

Horst Gnichtel, Stephanie Exner, Horst Bierbüße und Marga Alterdinger

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

## Reaktionen der *syn*- und *anti*- $\alpha$ -Amino-ketoxime mit Thiophosgen

Aus dem Institut für Organische Chemie der Freien Universität Berlin

(Eingegangen am 5. Februar 1971)

Aus *syn*- $\omega$ -Amino-acetophenonoximen (1) und Thiophosgen bilden sich 6-Thioxo-dihydro-4*H*-1,2,5-oxadiazin-Derivate (2). Sie sind in die entsprechenden Oxo-Verbindungen (3) überführbar. *anti*- $\alpha$ -Amino-ketoxime (6) bilden dagegen 2-Thioxo- $\Delta^3$ -imidazolin-3-oxide (7), deren Struktur aus dem IR- und Massenspektrum bestimmt wurde. 2-Thioxo-5-methyl-4-phenyl- $\Delta^3$ -imidazolin-3-oxid (7a) wurde in das sauerstoff-freie Imidazolinthion (8a) übergeführt.

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

The Reaction of *syn*- and *anti*- $\alpha$ -Aminoketoximes with Thiophosgene

*syn*- $\omega$ -Aminoacetophenone oxime derivatives (1) react with thiophosgene to form dihydro-4*H*-1,2,5-oxadiazine-6-thione derivatives (2). The latter were transformed into the corresponding keto derivatives (3). *anti*- $\alpha$ -Aminoketoximes (6) form 2-thioxo- $\Delta^3$ -imidazoline 3-oxides (7), the structure of which was determined by i.r. and mass spectroscopy. 5-Methyl-4-phenyl-2-thioxo- $\Delta^3$ -imidazoline 3-oxide (7a) was converted into the oxygen-free imidazoline thione (8a).

In vorangegangenen Arbeiten wurde über die Umsetzung von *syn*- und *anti*- $\alpha$ -Amino-ketoximen mit Aldehyden berichtet<sup>2,3)</sup>. Die Oximgruppe reagiert je nach Konfiguration entweder mit ihrem Hydroxyl-Sauerstoff oder ihrem Stickstoff unter Bildung von Oxadiazinen bzw. Imidazolin-*N*-oxiden. Zu Oxadiazinonen führte die Umsetzung von *syn*-Amino-oximen mit Phosgen<sup>1)</sup>.

In der vorliegenden Arbeit wird die Bildung von Heterocyclen aus *syn*- und *anti*- $\alpha$ -Amino-oximen mit Thiophosgen untersucht.

### 1.2.5-Oxadiazin-Derivate aus *syn*- $\alpha$ -Amino-ketoximen

Entsprechend der Reaktion mit Phosgen ließen wir auf *syn*- $\omega$ -Amino-acetophenonoxime (1a–c)<sup>3,4)</sup> Thiophosgen einwirken. Die Umsetzung verläuft so heftig, daß die Temperatur auf  $-45^\circ$  gesenkt werden mußte.

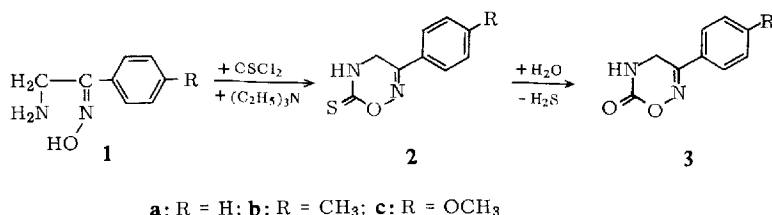
In allen Fällen wurde ein Heterocyclus isoliert. Die Bildung eines durchaus zu erwartenden Thioharnstoffes wurde in keinem Fall beobachtet.

<sup>1)</sup> V. Mittel.: H. Gnichtel und S. Thiele, Chem. Ber. 104, 1507 (1971), vorstehend.

<sup>2)</sup> H. Gnichtel, Chem. Ber. 103, 2411 (1970).

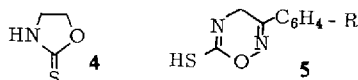
<sup>3)</sup> H. Gnichtel, Chem. Ber. 103, 3442 (1970).

<sup>4)</sup> <sup>4a)</sup> H. Gnichtel, Chem. Ber. 98, 567 (1965); <sup>4b)</sup> H. Gnichtel, Chem. Ber. 99, 1179 (1966).



Bei den erhaltenen Verbindungen **2a–c** handelt es sich um 5.6-Dihydro-4*H*-1.2.5-oxadiazin-thione(6), entsprechend der Umsetzung mit Phosgen<sup>1)</sup>. Sie lassen sich in alkalischem Medium zu den entsprechenden 6-Oxo-5.6-dihydro-4*H*-1.2.5-oxadiazinen<sup>1)</sup> (**3**) hydrolysieren. Die gleichen Verbindungen werden erhalten, wenn die Aufarbeitung nicht unter strengstem Feuchtigkeitsschluss geschieht. Hieraus läßt sich ein Rückschluß auf die Struktur **2** herleiten.

Aus den spektroskopischen Daten können die Elemente der Oxadiazin-thion-Struktur abgeleitet werden. Für Thioamid-Gruppierungen in Ringen haben *R. und R. Mecke*<sup>5)</sup> die charakteristischen Zuordnungen untersucht, so daß hier ein Vergleich mit den Verbindungen **2a–c** möglich ist. Besonders das Oxazolidin-thion-(2) (**4**) ist zum Vergleich geeignet, dessen sämtliche fünf charakteristischen Schwingungen der Thioamidgruppe in **2a–c** auftreten (Tab. 1). Die Oxim-Hydroxylgruppe ist nicht mehr vorhanden. Aus der N–O-Valenzschwingung kann auf einen Oxadiazinring geschlossen werden. Die Absorption der Thiongruppe schließt eine Thiolform **5** aus; eine SH-Absorption tritt nicht auf. Auch der *Grote*-Nachweis<sup>6)</sup> weist auf eine Thion-gruppierung hin.



Tab. 1. IR-Absorptionen (cm<sup>-1</sup>) in KBr

	NH(st)	C=N(st)	NH(δ)	C–N(st)	C=S(st)	N–O(st)	NH(γ)
<b>2a</b>	3200	1739	1572	1282	1139	969	730
<b>2b</b>	3200	1729	1570	1275	1138	964	719
<b>2c</b>	3200	1719	1568	1270	1140	968	725
<b>4</b> <sup>5)</sup>	3268	—	1533	1290	1171	—	694

Die UV-Absorptionen der Oxadiazin-thione **2** liegen erwartungsgemäß längerwellig als die der Oxoverbindungen **3**<sup>1)</sup>. Im Massenspektrum tritt nur ein schwacher Molekül-peak auf (1–6%); die Spektren sind denen der Oxoverbindungen **3** vergleichbar. So tritt der Peak (M – COS)<sup>+</sup> bei **2b, c** mit etwa 4% auf, der Peak COS<sup>+</sup> mit 30–40% bei allen drei Verbindungen **2**. Den Basispeak bildet das jeweilige Benzonitril; das Fragment CH<sub>2</sub>=NH<sup>+</sup> ist mit etwa 20% vertreten. Die den Oxadiazinonen entsprechende Fragmentierung<sup>1)</sup> bestätigt ebenfalls die Struktur **2**.

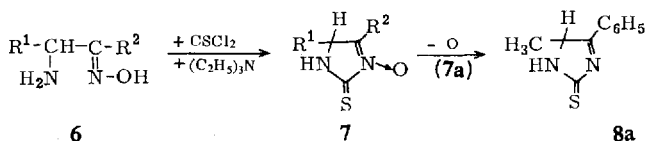
<sup>5)</sup> *R. Mecke jr. und R. Mecke sen.*, Chem. Ber. **89**, 343 (1956).

<sup>6)</sup> <sup>6a)</sup> *J. Grote*, J. biol. Chemistry **93**, 25 (1931); <sup>6b)</sup> *M. J. Hollmann und Th. de Jonge*, E. Mercks Jahresberichte **61/62**, 259 (1947/48).

### Reaktion von *anti*- $\alpha$ -Amino-ketoximen mit Thiophosgen

Für die Untersuchungen wurden *anti*- $\alpha$ -Amino-propiofenonoxim (**6a**)<sup>4)</sup> und das von Dornow und Marquardt<sup>7)</sup> beschriebene 1-Amino-1-phenyl-propanonoxim (**6b**) eingesetzt. Auch **6b** liegt in der *anti*-Amino-oxim-Form vor, wie die Komplexbildung mit Schwermetall-Ionen<sup>8,9)</sup> der chromatographisch einheitlichen Verbindung beweist.

Die Umsetzung der Amino-oxime mit Thiophosgen und Triäthylamin in Tetrahydrofuran wurde bei  $-65^\circ$  vorgenommen, da bei höherer Temperatur starke Dunkel-färbung eintrat und die Isolierung von Reaktionsprodukten nur schwer möglich war.



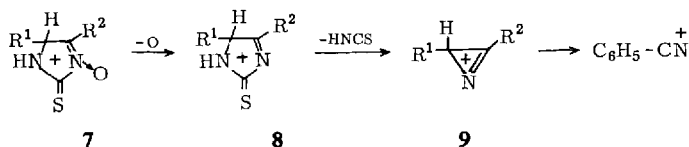
**7a**, **b** erwiesen sich als 2-Thioxo- $\Delta^3$ -imidazolin-3-oxide. Beide liegen in der Thionform vor, wie das Schwefelreagenz nach Grote<sup>6)</sup> zeigt. Das IR-Spektrum weist keine SH-Absorption auf; auch im NMR-Spektrum findet sich kein SH-Proton. Die IR-Absorptionen der Thioamidgruppe, wie sie für cyclische Thioharnstoffe in der Literatur zugeordnet wurden<sup>5,10)</sup>, treten bei beiden Verbindungen auf (Tab. 2).

Die Nitrongruppierung ist sowohl durch das IR-Spektrum (Tab. 2) wie durch die Farbreaktion von Coats und Katritzky<sup>11)</sup> nachweisbar.

Tab. 2. IR-Absorptionen ( $\text{cm}^{-1}$ ) in KBr

	NH(st)	C=N(st)	NH( $\delta$ )	N $\rightarrow$ O(st)	C=S(st)
<b>7a</b>	3120	1646	1512	1253	1208
<b>8a</b>	3080	1640	1513	---	1211
<b>7b</b>	3100	1636	1486	1169	1145

**7a** verliert bereits beim Trocknen im Vakuum und durch Kochen in Alkohol Sauerstoff. Die entstehende Verbindung mit der Zusammensetzung  $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{S}$  und dem massenspektrometrisch bestimmten Molgewicht 190 ist das Imidazolthion **8a**. Im IR-Spektrum unterscheidet sich **8a** von **7a** durch das Fehlen der Nitronbande (Tab. 2).



7) A. Dornow und H.-H. Marquardt, Chem. Ber. **97**, 2169 (1964).

8) P. Pfeiffer und J. Richarz, Ber. dtsh. chem. Ges. **61**, 104 (1928).

9) R. K. Murmann, J. Amer. chem. Soc. **79**, 521 (1957).

10) R. Gompper und H. Herrlinger, Chem. Ber. **89**, 2825 (1956).

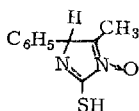
11) N. A. Coats und A. R. Katritzky, J. org. Chemistry **24**, 1836 (1959).

Die leichte Abgabe von Sauerstoff bei den Verbindungen **7** bestätigt sich im Massenspektrum (Tab. 3). Den Basispeak stellt das Imidazolinthion (**8**), das unter Austritt von HNCS das Azirin-Ion **9** bildet.

Tab. 3. Massenspektren

<i>m/e</i>	Fragment	<b>7a</b>	% relat. Intensitäten <b>8a</b>	<b>7b</b>
206	M <sup>+</sup>	32.2		51.8
190	(M - O) <sup>+</sup>	100.0	100.0	100.0
131	<b>9</b>	39.8	15.5	29.4
103	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CN <sup>+</sup>	11.9	9.6	18.8
77	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> <sup>+</sup>	11.0	11.9	14.1
44	C=S <sup>+</sup>	11.9	15.5	9.4

**8a** zeigt ein dem Nitron **7a** analoges Massenspektrum (Tab. 3). Die Strukturen von **7a**, **b** werden also auch von dieser Seite bestätigt.

**10**

*Dornow* und *Marquardt*<sup>7)</sup> erhielten durch Verseifen des Thion-urethans von **6b** eine Verbindung, die sie als 4-Methyl-5-phenyl-2-mercapto-5H-imidazol-3-oxid (**10**) auffaßten. Sie ist mit dem von uns erhaltenen **7b** identisch, das eine Thioamid-Struktur hat. Die Tatsache, daß sich die Imidazolinthion-*N*-oxide in wäßrigem Alkali lösen, ist nach *Walter*<sup>12)</sup> kein Beweis für eine Thiol-imid-Form (**10**).

## Beschreibung der Versuche

Die Schmp. sind im Kofler-Schmelzpunkt-Mikroskop bestimmt. Für die Aufnahmen der NMR-Spektren wurde der NMR-Spektrometer Varian 60 A (TMS als innerer Standard), für die Massenspektren der Varian M 66-Massenspektrometer benutzt.

*6-Thioxo-3-phenyl-5,6-dihydro-4H-1,2,5-oxadiazin (2a)*: 0.01 Mol *syn-ω-Amino-acetophenon-oxim*<sup>13)</sup> (**1a**) werden in 150 ccm absol. Tetrahydrofuran und 3.3 ccm Triäthylamin gelöst und unter Rühren bei -40 bis -45° innerhalb von 5 Stdn. 0.76 ccm (0.01 Mol) Thiophosgen in 50 ccm Tetrahydrofuran zugetropft. Danach läßt man innerhalb 12 Stdn. auf 0° erwärmen und saugt das ausgeschiedene Triäthylammoniumchlorid ab; mit 3 ccm Tetrahydrofuran wird nachgewaschen (2.3 g; 84%). Die Lösung wird unter Feuchtigkeitsausschluß (!) i. Vak. zur Trockne gedampft und der Rückstand mit 6 ccm trockenem Aceton versetzt. Die ausgeschiedenen Kristalle liefern (aus Aceton) 0.6 g (31%) **2a** vom Schmp. 121°.

C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>OS (192.3) Ber. C 56.23 H 4.16 N 14.61 S 16.60

Gef. C 55.76 H 4.31 N 14.33 S 16.75

Mol.-Gew. 192 (Massenspektrum)

<sup>12)</sup> *W. Walter*, Z. Chem. **10**, 371 (1970).

<sup>13)</sup> *S. Gabriel* und *G. Eschenbach*, Ber. dtsch. chem. Ges. **30**, 1127 (1897).

$R_F$  0.68 (Kieselgel F<sub>254</sub>; Benzol/Dioxan 2:1).

UV (Äthanol):  $\lambda_{max}$  282 nm ( $lg \epsilon$  3.63).

IR (KBr): 3200 (m), 1739 (m), 1572 (m), 1500 (w), 1282 (m), 1139 (s), 969 (m), 730/cm (m).

NMR (Aceton-d<sub>6</sub>):  $\tau$  2.35 (m, 5H), 5.4 (d, 2H).

6-Thioxo-3-p-tolyl-5.6-dihydro-4H-1.2.5-oxadiazin (2b): Analog 2a aus 1b<sup>1)</sup>. Ausb. 58%; Schmp. 124° (Aceton).

C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>OS (206.3) Ber. C 58.22 H 4.89 N 13.58 S 15.54  
Gef. C 58.12 H 4.95 N 13.62 S 15.59  
Mol.-Gew. 206 (Massenspektrum)

$R_F$  0.72 (Kieselgel F<sub>254</sub>; Benzol/Dioxan 2:1).

UV (Äthanol):  $\lambda_{max}$  284 nm ( $lg \epsilon$  4.18).

IR (KBr): 3200 (m), 1729 (m), 1570 (ss), 1512 (m), 1275 (s), 1185 (m), 1138 (s), 964 (s), 819 (s), 719/cm (w).

NMR (Aceton-d<sub>6</sub>):  $\tau$  2.47 (q, 4H), 5.47 (s, 2H), 7.6 (s, 3H).

6-Thioxo-3-[p-methoxy-phenyl]-5.6-dihydro-4H-1.2.5-oxadiazin (2c): Analog 2a aus 1c<sup>1)</sup>; Ausb. 58%; Nadeln (Aceton) vom Schmp. 128°.

C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S (222.3) Ber. C 54.03 H 4.53 N 12.60 S 14.03 OCH<sub>3</sub> 13.96  
Gef. C 53.54 H 4.57 N 12.52 S 14.56 OCH<sub>3</sub> 14.11  
Mol.-Gew. 222 (Massenspektrum)

$R_F$  0.87 (Kieselgel F<sub>254</sub>; Benzol/Dioxan 2:1).

UV (Äthanol):  $\lambda_{max}$  289 nm ( $lg \epsilon$  4.45).

IR (KBr): 3200 (m), 1719 (m), 1605 (s), 1568 (ss), 1515 (m), 1270 (s), 1140 (s), 1029 (s), 968 (m), 725/cm (w).

NMR (Pyridin-d<sub>5</sub>):  $\tau$  2.58 (q, 4H), 5.46 (s, 2H), 6.32 (s, 3H), 7.28 (s, 1H).

6-Oxo-3-phenyl-5.6-dihydro-4H-1.2.5-oxadiazin (3a): Wird die Tetrahydrofuranlösung des Reaktionsansatzes von 1a mit Wasser versetzt oder unter Wasserstrahlvak. eingedampft, so isoliert man aus dem Rückstand durch Zugabe von Äther 0.6 g (34%) 3a, farblose Nadeln vom Schmp. 163° (Lit.<sup>1)</sup>: 164–165°).

Bei der Umsetzung von 1b entstehen analog 0.55 g (29%) 6-Oxo-3-p-tolyl-5.6-dihydro-4H-1.2.5-oxadiazin (3b) vom Schmp. 162° (Lit.<sup>1)</sup>: 162–163°).

Analog aus 1c 700 mg (34%) 6-Oxo-3-[p-methoxy-phenyl]-5.6-dihydro-4H-1.2.5-oxadiazin (3c), Nadeln (Äthanol) vom Schmp. 168° (Lit.<sup>1)</sup>: 168–169°).

2-Thioxo-5-methyl-4-phenyl- $\Delta^3$ -imidazolin-3-oxid (7a): Eine Lösung von 2.46 g (15 mMol) anti- $\alpha$ -Amino-propiofenonoxim (6a)<sup>4a)</sup> und 4.2 ccm Triäthylamin in 50 ccm Tetrahydrofuran und eine zweite Lösung von 1.15 ccm Thiophosgen in 50 ccm Tetrahydrofuran werden während 1.5 Stdn. gleichmäßig unter Rühren in 200 ccm auf –65° gekühltes Tetrahydrofuran eingetropft. Dann wird noch 1 Stde. gerührt, innerhalb von 3 Stdn. auf 0° erwärmt und über Nacht im Kühlschrank belassen. Das Triäthylammoniumchlorid (2.6 g) wird abgesaugt, mit etwas THF gewaschen und die Lösung bei 25–30° i. Vak. zur Trockne gebracht. Das zurückbleibende schaumige Produkt wird mit wenig kaltem Äthanol gewaschen, wobei die gelbfärbende Verunreinigung bevorzugt in Lösung geht. Aus wenig Äthanol 1.55 g (52%) gelblichweiße Kristalle vom Schmp. 195–198°.

C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>OS (206.3) Ber. C 58.22 H 4.88 N 13.58  
Gef. C 58.02 H 4.86 N 13.38 Mol.-Gew. 206 (Massenspektrum)

UV (Äthanol):  $\lambda_{\max}$  217 nm (lg  $\epsilon$  4.05), 271 (4.18), 287 (4.17).

IR (KBr): 3120 (ss), 2943 (s), 1646 (m), 1512 (ss), 1460 (s), 1253 (s), 1208 (m), 753 (s), 694/cm (s).

NMR (Pyridin- $d_5$ ):  $\tau$  7.78 (d, 3H), 2.51 (m, 6H), -3.32 (s, 1H).

*2-Thioxo-5-methyl-4-phenyl- $\Delta^3$ -imidazolin (8a)*: Aus **7a** durch Kochen in Äthanol oder durch längeres Erhitzen auf 100°/1 Torr. Bräunliche Prismen, Schmp. 315–317° (Zers.).

$C_{10}H_{10}N_2S$  (190.3) Ber. C 63.11 H 5.25 N 14.71

Gef. C 63.02 H 5.07 N 14.42 Mol.-Gew. 190 (Massenspektrum)

UV (Äthanol):  $\lambda_{\max}$  219 nm (lg  $\epsilon$  3.98), 273 (4.15), 292 (4.17).

IR (KBr): 3080 (ss), 2935 (ss), 1640 (s), 1596 (s), 1513 (ss), 1211 (ss), 759 (ss), 692/cm (s).

*anti-1-Amino-1-phenyl-propanonoxim (6b)*: Die Vorschrift von *Dornow* und *Marquardt*<sup>7)</sup> wurde wie folgt variiert: In 375 ccm Wasser werden 53.0 g (0.75 Mol) *Hydroxylammoniumchlorid* und 70 g (0.38 Mol) *1-Amino-1-phenyl-propanon-hydrochlorid*<sup>7)</sup> unter gelindem Erwärmen gelöst. Dann wird schnell eine 100° heiße Lösung von 124 g (1.5 Mol) wasserfreiem *Natriumacetat* in 300 ccm Wasser unter Rühren zugegeben. Über Nacht kristallisieren 48 g (62%) **6b-Acetat** aus.

45 g (0.2 Mol) des rohen **6b-Acetats** werden durch Erwärmen auf dem Wasserbad in 350 ccm Wasser gelöst; die Temp. darf 75° nicht übersteigen. Zur filtrierten Lösung werden 25 ccm  $Na_2CO_3$  sicc. in 120 ccm Wasser zugefügt und viermal mit je 70 ccm Chloroform extrahiert. Die Extrakte werden nach Trocknen ( $Na_2SO_4$ ) i. Vak. zur Trockne gedampft. Aus Petroläther/Chloroform 32 g (52%) Nadeln vom Schmp. 72° (Lit.<sup>7)</sup>: 74°). Es ist ratsam, nur p. a. Reagentien zu verwenden.

IR (KBr): 3338 (ss), 3275 (m), 1662 (w), 1590 (ss), 1492 (s), 1452 (s), 1362 (s), 1025 (s), 932 (s), 759 (m), 698/cm (ss).

NMR (Aceton- $d_6$ ):  $\tau$  8.37 (s, 3H), 8.21 (d, 2H), 5.31 (s, 1H), 2.62 (m, 5H).

*2-Thioxo-4-methyl-5-phenyl- $\Delta^3$ -imidazolin-3-oxid (7b)*: Analog **7a**; Ausb. 63%, schwach gelbliche Kristalle (Äthanol) vom Schmp. 200–201° (Zers.) (Lit.<sup>7)</sup>: 210° (aus wäßr. Methanol).

$C_{10}H_{10}N_2OS$  (206.3) Ber. C 58.22 H 4.88 N 13.58

Gef. C 58.27 H 4.85 N 13.58 Mol.-Gew. 206 (Massenspektrum)

UV (Äthanol):  $\lambda_{\max}$  218 nm (lg  $\epsilon$  4.00), 267.5 (4.09), 296 (4.14).

IR (KBr): 3100 (ss), 1636 (m), 1486 (ss), 1403 (s), 1169 (s), 1145 (m), 771 (ss), 734 (s), 702/cm (s).

NMR (Pyridin- $d_5$ ):  $\tau$  7.61 (s, 3H), 2.57 (m, 6H), -3.6 (s, 1H).

[34/71]