

Horst Gnichtel und Sigrid Thiele

Chemie der Amino-oxime, V¹⁾

Die Synthese von 1.2.5-Oxadiazinon-(6)-Derivaten aus *syn*- α -Amino-ketoximen mit Phosgen

Aus dem Institut für Organische Chemie der Freien Universität Berlin

(Eingegangen am 5. Januar 1971)

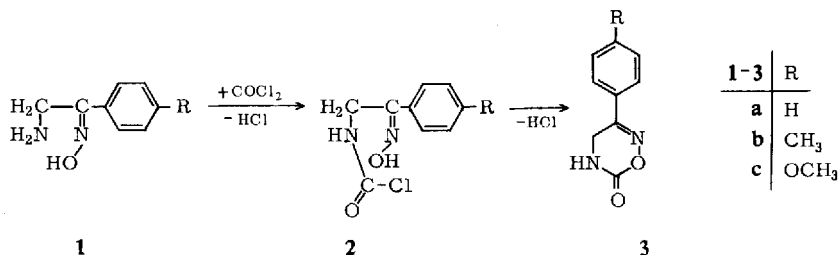
Aus *syn*- ω -Amino-acetophenonoximen werden mit Phosgen 6-Oxo-5.6-dihydro-4*H*-1.2.5-oxadiazine erhalten. Aus den spektroskopischen Daten wurde deren Struktur eindeutig bestimmt.

The Chemistry of Amino Oximes, V¹⁾

The Synthesis of 1.2.5-Oxadiazinon Derivatives by Treatment of *syn*- α -Aminoketoximes with Phosgene

syn- ω -Aminoacetophenone oximes react with phosgene to form 6-oxo-5.6-dihydro-4*H*-1.2.5-oxadiazines, the structure of which was proved by spectroscopic methods.

In der vorangegangenen Mitteilung¹⁾ wurde die Bildung von 5.6-Dihydro-4*H*-1.2.5-oxadiazinen durch Ringschluß von *syn*- α -Amino-oximen und Aldehyden beschrieben. Mit dem Ziel, weitere Reaktionen isomerer Amino-oxime zu untersuchen und damit neue Derivate der 1.2.5-Oxadiazine zu erhalten, wurde die Umsetzung von *syn*- ω -Amino-acetophenonoximen (1a–c)^{1, 2)} mit Phosgen untersucht. Da die Reaktion sehr heftig verläuft und eine Beckmann-Reaktion ausgeschlossen werden muß, nahmen wir die Umsetzung bei -10 bis -20° in Tetrahydrofuran vor; der Chlorwasserstoff wurde durch Triäthylamin abgefangen.



In allen drei Fällen wurden Heterocyclen der Struktur 3 erhalten. Bei der Umsetzung von 1a, b wurden noch zwei weitere Verbindungen isoliert.

¹⁾ IV. Mittel.: H. Gnichtel, Chem. Ber. 103, 3442 (1970).

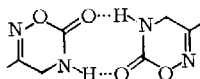
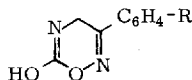
²⁾ H. Gnichtel, Chem. Ber. 98, 567 (1965).

Da man als erste Stufe der Umsetzung ein Carbamidsäurechlorid (**2**) annehmen kann, ist ein Konfigurationswechsel der Oximgruppe, und damit die Bildung eines Imidazolinon-*N*-oxides, nicht ausgeschlossen.

Tab. 1. IR-Absorptionen in KBr (cm⁻¹)

	C=O	C=N	C—O	N—O
3a	1750	1635	1122 1358	920
3b	1740	1620	1120 1355	930
3c	1740	1610	1120 1356	925

Die Struktur der Verbindungen **3a–c** läßt sich aus den spektroskopischen Daten ableiten. Das IR-Spektrum (Tab. 1) schließt eine Nitron-Struktur aus, da die hierfür typische Bande um 1200/cm fehlt; dafür tritt die N—O-Schwingung bei 930/cm auf³⁾. Die Amid-I-Bande liegt in dem für cyclische Urethane, wie 1.3-Oxazin-2.4-dione, gefundenen Bereich⁴⁾. Das Fehlen der Amid-II-Bande läßt sich nach Schied⁵⁾ durch das Auftreten eines „Wasserstoffbrücken-Dimeren“ (**4**), wie es bei *cis*-Amiden der Fall ist, erklären.

**4****5**

Die UV-Spektren (Tab. 2), die denen der *syn*-Oxime und auch der 5.6-Dihydro-4*H*-1.2.5-oxadiazine¹⁾ gleichen, beweisen eine *anti*-Phenyl-Anordnung der Oximgruppe in **3**.

Tab. 2. UV-Absorptionen in Äthanol

	Oxadiazine λ_{\max} (nm)	lg ϵ	α -Amino-oxime λ_{\max} (nm)	lg ϵ	
3a	248.5	4.15	1a	245.5	4.08
3b	256.0	4.15	1b	252.0	4.07
3c	272.0	4.22	1c	264.0	4.12

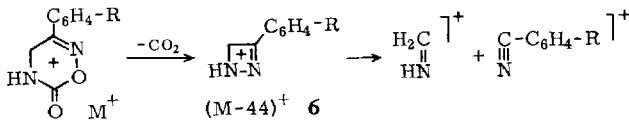
Eine Lactim-Form (**5**) liegt nicht vor, wie die IR-Carbonylbande zeigt und wie auch aus den NMR-Signalen geschlossen werden muß. Die CH₂-Gruppe in **3** erscheint im NMR-Spektrum (in Aceton-d₆) als Dublett ($J = 2$ Hz). Bei Zugabe von D₂O tritt ein Singulett auf.

³⁾ S. Califano und W. Lüttke, Z. physik. Chem. [Frankfurt/M.] **6**, 97 (1956).

⁴⁾ E. Testa, L. Fontanella, G. Christiani und G. Gallo, J. org. Chemistry **24**, 1928 (1959).

⁵⁾ U. Schied, Angew. Chem. **66**, 609 (1954).

Die Oxadiazinone **3a–c** zeigen im Massenspektrum charakteristische Gemeinsamkeiten. Neben einem schwachen Molekülpeak (2–8%) tritt ein Peak $M - 44$ (5%) auf, der um CO_2 verminderten Verbindung entsprechend, d. h. dem Diazetin **6**.

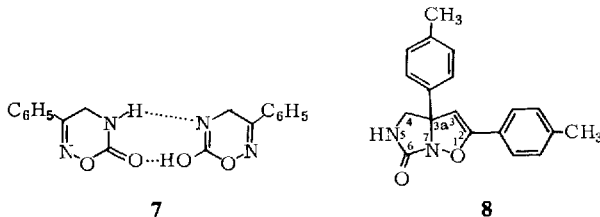


Neben **3a** wurde bei der Umsetzung von **1a** eine zweite Verbindung gleicher analytischer Zusammensetzung isoliert; ihr Molekulargewicht, osmometrisch und kryoskopisch bestimmt, ist das Doppelte des Oxadiazins **3a**. Sie unterscheidet sich von **3a** bei der Dünnschichtchromatographie im R_f -Wert. Im Massenspektrum sind die gleichen Bruchstücke und auch der Peak m/e 176 zu finden wie bei **3a**. Durch Kochen in Äthanol wandelt sich die Substanz in **3a** um.

Im IR-Spektrum tritt die Absorption für $\text{C}=\text{O}$ bei 1745/cm, für $\text{C}=\text{N}$ bei 1640/cm, für $\text{C}-\text{O}$ 1346/1209 und $\text{N}-\text{O}$ 930/cm auf, wie bei **3a**; zusätzlich findet sich eine weitere Absorption bei 1695/cm, die einer $\text{C}=\text{N}$ -Schwingung zugeordnet werden kann.

Das NMR-Spektrum weist neben 10 H der Benzolringe nur 1 H der NH-Gruppe bei τ 7.24 auf. Ein Dublett bei τ 5.36, der CH_2 -Gruppe neben der NH-Gruppe entsprechend, geht nach Deuterierung in ein Singulett über; es hat gegenüber 10 Aromatenprotonen nur die Intensität für 2 H. Ein weiteres Singulett bei τ 5.00 entspricht ebenfalls 2 H.

Da die Aufspaltung des CH_2 -Signals durch das benachbarte Amino-Proton bedingt ist, ist anzunehmen, daß das Singulett bei τ 5.00 von einer CH_2 -Gruppe neben einer Lactim-Gruppierung herrührt. Dafür spricht auch die zusätzliche IR-Absorption bei 1695/cm. Das Maximum der UV-Absorption ist mit dem von **3a** identisch.



Diese Befunde sprechen dafür, daß es sich um ein Wasserstoffbrücken-Dimeres **7** aus der Lactam- (**3a**) und der Lactimform (**5**) handelt. Die Amid-II-Bande bei 1525/cm bestätigt das Vorliegen eines nicht zentrosymmetrischen Dimeren.

Bei der Umsetzung von **1b** wurde neben **3b** zu 5% eine Verbindung mit der analytischen Zusammensetzung $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$ und dem massenspektrometrisch bestimmten Molekulargewicht 306 isoliert. Das NMR-Spektrum zeigt die Signale zweier Tolyreste bei τ 7.64 und 7.67 sowie einer NH-Gruppe bei τ 7.33. Das Singulett bei τ 4.70 deutet auf ein olefinisches Proton. Auch im IR-Spektrum tritt eine $\text{C}=\text{C}$ -Absorption auf. Die UV-Absorption spricht für eine zum Phenylring konjugierte Doppelbindung, weshalb wir der Substanz die Struktur **8** zuschreiben möchten.

Beschreibung der Versuche

Die Schmp. wurden im Kofler-Schmelzpunktmikroskop bestimmt. Die Aufnahme der NMR-Spektren erfolgte mit dem NMR-Spektrometer Varian 60A mit TMS als innerem Standard. Für die Massenspektren wurde das Massenspektrometer Varian M 66 benutzt.

6-Oxo-3-[p-methoxy-phenyl]-5,6-dihydro-4H-1,2,5-oxadiazin (3c): 9.0 g *syn- ω -Amino-p-methoxy-acetophenoxim*¹⁾ (**1c**) und 22 ccm Triäthylamin, in 200 ccm Tetrahydrofuran gelöst, werden bei -20° unter Rühren 5 g Phosgen, gelöst in 25 ccm kaltem Tetrahydrofuran, so zugetropfelt, daß die Temp. nicht über 0° steigt. Anschließend wird 30 Min. bei -10 bis 0° gerührt, auf -25° abgekühlt, das ausgefallene Produkt abgesaugt und mit 15–20 ccm kaltem Tetrahydrofuran schnell nachgewaschen. Der Rückstand des Filtrats wird mit Wasser aufgeschlämmt und das Ungelöste abgesaugt (6.0 g; 69%). Aus Äthanol Nadeln vom Schmp. 168–169°. In Aceton und Pyridin löslich.

$C_{10}H_{10}N_2O_3$ (206.2) Ber. C 58.25 H 4.86 N 13.60 $1OCH_3$ 15.24

Gef. C 58.23 H 4.99 N 13.65 OCH_3 15.34

Mol.-Gew. 206 (massenspektrometr.); 208 (osmometr. in Aceton)

R_F 0.22 (Kieselgel GF₂₅₄; Benzol/Dioxan (2:1)).

UV (Äthanol): λ_{max} 272.0 nm ($lg \epsilon = 4.22$); 215 (4.15).

IR (KBr): 3150 (m), 1740 (ss), 1610 (s), 1572 (m), 1356 (s), 1252 (s), 1120 (s), 925/cm (s).

NMR (Aceton- d_6): τ 2.60 (m, 4H), 5.41 (d, 2H), 6.11 (s, 3H), 7.25 (1H).

6-Oxo-3-phenyl-5,6-dihydro-4H-1,2,5-oxadiazin (3a): Entsprechend **3c**, jedoch mit 7.5 g *syn- ω -Amino-acetophenoxim*²⁾ (**1a**); 2.5 g (28.4%); derbe Nadeln, zu Büscheln geordnet, Schmp. 164–165° (Äthanol); löslich in Aceton, Tetrahydrofuran.

$C_9H_8N_2O_2$ (176.2) Ber. C 61.38 H 4.54 N 15.93

Gef. C 61.50 H 4.66 N 15.96

Mol.-Gew. 176 (massenspektrometr.); 172 (osmometr. in Aceton)

R_F 0.20 (Kieselgel GF₂₅₄; Benzol/Dioxan (2:1)).

UV (Äthanol): λ_{max} 248.5 nm ($lg \epsilon = 4.15$).

IR (KBr): 3150 (m), 1750 (ss), 1635 (w), 1578 (w), 1358 (s), 1122 (s), 920 (s), 754 (s), 698/cm (s).

NMR (Aceton- d_6): τ 2.32 (m, 5H), 5.35 (d, 2H), 7.27 (1H).

Aus der Mutterlauge des Ansatzes erhält man durch Eindampfen i. Vak. ein „Dimeres“ (**7**). Es wird in heißem Äthanol schnell gelöst und durch Abschrecken auf -30° kristallisiert. 3.0 g (34%); feine Nadeln, zu Sternen geordnet, Schmp. 171–172°.

$C_{18}H_{16}N_4O_4$ (352.3) Ber. C 61.38 H 4.54 N 15.93

Gef. C 61.53 H 4.60 N 15.95

Mol.-Gew. 345 (osmometr. in Aceton); 337 (nach Rast in Kampfer)

R_F 0.72 (Kieselgel GF₂₅₄; Benzol/Dioxan (2:1)); 0.55 (Dioxan/Petroläther (1:1)).

UV (Äthanol): λ_{max} 248.0 nm ($lg \epsilon = 4.40$); 211.0 (4.49).

IR (KBr): 3308 (m), 1745 (ss), 1695 (m), 1640 (w), 1525 (s), 1346 (m), 1209 (s), 930 (m), 758 (m), 692/cm (m).

NMR (Aceton- d_6): τ 2.38 (m, 10H), 5.00 (s, 2H), 5.36 (d, 2H), 7.24 (1H).

Durch Erhitzen in Äthanol geht **7** in **3a** über.

Umsetzung von *syn-o-Amino-p-methyl-acetophenonoxim*¹⁾ (**1b**) mit Phosgen: 8.2 g **1b** werden wie bei **3c** umgesetzt und die filtrierte Reaktionslösung i. Vak. auf 20 ccm eingengt. Die Lösung wird auf eine fest gestopfte, trockene Säule (6 × 50 cm) mit Kieselgel G₂₅₄ nach Stahl (Merck) aufgebracht und mit Benzol/Dioxan (2:1) eluiert. Nachdem die schnell laufende Substanz gesammelt wurde, wird die zweite Verbindung mit Tetrahydrofuran eluiert.

Die erste Fraktion wird i. Vak. eingedampft; aus Äthanol 0.7 g (5%) 6-Oxo-2.3a-di-p-tolyl-3a.4.5.6-tetrahydro-imidazo[3.4-b]isoxazol (**8**), silberglänzende Blättchen vom Schmp. 230—231°.

C₁₉H₁₈N₂O₂ (306.4) Ber. C 74.62 H 5.88 N 9.15

Gef. C 74.85 H 5.87 N 9.19

Mol.-Gew. 306 (massenspektrometr.); 324 (osmometr. in Aceton)

R_F 0.59 (Kieselgel GF₂₅₄; Benzol/Dioxan (2:1)).

UV (Äthanol): λ_{max} 255.0 nm (lg ε = 4.20).

IR (KBr): 1750 (ss), 1620 (s), 1414 (w), 1270 (s), 1190 (m), 975 (s), 818/cm (s).

NMR (Aceton-d₆): τ 2.46 (m, 8H), 4.70 (s, 1H), 5.54 (s, 2H), 7.33 (s, 1H), 7.64 (s, 3H), 7.67 (s, 3H).

Aus dem Eluat mit Tetrahydrofuran werden durch Eindampfen und Umkristallisieren aus Äthanol 2.8 g (32%) 6-Oxo-3-p-tolyl-5.6-dihydro-4H-1.2.5-oxadiazin (**3b**) als derbe Stäbchen vom Schmp. 162—163° erhalten.

C₁₀H₁₀N₂O₂ (190.2) Ber. C 63.18 H 5.26 N 14.74

Gef. C 63.24 H 5.45 N 14.59

Mol.-Gew. 190 (massenspektrometr.); 186 (osmometr. in Aceton)

R_F 0.33 (Kieselgel GF₂₅₄; Benzol/Dioxan (2:1)).

UV (Äthanol): λ_{max} 256.0 nm (lg ε = 4.15).

IR (KBr): 1740 (ss), 1620 (m), 1355 (s), 1120 (s), 930 (s), 818/cm (s).

NMR (Aceton-d₆): τ 2.52 (m, 4H), 5.42 (d, 2H), 7.24 (1H), 7.61 (3H).

[1/71]