>1)</sup> schlämmt man in 20 ccm Äthanol auf und fügt 1 ccm *Acetaldehyd* hinzu. Unter Erwärmung tritt Lösung ein. Nach  $\frac{1}{2}$ stdg. Erwärmen auf dem Wasserbad wird die filtrierte Lösung i. Vak. eingedampft. Das zurückbleibende Öl wird bei 0.05 Torr/130° (Bad-temp.) destilliert und mit absol. Äther aus der Hülse umkristallisiert. Ausb. 3.3 g (70%). Nadeln vom Schmp. 100–102°.

$\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$  (190.3) Ber. C 69.46 H 7.42 N 14.73

Gef. C 69.66 H 7.62 N 14.87 Mol.-Gew. 190 (massenspektrometr.)

UV (Äthanol):  $\lambda_{\text{max}} = 306.5$  (log  $\epsilon = 4.18$ ); 230.0 nm (3.93).

IR (KBr): 3367 (m), 3205 (m), 1572 (w), 1550 (s), 1208 (ss), 864 (ss), 774 (ss), 689/cm (ss).

**4.5-Dimethyl-2-phenyl- $\Delta^3$ -imidazolin-3-oxid (2b):** 2.77 g (20 mMol) *anti*-3-Amino-butanon-(2)-oxim-hydrochlorid (entspr. 1b)<sup>1)</sup> löst man in wenig Äthanol und setzt 10 ccm 2*n* *Na*-Äthylat-Lösung hinzu. Die filtrierte Lösung wird i. Vak. zur Trockne gebracht und das zurückbleibende Amino-oxim in 5 ccm Äthanol aufgenommen. Durch Zugabe von 2.1 ccm *Benzaldehyd* tritt Erwärmung ein, die entstehende gallertige Fällung wird durch Zugabe von 5–10 ccm Äthanol auf dem Wasserbad gelöst und dann gekühlt. Aus Äthanol 2.15 g (56.7%) Prismen vom Schmp. 114–115°.

$\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$  (190.2) Ber. C 69.45 H 7.42 N 14.72 Gef. C 69.68 H 7.36 N 14.83

<sup>15)</sup> O. Wallach, Liebigs Ann. Chem. **262**, 328 (1891).

UV (Äthanol):  $\lambda_{\max} = 242.1 \text{ nm}$  ( $\log \epsilon = 4.08$ ).

IR (CHCl<sub>3</sub>): 2976 (ss), 1642 (m), 1616/cm (s); in KBr: 1230 (s), 763 (ss), 698/cm (ss).

NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\tau$  8.67 (m, 3H), 8.04 (d, 3H), 5.94 (qu, 1H), 4.33 (s, 1H), 2.70 (m, 5H), 1.81 (s, 1H).

*Reduktion von 2b*: 0.95 g **2b** werden in Gegenwart von 0.1 g Pd/A-Kohle bei Raumtemp. in 25 ccm *Eisessig* hydriert (110 ccm H<sub>2</sub>). Nach Abdampfen i. Vak. wird aus Äthanol/Äther umkristallisiert. Schmp. 129–130°; bildet mit Kupferacetat einen violetten Komplex: *anti-3-Amino-butanon-(2)-oxim, Acetat*.

C<sub>4</sub>H<sub>11</sub>N<sub>2</sub>O]CH<sub>3</sub>CO<sub>2</sub> (162.2) Ber. C 44.43 H 8.70 N 17.27 Gef. C 44.24 H 8.30 N 17.35

#### 4.5-Dimethyl-2-phenyl-imidazol (**3b**)

a) 200 mg **2b** versetzt man mit 2 ccm *Acetanhydrid* und läßt bei Raumtemp. über Nacht stehen. Dann wird in Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung eingerührt und die ausgefallenen Kristalle aus Benzol umkristallisiert. Nadeln vom Schmp. 240° (Lit.<sup>8)</sup>: 242°. Der Misch-Schmp. mit authent. Material zeigt keine Depression.

b) 200 ccm **2b** löst man in 3 ccm 3*n* äthanol. *KOH*, erwärmt 10 Min. auf 50–60° und läßt 1 Stde. bei Raumtemp. stehen. Dann fügt man 25 ccm Wasser hinzu und kristallisiert aus Benzol um. Nadeln vom Schmp. 240°.

*2-Benzylidenamino-3-hydroxylamino-buten-(2)* (**4**): 7.0 g (50 mMol) **1b**<sup>1)</sup> löst man in 20 ccm Methanol in der Wärme und fügt nach schnellem Abkühlen 25 ccm 2*n* Na-Methylatlösung hinzu. Nach dem Filtrieren wird i. Vak. auf 25 ccm eingengt und 5.0 ccm *Benzaldehyd* zugegeben. Man läßt über Nacht stehen und erwärmt dann 2 Stdn. auf dem Wasserbad. Nach Abziehen des Lösungsmittels wird das Öl im Kugelrohr bei 3–4 Torr destilliert. Aus Benzin (90–100°) wird umkristallisiert. Ausb. 5.1 g (54%); Prismen oder Nadeln vom Schmp. 62–63°.

C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O (190.2) Ber. C 69.45 H 7.42 N 14.72 Gef. C 69.38 H 7.26 N 15.11

UV (Äthanol):  $\lambda_{\max} = 253.5 \text{ nm}$  ( $\log \epsilon = 4.18$ ).

IR (KBr): 3355 (ss, breit), 1623 (m), 1495 (m), 1441 (m), 1416 (s), 1303 (m), 968 (ss), 870 (s), 755 (ss), 690/cm (ss).

NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\tau$  7.49 (s, 6H), 2.6 (m, 5H), 1.85 (s, 1H), 0.2 (s, breit, 1H).

#### *Reduktion von 4*

a) 1.9 g **4** in 50 ccm Dioxan werden mit 500 mg *LiAlH<sub>4</sub>* 4 Stdn. gekocht. Dann werden unter Kühlung 10 ccm 12*n* NaOH zugetropft. Das ausgeschiedene Hydroxid wird abzentrifugiert und die organ. Phase mit *KOH* getrocknet. Im Vak. wird eingedampft und der Rückstand i. Vak. sublimiert. Ausb. 400 mg, Schmp. 76–78°. Aus Benzin (100°) Oktaeder vom Schmp. 86–88°, *2.3.5.6-Tetramethyl-pyrazin* (**5**) (Lit.<sup>16)</sup>: 87°, wasserhaltige Form 76–78°).

C<sub>8</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub> (136.2) Ber. C 70.55 H 8.88 N 20.17 Gef. C 71.00 H 8.54 N 20.27

IR (CCl<sub>4</sub>): 2985 (s), 1460 (ss), 1422 (ss), 1230 (s), 1205 (m), 1188 (s), 952/cm (ss); in KBr: 800/cm (ss).

*Pikrat*: Goldgelbe Nadeln aus Äthanol vom Schmp. 193–194° (Lit.<sup>17)</sup>: 194–195°).

C<sub>8</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>] 2 · C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub> (594.5) Ber. C 40.41 H 3.30 N 18.85 Gef. C 41.00 H 3.09 N 18.79

<sup>16)</sup> F. P. Treadwell, Ber. dtsh. chem. Ges. **14**, II, 1469 (1881).

<sup>17)</sup> O. Piloty, Ber. dtsh. chem. Ges. **43**, 496 (1910).

b) 0.95 g **4** und 0.1 g Pd/A-Kohle werden in 25 ccm Eisessig bei Raumtemp. mit  $H_2$  reduziert; es werden etwa 240 ccm verbraucht. Die Lösung wird i.Vak. eingedampft, mit  $Na_2CO_3$  neutralisiert und die ausgefallenen Nadeln aus Benzin (100°) umkristallisiert: **5** vom Schmp. 83–85°.

Die Sodalösung wird mit Äther extrahiert und der nach Verdampfen des Äthers verbleibende Rückstand mit *Benzoylchlorid* acyliert: *N-Benzyl-benzamid* vom Schmp. 101–103° aus Äthanol.

*Reaktion mit Acetanhydrid*: 1.25 g **4** werden mit 5 ccm *Acetanhydrid* übergossen und über Nacht stehengelassen. Mit  $K_2CO_3$ -Lösung wird alkalisch gemacht und die Nadeln (420 mg) aus Äther umkristallisiert. Schmp. 75–78°, *Tetramethylpyrazin*. Das Filtrat wird ausgeäthert und eingedampft: *Benzaldehyd*; *2,4-Dinitro-phenylhydrazon*: Schmp. 233–235° aus Äthanol (Lit.: 235°).

[95/70]