

Mitteilung aus dem Institut für angewandte Chemie der Universität
Erlangen

Über die Isomerie der Phenacylamin-oxime

Von M. Busch und Franz Strätz

Mit 1 Abbildung

(Eingegangen am 6. Oktober 1937)

Das Studium der Phenacylamine wurde seinerzeit aufgenommen, da die Einführung von Aminen in das Keton Aussicht bot, die Konfiguration der Oxime hier in einfacher Weise zu bestimmen. Die erste mit dem Phenacyl-p-toluidin, $C_6H_5 \cdot CO \cdot CH_2 \cdot NH \cdot C_6H_4 \cdot CH_3$ ausgeführte Untersuchung¹⁾ deutete darauf hin, daß die beiden hier auftretenden isomeren Oxime nach ihrem chemischen Verhalten im Verhältnis von Desmotropen zueinander stehen, während K. v. Auwers und H. Wunderling²⁾ aus ihren spektrochemischen Untersuchungen folgerten, daß in den fraglichen Oximen Stereoisomere vorliegen.

Bei dem Versuch, hier Aufklärung zu schaffen, hat sich zunächst ergeben, daß die früher behandelten beiden Oxime des Phenacyltoluidins als Versuchsobjekte insofern nicht geeignet waren, als sie in ihren physikalischen Eigenschaften (Löslichkeit, Schmelzpunkt und Krystallform) zu ähnlich sind, um eine restlose Trennung zu ermöglichen. Das n-Oxim (Schmp. 92°) konnte neuerdings bis auf einen Schmelzpunkt von 96,5°, d. h. ganz nahe an den des h-Oxims (97°) gebracht werden, enthielt aber auch jetzt noch etwa 5% von dem Isomeren. Auf diese Weise wurden Umlagerungen des einen Oxims in das andere vorgetäuscht, die in der Regel bei den vorliegenden Oximen nicht stattfinden; sowohl im Schmelzfluß

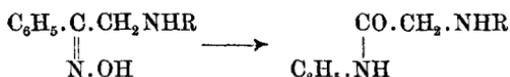
¹⁾ Busch u. Kämmerer, Ber. dtsh. chem. Ges. 63, 649 (1930).

²⁾ Ber. dtsh. chem. Ges. 64, 1806 (1931).

als auch im siedenden Alkohol unter Zusatz von Lauge oder Mineralsäure haben wir Umlagerungen nicht beobachtet. Auf Grund der Prüfung einer Reihe von Phenacylanilinderivaten konnten wir feststellen, daß diese Aminoketone durchweg je 2 Oxime bilden, die wir nach heutiger Gepflogenheit als n- und h-Oxime bezeichnen. Eine Ausnahme machen die Ketone, die im Kern des Aminrestes einen Orthosubstituenten tragen; bei diesen tritt gewöhnlich nur ein Oxim auf.

Im übrigen können wir heute über die Oxime der Phenacylamine aussagen:

1. Die n-Oxime entsprechen der Regel nach der syn-Methylform. Sie geben bei der Beckmannschen Umlagerung im Sinne der Meisenheimerschen Aufklärung Arylaminoacetanilide:



Die Kondensation mit Aldehyden führt zu Oxidiazinen:



Diese Oxidiazine können sowohl durch Alkalilauge als auch durch Mineralsäure in ihre Komponenten zerlegt werden. In abs. Eisessig erfahren sie unter Ringverengung eine Umlagerung in die N-Oxo-imidazol-Verbindungen:

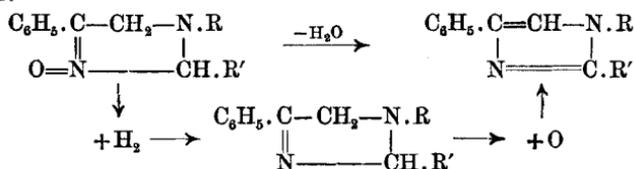


Dieser Vorgang schließt also eine Umlagerung der syn- in die anti-Form bzw. in die Aminoxydform (Isoxim) in sich.

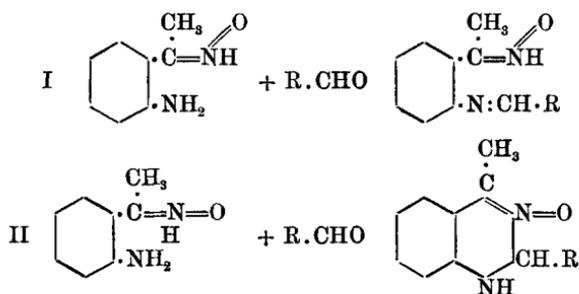
2. Die h-Oxime zeigen in ihrem chemischen Verhalten nicht den Charakter des erwarteten anti-Methyl-oxims. Sie widerstehen aus unten anzuführendem Grunde der Beckmannschen Umlagerung und vereinigen sich mit Aldehyden zu Imidazolderivaten, die aber im Gegensatz zu der früheren Annahme (a. a. O.) kein Hydroxyd am Stickstoff tragen, sondern N-Oxoderivate sind:



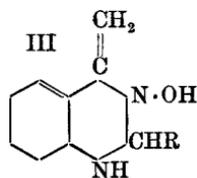
Diese Formel wird der Tatsache gerecht, daß die Verbindung keinen labilen Wasserstoff besitzt und gegenüber dem Oxim saure Eigenschaften nicht mehr zeigt. Die Umwandlungen dieser Oxo-imidazole¹⁾ sind nunmehr folgendermaßen zu formulieren:



Analog den h-Oximen der Phenacylamine verhält sich gegen Aldehyde das Oxim des o-Amino-acetophenons; dieses konnte bisher nur in einer Form gewonnen werden²⁾, für die Meisenheimer, Zimmermann und v. Kummerer³⁾ die syn-Methylkonfiguration festgestellt haben. Der Prozeß kann sich hier in zweierlei Richtung vollziehen:



Das Verhalten des Kondensationsproduktes spricht für die Dihydrochinazolinformel II, denn die Verbindung zeigt nicht mehr die saure Natur des Oxims, die bei der Schiffschen Base nach I erhalten geblieben sein müßte; dementsprechend ergab die Prüfung nach Tschugaeff-Zerewitinoff, daß die Molekel nur ein labiles Wasserstoffatom besitzt, während bei einem Pseudoxim III (nach Raikowa) deren zwei vorhanden sein müßten. Übrigens sieht sich auch



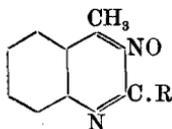
¹⁾ Ber. dtsh. chem. Ges. 64, 1817 (1931).

²⁾ Vgl. J. Meisenheimer, Senn u. Zimmermann, Ber. dtsh. chem. Ges. 60, 1736 (1927).

³⁾ Liebigs Ann. Chem. 446, 208 (1925).

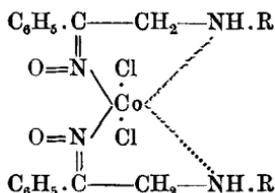
Meisenheimer (a. a. O.) veranlaßt, bei dem unter Einwirkung von salpetriger Säure auf das Oxim entstehenden Triazin die N-Oxoformel anzunehmen.

Bei der Oxydation gibt das N-Dihydrochinazolin 2 Wasserstoffatome ab und geht in das Chinazolin



über.

3. Typisch für die h-Oxime der Phenacyl-alkylamine ist die Eisenchloridreaktion¹⁾ (Rotfärbung in alkoholischer Lösung); diese dürfte ebenfalls durch die Aminoxydform des Oxims mit 5-wertigem Stickstoff bedingt sein. Wir erinnern hier an die Ausführungen Paul Pfeiffers über die Komplexsalzbildung bei Oximen²⁾, die nur bei den anti-Isomeren erfolgt und hier die Aminoxydform voraussetzt. Tatsächlich haben auch wir bei unseren h-Oximen — und nur bei diesen — die Bildung von Komplexsalzen mit Kobalt und Nickel beobachten können. Kobaltchlorür kann gleich Eisenchlorid zur Erkennung des h-Oxims dienen, in dessen Gegenwart die blaue alkoholische Kobaltlösung sich momentan grün färbt, während die Isomeren auch beim Erwärmen keine Veränderung der blauen Färbung hervorrufen. Die schön kristallisierten Kobaltsalze sind im Sinne Pfeiffers folgendermaßen zu formulieren:



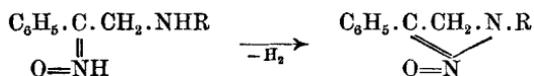
Die Formel entspricht der koordinativen Sechswertigkeit des Kobalts; auch der analytische Befund stimmt mit ihr überein. Es liegt nahe, auch die Eisenchloridreaktion auf die Bildung eines Fe-Komplexsalzes zurückzuführen. Allerdings

¹⁾ Vgl. Theodora Raikowa, Ber. dtsch. chem. Ges. **62**, 1626, 2142 (1929).

²⁾ Pfeiffer u. Richarz, Ber. dtsch. chem. Ges. **61**, 104 (1928); sowie Pfeiffer u. Buchholz, J. prakt. Chem. [2] **124**, 137 (1930).

ist es nicht gelungen ein derartiges Salz zu isolieren; der Grund ist darin zu suchen, daß Eisenchlorid oxydierend auf das Oxim wirkt und der vermutlich intermediär gebildete Komplex zerfällt. Aus konzentriert alkoholischer Lösung fallen zwar braunrote Krystalle an, die aber schon beim Waschen entfärbt, d. h. von anhaftendem Eisensalz befreit werden. In den zurückbleibenden farblosen Krystallen liegt ein durch

4. Oxydation des Oxims entstandenes Produkt vor, in dem durch Entziehung von 2 Atomen Wasserstoff die beiden Stickstoffatome zu einem cyclischen Gebilde miteinander verknüpft sind:



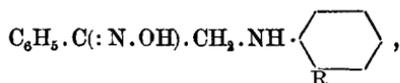
Diese Oxydationsprodukte, die als Dehydro-phenacylamin-oxime bezeichnet seien, lassen sich aus den h-Oximen mittels Eisenchlorid leicht gewinnen; sie entstehen auch in Gegenwart von anderen Oxydantien, z. B. Wasserstoffperoxyd sowie durch Autoxydation. Ferner haben wir gelegentlich der Umlagerungsversuche nach Beckmann gefunden, daß das h-Oxim mit Phosphorpentachlorid unter Austritt von Salzsäure ein Produkt liefert, das mit der betreffenden Dehydroverbindung sich identisch erwies. Dieser Vorgang gibt zugleich die Erklärung, weshalb das h-Oxim der Beckmannschen Umlagerung mit PCl_5 nicht zugänglich ist. Der angegebenen Formel der Dehydroverbindung entspricht, daß letztere im Gegensatz zum Oxim weder ein Nitrosamin gibt noch saure Eigenschaften aufweist. Wenn die Substanz bei der Zerewitinoffschen Probe noch eine geringe Menge Methan lieferte, so ist dies nach Beobachtungen von verschiedenen Seiten¹⁾ wohl darauf zurückzuführen, daß unter der Einwirkung von Magnesiummethyljodid eine partielle Enolisierung im Sinne



veranlaßt wird, andererseits ist auch von dem 4-gliedrigen Ringsystem eine größere Beständigkeit nicht zu erwarten. Bei vorsichtiger Reduktion verliert die Dehydroverbindung ihren

¹⁾ Vgl. Runge, Organomagnesiumverbindungen (Stuttgart 1932) S. 22.

Sauerstoff und nimmt basischen Charakter an. — Ist im *h*-Phenacyl-arylamin-oxim der Wasserstoff der sekundären Amingruppen durch Alkyl-, Acyl- oder die Nitrosogruppe ersetzt, so tritt die Eisenchloridreaktion nicht mehr auf. Daß die Dehydrierung des Oxims nicht erfolgt, war vorauszusehen, während das Ausbleiben der Bildung von Komplexsalzen durch räumliche Verhältnisse bedingt sein dürfte. Weiterhin zeigte sich, daß auch bei orthosubstituiertem Aryl,



die Eisenreaktion ebenso wie die mit Kobalt ausbleibt. Allerdings wurde bei der Oximierung derartiger Ketone meist nur ein Oxim gefunden, das die nicht reagierende *syn*-Methylkonfiguration besitzen könnte. Nachdem wir jedoch beim *m*-Nitrophenacyltoluidin 2 Isomere erhielten, die beide nicht mit Eisenchlorid reagierten, scheint sterischer Einfluß hier die Reaktion zu verhindern. Ferner ist die sonst so spielend leicht verlaufende Kondensation der Phenacyl-aminoxime mit Aldehyden bei den genannten Orthoderivaten sehr erschwert, zuweilen auch ganz verhindert.

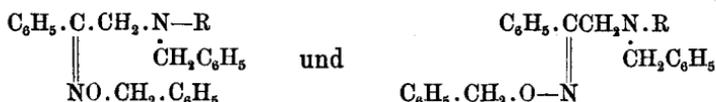
Beim *o*-Aminoacetophenon-oxim, das, wie oben bereits erwähnt, die *syn*-Methylkonfiguration besitzt und trotzdem eine sehr intensive Eisenchloridreaktion gibt, ist der Fall anders gelagert. Hier ist das *syn*-Oxim in seiner tautomeren Form die für die Komplexbildung prädestinierte Molekel, wie folgende Formeln erkennen lassen:



Nach den bisher vorliegenden Beobachtungen läßt sich über die Eisenchloridreaktion aussagen: Sie ist gebunden an die durch Struktur und Konfiguration der betreffenden Oximmolekel gegebene Möglichkeit der Bildung eines Eisenkomplexsalzes; sie hat demnach für die Beurteilung eines Oxims nur bedingten Wert, kann aber, wie in unserem Falle, Dienste leisten, um bei einem Isomerenpaar die Reinheit des die *Fe*-Reaktion

nicht gebenden Isomeren zu prüfen. Die Raikowasche Regel (a. a. O.) existiert jedenfalls in Wirklichkeit nicht.

5. Alkylierung der Oxime. Da die Methylierung meist zu öligen Produkten führte, wurde die Benzylisierung vorgenommen. Bei der Einwirkung von Benzylchlorid auf die Alkalisalze der Oximisomeren fallen zwei verschiedene Dibenzyl-derivate an, in denen sowohl die Oximgruppe als auch der Imin-N benzyliert ist, und zwar liegen die O-Äther vor:

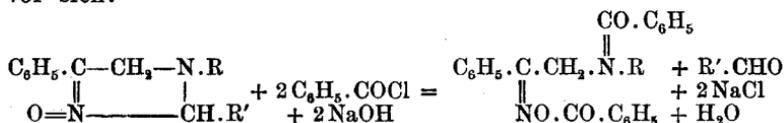


Die Oximierung des Phenacylbenzylarylamins mittels O-Benzylhydroxylamin lieferte die beiden isomeren Äther nebeneinander. Bringt man Benzylchlorid jedoch mit den beiden isomeren Oximen ohne Alkali zusammen, so erhält man Monobenzyl-derivate, die das Benzyl am Stickstoff der Arylaminogruppe tragen. Jedenfalls besteht keine Neigung N-Äther der Form

$\begin{array}{c} -\text{C}- \\ \parallel \\ \text{O}=\text{N} \cdot \text{R} \end{array}$ zu bilden. Wie bei fast allen Ketonen gelang es auch bei den Phenacylaminen nicht, eine Oximierung mittels N-Alkylhydroxylamin zu erreichen.

6. Benzoylierung. Sehr bemerkenswert ist das Verhalten der isomeren Oxime bei der Benzoylierung nach Schotten-Baumann. Bei überschüssigem Benzoylchlorid liefern beide Oxime die gleiche Dibenzoylverbindung, in der sowohl die Oximgruppe wie die Imidgruppe benzoyliert sind. Arbeitet man dagegen in Pyridin mit 1 Mol Chlorid, so erhält man auch wieder nur eine, und zwar die am Imidstickstoff acylierte Monobenzoylverbindung, die andererseits auch bei der Verseifung des Dibenzoylderivats mit Lauge entsteht. Merkwürdigerweise bildet sich die Dibenzoylverbindung auch bei der Benzoylierung sowohl des betreffenden Oxidiazins als auch des Oxoimidazols unter Aufspaltung der Ringmolekel und Abgabe von Aldehyd. Nachdem wir weiterhin nachweisen konnten, daß die Benzoylverbindungen der syn-Methylform des Oxims (n-Oxim) angehören, ist festgestellt, daß bei der Benzoylierung eine Umlagerung der anti- in die syn-Form erfolgt. Die

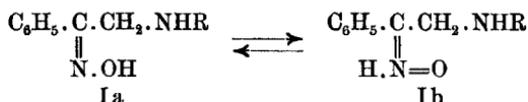
Aufspaltung des Imidazolringes geht also z. B. folgendermaßen vor sich:



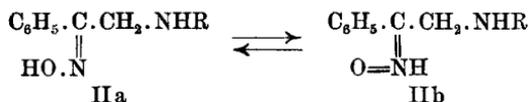
Überblickt man das Verhalten der isomeren Phenacylamin-oxime, so reagieren die n-Oxime als normale Oxime, die h-Oxime als Aminoxyde oder „Isoxime“, die sich bei der Alkylierung und Benzoylierung in die normale Oximform umstellen.

Im Hinblick auf die spektrochemischen Untersuchungen von K. v. Auwers (a. a. O.), die innerhalb der Fehlergrenze gleiches Brechungs- und Zerstreuungsvermögen bei beiden Isomeren ergaben, sowie auf die gleiche Absorption im Ultraviolett¹⁾ (vgl. den experimentellen Teil), kommt man zu der Schlußfolgerung, daß in den Lösungen der Isomeren tautomere Gleichgewichte folgender Art vorliegen:

bei n-Oximen



bei h-Oximen



Die Konfiguration Ia entspricht dem Ergebnis der Beckmannschen Umlagerung. Wie leicht ersichtlich, können die n-Oxime mit Aldehyden nur in der Oximform Ia eine Kondensation eingehen, d. h. Oxidiazine bilden. Oxydation und Komplexsalz erscheinen bei beiden Formen (Ia und Ib) nicht möglich. — Bei den h-Oximen muß sowohl die Kondensation mit Aldehyden als auch die Oxydation und die Bildung von Kom-

¹⁾ Herr Prof. Kohlrausch in Graz hat ferner in dankenswerter Weise sich bemüht die Raman-Spektren der isomeren Phenacyl-p-anisidin-oxime zu erhalten; dabei ergaben sich aber Schwierigkeiten, die es leider unmöglich machten, ein vollständiges und sauberes Schwingungsspektrum zu bekommen. Außerdem zeigt das h-Oxim eine große Empfindlichkeit gegen die Bestrahlung, die trotz Abfilterung des violetten Lichtes nicht zu beheben war.

plexsalzen nach IIb erfolgen. Nur die Alkylderivate leiten sich von IIa ab.

Das Ergebnis der Untersuchung steht also im Einklang mit der Auffassung von Brady¹⁾, der wie vor ihm schon Semper²⁾ bei der Methylierung von isomeren Oximen je einen O- und einen N-Methyläther erhalten hat.

Die weiterhin von Brady und Mitarbeitern³⁾ festgestellten Unterschiede in der Dissoziationskonstanten von isomeren Oximen finden eine plausible Erklärung, wenn man — in Übereinstimmung mit dem chemischen Verhalten — annimmt, daß bei n-Oximen das Gleichgewicht nach der Seite des Oxims Ia, bei den h-Oximen nach der des Isoxims IIb verschoben ist. Dementsprechend deutet die verschiedene Acidität nach der gleichen Richtung hin. Wir fanden hier bei einigen Isomeren verhältnismäßig große Unterschiede in den p_H -Werten, und zwar erscheinen auch hier die n-Oxime als die stärkeren Säuren.

Versuche

Die Oxime des Phenacyl-p-toluidin

Mit Paul Unger

Phenacyl-p-toluidin-oxime

Das bei der Oximierung des Aminoketons⁴⁾ meist ölig anfallende, aber bald krystallin erstarrende Gemisch haben wir behufs Trennung der Isomeren in Abänderung des früheren Verfahrens zunächst wiederholt mit 60%-igem Alkohol bei Zimmertemperatur digeriert und die vereinigten Auszüge mit Wasser bis zur Trübung versetzt. Das erste Krystallisat wurde weiter aus Alkohol umkrystallisiert, bis der Schmelzpunkt bei 97° lag und die Eisenchloridreaktion ausblieb. Der bei der Extraktion mit verdünntem Alkohol bleibende Rückstand wurde wiederholt aus 96%-igem Alkohol umgefällt, wodurch der Schmelzpunkt auf 92—93° steigt. Wird nunmehr das Oxim aus Benzin (Sdp. 80°) und schließlich aus Methanol fraktioniert krystallisiert, so steigt der Schmelzpunkt auf 96,5°; die $FeCl_3$ -Reaktion bleibt stark positiv. Das Oxim enthält

¹⁾ J. chem. Soc., London 125, 2297 (1924).

²⁾ Ber. dtsch. chem. Ges. 51, 928 (1918).

³⁾ C. 1929, II, 570.

⁴⁾ Ber. dtsch. chem. Ges. 63, 652 (1930).

jetzt aber immer noch geringe Mengen des Isomeren, wie das Kondensationsprodukt mit Benzaldehyd erkennen läßt.

Bestimmung der p_{H} -Werte der beiden Oxime (ausgeführt von Herrn Dr. W. Brecht):

	n-Oxim	h-Oxim
1,25 %-ige Lösung in Methanol . . .	5,58 p_{H}	5,98 p_{H}
0,625 „ „ „ „ . . .	5,45 „	5,74 „
0,313 „ „ „ „ . . .	5,14 „	5,22 „

Als n-Oxim ist das vom Schmp. 97° bezeichnet, das die Fe-Reaktion nicht gibt. Die p_{H} -Werte des Isomeren liegen in Wirklichkeit wohl etwas höher, da, wie oben bemerkt, das Präparat nicht ganz einheitlich zu erhalten ist. Während das reine Oxim vom Schmp. 97°, das sich bei der Beckmannschen Umlagerung als die syn-Methylform erwiesen hatte (a. a. O.), mit Benzaldehyd in nahezu quantitativer Ausbeute das Oxidiazin vom Schmp. 141° liefert, bekommt man aus dem vermeintlich einheitlichen Präparat vom Schmp. 96,5° mit Benzaldehyd immer noch ein Gemisch von Imidazol mit wenig Oxidiazin (etwa 5%), worauf der unscharfe Schmelzpunkt schon hindeutet. Die Trennung läßt sich hier mittels Eisessig durchführen, der bei Zimmertemperatur nur das Imidazol vom Schmp. 196° aufnimmt. Ähnliche Verhältnisse hinsichtlich der Schmelztemperaturen beobachteten wir bei allen Kondensationsprodukten der Phenacyl-arylaminoxime mit Benzaldehyd; die Oxidiazine schmelzen durchweg unter 150°, die Imidazole etwa 50° höher. Bezüglich der Umwandlung des Oxidiazins in das Oximidazol¹⁾ in absolutem Eisessig ist zu ergänzen, daß diese sich restlos nur vollzieht, wenn die Lösung etwa 20 Minuten auf dem Wasserbad erwärmt wird. Das durch Wasser gefällte Produkt löst man zweckmäßig in wenig Chloroform und fügt das gleiche Volumen Alkohol hinzu, worauf das Imidazol vollkommen rein in farblosen Nadeln auskristallisiert.

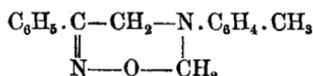
Das Diphenyl-p-tolylimidazol konnte weder mit Dimethylsulfat noch mit Diazomethan in Reaktion gebracht werden; die Prüfung nach Tschugaeff-Zerewitinoff mit Magnesiummethyljodid ergab, daß die Verbindung labilen Wasserstoff nicht besitzt. Die früher angenommene Formel des Imidazols²⁾

¹⁾ Ber. dtsch. chem. Ges. **63**, 657 (1930).

²⁾ Ber. dtsch. chem. Ges. **64**, 1817 (1931).

ist also durch die der N-oxo-Verbindung zu ersetzen, wie eingangs angegeben.

Die gleichen Verhältnisse wie bei der Kondensation der beiden Phenacyl-p-toluidin-oxime mit Benzaldehyd ergaben sich bei der Einwirkung von Formaldehyd, die auch ohne Wärmezufuhr sich glatt vollzieht. Man gibt zur alkoholischen Lösung der Oxime 40%ige Formaldehydlösung im Überschuß, worauf nach kurzer Frist die Abscheidung der Kondensationsprodukte beginnt. Das reine Oxim vom Schmp. 97° lieferte das Oxdiazin

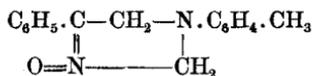


in Blättchen (aus Alkohol) vom Schmp. 105°.

2,856 mg Subst.: 0,285 ccm N (19°, 746 mm).

$\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{ON}_2$ Ber. N 11,11 Gef. N 11,25

Aus dem unreinen (vgl. oben) Oxim vom Schmp. 92—93° entstand ein Gemenge von Oxdiazin und N-oxo-Imidazol, wie schon der ganz unscharfe Schmelzpunkt erkennen ließ. Eine Trennung mittels Eisessig ließ sich hier nicht erreichen, da beide Verbindungen in diesem zu leicht löslich; doch führte fraktioniertes Lösen mit Alkohol, von dem das Oxdiazin erheblich leichter aufgenommen wird, zum Ziel. Aus einer Lösung in Chloroform-Alkohol krystallisierte in farblosen, feinen, verfilzten Nadeln vom Schmp. 223,5° das Oxo-imidazol



4,064 mg Subst.: 0,407 ccm N (19,5°, 741 mm).

$\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{ON}_2$ Ber. N 11,11 Gef. N 11,17

Die Eisenchloridreaktion. Während das syn-Methyloxim vom Schmp. 97° sich ganz indifferent zeigt, wird die anti-Form durch alkoholische FeCl_3 -Lösung intensiv rot gefärbt. Am schärfsten ist die Probe, wenn man das fragliche Oxim pulverisiert auf Filtrierpapier bringt und mit 1—2 Tropfen einer 5%-igen alkoholischen Eisenchloridlösung übergießt. Bei positiver Reaktion färbt sich die Substanz dunkel- bis schwarzrot, während die Lösung blutrot ausläuft. Gibt man zur

Lösung des anti-Oxims (96,5%) in abs. Alkohol etwas mehr als die äquimolekulare Menge Eisenchlorid, so behält die entstandene dunkelrote Lösung zunächst ihre Farbe bei; fügt man aber Wasser zu der Flüssigkeit, so geht die Farbe langsam in Rotbraun bis schließlich in Gelbbraun über und gleichzeitig beginnt ein feinkristallines Pulver auszufallen, das durch Waschen mit Wasser und Alkohol von gefärbten Bestandteilen befreit wird. Das Produkt wird nur von Eisessig und Pyridin in größerer Menge aufgenommen. Aus Pyridin, in dem es in der Wärme ziemlich leicht löslich, fällt es auf Zusatz von Alkohol oder Wasser als farbloses Krystallpulver an, aus siedendem Eisessig in zu Büscheln vereinigten spießigen Krystallen, die bei 225° u. Zers. schmelzen; das Umkrystallisieren aus Eisessig ist aber mit erheblichen Verlusten verbunden. Es liegt das Dehydro-phenacyl-p-toluidin-oxim vor, zu dessen Darstellung man das Oxim, das unbeschadet noch von dem Isomeren enthalten kann, in Alkohol löst, die 1½-fache Gewichtsmenge Eisenchlorid zugibt, kurze Zeit bei 60° erwärmt und nun mit etwa 1/3 Volumen Wasser verdünnt. Aus der mißfarbig braungelben Lösung fällt nun das Oxydationsprodukt als Krystallmehl nieder. Die Ausbeute beträgt etwa 50% des Oxims. Das Dehydro-p-toluidin-oxim entsteht auch durch Autoxydation; bleiben Lösungen des Oxims längere Zeit offen stehen, so fällt es als feines Krystallgerinsel nieder, tritt deshalb auch häufig als Verunreinigung des Oxims auf. Ferner kann es durch Oxydation der alkoholischen Lösung des Oxims mit Wasserstoffperoxyd bei Gegenwart von Salzsäure in allerdings mangelhafter Ausbeute gewonnen werden. Endlich wurde es gefunden bei der Einwirkung von Phosphorpentachlorid auf das anti-Oxim¹⁾ in gut gekühlter, ätherischer Lösung. Man gießt die Flüssigkeit nach einiger Zeit auf Eisbrei, hebt die Ätherschicht ab und neutralisiert mit Soda. Dabei scheidet sich das auch in Äther schwer lösliche Dehydro-oxim als farbloses, mikrokristallines Pulver ab. Beim Verdunsten der ätherischen Lösung blieb neben einem braungelben Öl eine krystalline Base in geringer Menge zurück, die nicht weiter

¹⁾ Das früher [Ber. dtsch. chem. Ges. 63, 654 (1930)] aus den Oximgemisch (sogenannte n-Oxim) erhaltene Produkt vom Schmp. 222° war zweifellos das Dehydro-oxim.

untersucht wurde, nachdem als Reaktionsprodukt bei weitem das Dehydro-oxim überwiegt.

4,442 mg Subst.: 12,243 mg CO₂, 2,49 mg H₂O. — 3,653 mg Subst.: 0,396 ccm N (23°, 740 mm).

C ₁₅ H ₁₄ ON ₂	Ber. C 75,63	H 5,88	N 11,76
	Gef. „ 75,13	„ 6,27	„ 11,92

Mikro-Mol.-Gew. nach der Siedemethode im Apparat von A. Rieche.
Lösungsmittel Benzol.

10,95, 11,05 mg Subst: $d = 0,044^\circ, 0,045^\circ$.

C ₁₅ H ₁₄ ON ₂	Ber. M 238	Gef. M 245, 242
---	------------	-----------------

Bestimmung des aktiven Wasserstoffs:

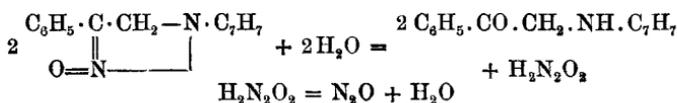
Blindversuch: 2 ccm Grignard-Reagens, 10 ccm Anisol.

Gef. 4,6 ccm CH₄ (24°, 736 mm).

Hauptversuch: 51 mg Substanz, 10 ccm Anisol, 2 ccm Grignard-Reagens.

Gef. 8 ccm CH₄ — 4,6 ccm = 3,4 ccm CH₄ (24°, 736 mm), reduziert auf 0° und 760 mm: 2,95 ccm CH₄. Ergebnis: 0,61 akt. H.

Wie einleitend bemerkt, ist dies Ergebnis auf eine partielle Enolisierung der Verbindung zurückzuführen. Das Dehydro-oxim bildet im Gegensatz zum Oxim entsprechend der angegebenen Formel kein Nitrosamin mehr und zeigt weder basische noch saure Eigenschaften; wird es mit verd. Schwefelsäure gekocht, so geht der größte Teil in Lösung, aus der mit überschüssigem Ammoniak ein gelber Niederschlag fällt, der nach zweimaligem Umkrystallisieren glänzende, gelbe Blättchen vom Schmp. 131° liefert; diese erwiesen sich identisch mit Phenacyl-p-toluidin. Vermutlich handelt es sich um eine hydrolytische Aufspaltung des Dehydrooximringes nach:



Reduktion des Dehydrooxims: 1g wird in Eisessig fein suspendiert und unter Kühlung mit Leitungswasser langsam Zinkstaub unter Schütteln eingetragen, bis die Substanz vollends in Lösung gegangen. Wird nunmehr das Filtrat vom überschüssigen Zinkstaub mit reichlich Wasser verdünnt, so fällt ein gelblicher Niederschlag aus, der nach wiederholtem Umkrystallisieren aus Alkohol fast farblose, feine Nadelchen bildet,

die bei 191—192° u. Zers. zu einem gelbroten Öl schmelzen. Ziemlich schwer löslich in Alkohol, Benzol und Äther. Der Körper reagiert basisch und bildet ein salzsaures Salz, das aus Alkohol-Äther in glänzenden Nadeln krystallisiert, die sich über 238° zersetzen. Das Dehydrooxim hat bei der Reduktion seinen Sauerstoff abgegeben:



2,952 mg Subst.: 0,333 ccm N (22°, 743 mm).

$\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_2$ Ber. N 12,61 Gef. N 12,53

Molekulargewichtsbestimmung nach Rast:

9,5 mg Subst. in 103,9 mg Borneol: $\Delta = 15,1^\circ$.

Ber. M 222 Gef. M 216

Versuch zur Darstellung eines Fe-Komplexsalzes des Phenacyl-p-toluidin-oxims (anti-Form). 1 g Oxim wurde in möglichst wenig abs. Alkohol gelöst und mit 2 g Eisenchlorid in 2 ccm abs. Alkohol sowie 1 ccm einer konz. alkoholischen Lösung von Ammoniumacetat versetzt. Darauf setzten sich bald rotbraune Krystalle ab, die in Wasser, Alkohol-Chloroform unlöslich, beim Behandeln mit verd. Salzsäure entfärbt werden und sich identisch erwiesen mit dem Dehydrophenacyl-p-toluidin-oxim.

Kobaltkomplexsalz. Bringt man das anti-Oxim in konz. abs. alkoholischer Lösung mit ebensolcher Lösung von Kobaltchlorür zusammen, so schlägt die blaue Farbe der Kobaltlösung sofort in Grün um; nach einiger Zeit kommen lebhaft glänzende, grüne Krystallblättchen zur Abscheidung. Sie lassen sich aus siedendem abs. Alkohol umkrystallisieren; beim Erhitzen färben sie sich gegen 225° dunkelbraun und zersetzen sich bis 240° langsam unter Schwarzfärbung. Das Komplexsalz ist in kaltem Alkohol fast unlöslich, von Dioxan wird es dagegen leicht aufgenommen; diese grüne Lösung wird beim Verdünnen mit Wasser braun, indem der Komplex, der empfindlich gegen Wasser, zerfällt. In der wäßrigen Lösung ist Chlorion nachzuweisen:

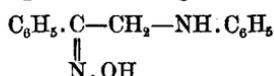
4,24 mg Subst.: 0,345 ccm N (22°, 736 mm). — 0,1011 g Subst. enthielten 9,5 mg Co.

$(\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{ON}_2)_2\text{CoCl}_2$ Ber. N 9,21 Co 9,77 Gef. N 9,20 Co 9,4

aufgenommen — einmal auf, so erhält man beim Fällen durch reichlich Wasser und Neutralisieren mit Ammoniak das Verseifungsprodukt als gelbes Öl, aus dem wir die gelben Blättchen des Phenacyl-p-toluidins (auch identifiziert als Phenylhydrazon) isolieren konnten; der Spaltungsprozeß hatte also auch die Oximgruppe ergriffen. Nunmehr wurde bei einem weiteren Versuch die Benzoylverbindung mit kalter alkoholischer Salzsäure übergossen, worauf innerhalb weniger Minuten Lösung erfolgte. Um entstandenes Oxim als Salz zur Abscheidung zu bringen, wurde die Lösung mit reichlich Äther versetzt. Da keine Trübung erfolgte, wurde die Flüssigkeit mit Wasser durchgeschüttelt und die ätherische Schicht abgehoben; sie enthielt eine geringe Menge unveränderte Benzoylverbindung. Nunmehr wurde die wäßrige Lösung mit Ammoniak neutralisiert und mit Äther extrahiert; dieser Auszug hinterließ beim Verdunsten ein farbloses Öl; Isoxim war in ihm jedenfalls nicht enthalten, da die Reaktion mit Eisenchlorid ausblieb. Um vorhandenes Oxim herauszulösen, wurde das Öl nunmehr mit verd. Natronlauge behandelt, nach Entfernung des nicht gelösten Anteils die Flüssigkeit mit Essigsäure schwach angesäuert, die entstandene Fällung durch die eben erforderliche Menge Alkohol in Lösung gebracht und einige Tropfen Formalinlösung zugefügt. Nach kurzer Frist kamen jetzt flimmernde Blättchen zum Vorschein, die sich identisch erwiesen mit dem aus dem syn-Oxim (Schm. 97°) und Formaldehyd entstehenden Phenyl-p-tolyl-oxdiazin (oben S. 11) (Mischschmp. 105°). Damit war der Nachweis erbracht, daß die fraglichen Benzoylverbindungen der syn-Methyl-Form des Phenacyl-p-toluidin-oxim angehören. —

Beim Phenacyl-anilin-oxim fanden wir ähnliche Verhältnisse wie bei dem p-Toluidinderivat. Die Isomeren zeigen so geringe Unterschiede in der Löslichkeit, daß eine vollkommene Trennung sich nicht erreichen ließ. Das Rohprodukt der Oximierung schmilzt zwischen 90—100°. Durch Digerieren mit 70%-igem Alkohol bei 30—40° verbleibt ein Rückstand, der nach dem Umkrystallisieren aus Alkohol bei 98—105° schmilzt. Durch Wiederholen der Operation und mehrmaliges Umkrystallisieren gewinnt man schließlich in glasglänzenden, rautenförmigen, farblosen Tafeln ein Oxim, das bei 106—107°

schmilzt und frei von dem Isomeren ist, da es die Eisenchloridreaktion nicht mehr gibt. Es liegt die syn-Form



vor¹⁾. Der alkoholische Auszug des Rohproduktes gibt starke Rotfärbung mit FeCl_3 ; durch fraktioniertes Lösen und Krystallisieren konnte schließlich das Isomere in farblosen Nadelchen vom Schmp. $90-94^\circ$ erhalten werden, denen aber immer noch geringe Mengen der derben Kryställchen der syn-Form beigemischt waren. Diese früher (a. a. O.) nicht gefundene anti-Form entsteht in sehr geringer Menge. — Die Oximierung des Phenacyl-methylanilins führt ebenfalls zu einem Gemisch der beiden isomeren Oxime, deren Trennung die gleiche Schwierigkeit bot. Das Rohprodukt gibt hier keine Reaktion mit Eisenchlorid.

Die isomeren Oxime des Phenacyl-p-anisidins

Mit Rob. Reichold

Darstellung: 10 g Phenacyl-p-anisidin²⁾ in 100 ccm Alkohol, 4,5 g salzsaures Hydroxylamin in 20 ccm Wasser und 10 g Natriumacetat werden etwa 15 Minuten auf dem Wasserbad erwärmt. Nach dem Abkühlen wird die Lösung von abgeschiedenem Natriumchlorid abgegossen und über Nacht stehen gelassen; das dabei auskrystallisierte Oximgemisch (1. Fraktion) ist schon stark angereichert an h-Oxim, da dieses in Alkohol erheblich schwerer löslich ist wie das Isomere. Es wird behufs Trennung der Isomeren bei $30-40^\circ$ mit 70%-igem Alkohol digeriert, wobei das n-Oxim in Lösung geht. Der Rückstand wird mehrmals aus Alkohol umkrystallisiert, bis der Schmelzpunkt auf 125° gestiegen; man hat dann das reine h-Oxim in feinen, seidenglänzenden Nadeln in Händen. Es konnte zu etwa 9% aus dem Oximgemisch isoliert werden. Die Eisenchloridreaktion ist stark positiv. Wenig löslich in kaltem, ziemlich leicht in siedendem Methanol und Alkohol, löslich in Äther, leicht in Benzol, sehr leicht in Chloroform, schwer in

¹⁾ Vergl. Ber. dtsh. chem. Ges. 63, 658 (1930).

²⁾ J. prakt. Chem. [2] 83, 444 (1911). Das Aminoketon ist nur in ganz reinem Zustand längere Zeit haltbar.

Petroläther, kaum löslich in Wasser. Das 2. und 3. Krystallisat aus der Oximierungsflüssigkeit enthalten nur noch wenig von dem h-Oxim, das in der eben angegebenen Weise isoliert werden kann; in den Restmutterlaugen findet man — namentlich nach längerem Stehen — das durch Autoxydation entstandene, in Alkohol sehr schwer lösliche Dehydro-phenacyl-p-anisidin-oxim, vom Schmp. 223° (vgl. unten).

Analyse des h-Oxims:

4,071 mg Subst.: 0,386 ccm N (19°, 733 mm).

$C_{15}H_{16}O_2N_2$ Ber. N 10,94 Gef. N 10,76

Das n-Oxim vom Schmp. 86° gewinnt man aus den alkoholischen Auslaugungen des Rohproduktes der Oximierung durch Einengen und Verdünnen mit Wasser; es wird so oft mittels Benzol-Petroläther oder Alkohol fraktioniert gelöst und krystallisiert, bis die Eisenchloridreaktion nicht mehr auftritt. Das n-Oxim ist in allen Solventien erheblich leichter löslich wie das Isomere; aus Methanol wie aus Äthylalkohol krystallisiert es in großen, glasglänzenden, wasserhellen, flachen Stäben, bei schnellerem Abscheiden in farblosen, derben Nadeln.

4,59 mg Subst.: 0,441 ccm N (20°, 743 mm).

$C_{15}H_{16}O_2N_2$ Ber. N 10,94 Gef. N 10,9

Das folgende Diagramm verdanken wir der Güte des Herrn Dr. O. Steeger im hiesigen Institut; es zeigt, daß die beiden Oxime Unterschiede der Absorption im Ultraviolett nicht erkennen lassen. — Alle Versuche das eine Isomere in das andere umzuwandeln, führten zu keinem positiven Ergebnis. Das n-Oxim zeigte in siedender alkoholischer Lösung, auch wenn sie mit Essigsäure oder mit Lauge versetzt war, keine Veränderung. Auch die Hydrochloride der beiden Isomeren, die durch Einleiten von Salzsäure in die ätherischen Lösungen gewonnen wurden, lieferten die Oximbasen unverändert zurück. Beim Erhitzen im Schmelzfluß schien beim n-Oxim nach dem Auftreten einer schwachen Eisenchloridreaktion eine partielle Umlagerung in das h-Oxim eingetreten zu sein, jedoch in so geringem Betrage, daß letzteres in Substanz nicht zu fassen war.

Der Beckmannschen Umlagerung ist nur das n-Oxim zugänglich. In die ätherische Lösung von 3 g n-Oxim wurden

bei -10° 8 g Phosphorpentachlorid eingetragen. Nachdem die Flüssigkeit noch etwa 20 Minuten lang geschüttelt worden, wurde sie auf Eis gegossen und mit Soda neutralisiert. Das im Äther abgeschiedene, bald erstarrende Öl lieferte beim Umkrystallisieren aus Alkohol farblose, glänzende Blättchen, die

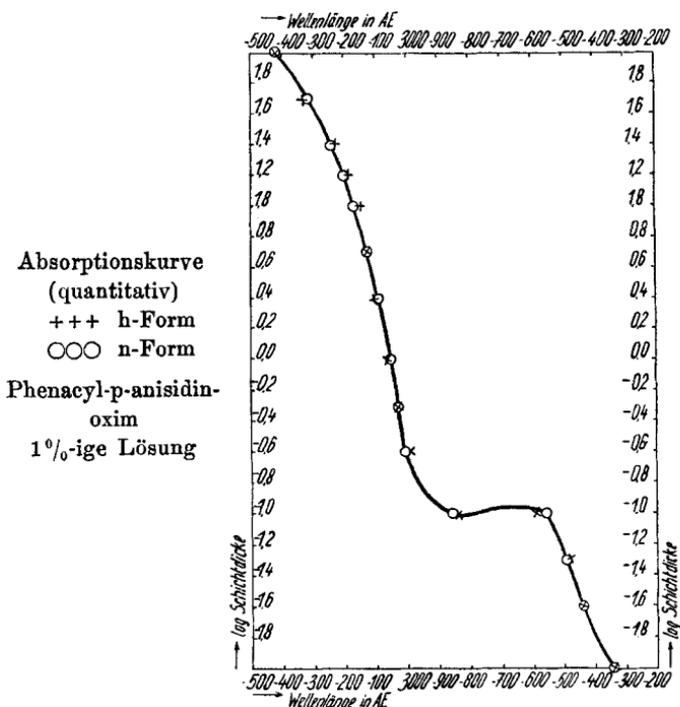
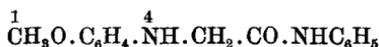


Abb. 1

sich in Alkohol wie in Wasser bei Siedetemperatur lösen, bei 216° schmolzen und das Hydrochlorid des Methoxyanilido-acetanilid



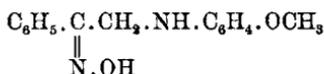
darstellen. Die zugehörige Base schmilzt bei 57° ; von dieser wurde noch ein Teil in der ätherischen Schicht (vgl. oben) gefunden.

Analyse des Hydrochlorids:

6,061 mg Subst.: 0,546 ccm N ($23,5^{\circ}$, 731 mm).

$\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{N}_2$ (HCl) Ber. N 9,57 Gef. N 9,77
2*

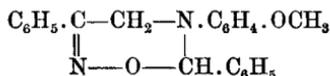
Nach dem vorliegenden Ergebnis besitzt das n-Oxim die syn-Methylkonfiguration



Bei dem gleichen Umlagerungsversuch wurde aus h-Oxim im wesentlichen das Dehydrooxim vom Schmp. 223° erhalten.

Die Kondensation mit Aldehyden ergab bei dem n-Oxim ausschließlich das entsprechende Oxidiazin, und zwar in nahezu quantitativer Ausbeute und ebenso beim h-Oxim das N-Oxo-imidazol. Damit ist entgegen der früheren Vermutung¹⁾ festgestellt, daß bei dem Kondensationsprozeß eine Umlagerung der Oxime von einer Konfiguration in die andere nicht stattfindet.

n-Oxim und Benzaldehyd: Das Oxim wurde in wenig Alkohol gelöst, Benzaldehyd im Überschuß (etwa 20%) zugegeben und die Lösung kurze Zeit auf dem Wasserbad erwärmt. Nach dem Erkalten beginnt das Oxidiazin

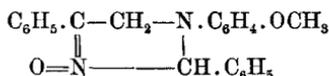


in Krystallnadeln auszufallen. Bei einer restlosen Aufarbeitung der Reaktionsflüssigkeit wurde das Oxidiazin in einer Ausbeute von 96,5% der theoretischen gewonnen. Das Rohprodukt schmolz unscharf gegen 144°; die aus Alkohol umkrystallisierte Substanz schmilzt konstant bei 145°. In Benzol und Dioxan in der Wärme leicht löslich, in Alkohol erheblich schwerer, sehr leicht in Chloroform, kaum löslich in Wasser und Petroläther, auch schwer in Äther und Aceton. Weder basische noch saure Eigenschaften sind zu erkennen.

6,406 mg Subst.: 0,468 ccm N (13°, 728 mm).

$\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{O}_2\text{N}_2$ Ber. N 8,14 Gef. N 8,3

h-Oxim und Benzaldehyd. Die Kondensation zum Oxo-imidazol



wurde eingeleitet, wie oben beim n-Oxim angegeben; sie geht

¹⁾ Ber. dtsch. chem. Ges. 64, 1817 (1931).

übrigens in beiden Fällen auch ohne Wärmezufuhr vor sich, wobei dann das h-Oxim etwas träger zu reagieren scheint. Das Imidazol entsteht in fast quantitativer Ausbeute (96,5%). Aus Alkohol, in dem es leichter löslich ist wie das Oxdiazinderivat, krystallisiert es in farblosen Nadelchen vom Schmp. 199°; im übrigen zeigt es ähnliche Löslichkeitsverhältnisse wie das Oxdiazin. Die Verbindung ist weder basisch noch sauer; bei längerem Kochen mit verd. Schwefelsäure wird Benzaldehyd abgespalten.

3,286 mg Subst.: 0,227 ccm N (13°, 728 mm).

$C_{22}H_{20}O_2N_2$ Ber. N 8,14 Gef. N 7,9

Das Imidazol verliert unter der Einwirkung von alkoholischer Lauge 1 Mol. Wasser. 2 g Imidazol wurden in 30 ccm Alkohol unter Zusatz von 5 ccm 50%-iger Kalilauge 10 Minuten lang bei 60° erwärmt, wobei die Substanz in Lösung geht. Aus der Lösung wird durch Wasser ein gelbliches, bald erstarrendes Öl gefällt. Durch 2-maliges Umkrystallisieren aus Alkohol, in dem die Substanz in der Wärme leicht löslich, wurden farblose Nadeln vom Schmp. 109—110° erhalten.

2,656 mg Subst.: 0,21 ccm N (21°, 736 mm).

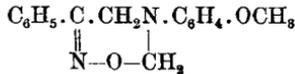
$C_{22}H_{18}ON_2$ Ber. N 8,6 Gef. N 8,72

Wird das Oxdiazin in der 10-fachen Gewichtsmenge abs. Eisessigs (durch wiederholtes Ausfrieren gewonnen) $\frac{1}{2}$ Stunde auf dem Wasserbad erhitzt, so lagert es sich in das Imidazol um. Man fällt das Reaktionsprodukt mit Wasser, nimmt es nach dem Trocknen in Chloroform auf und läßt nach Zusatz von dem gleichen Volumen Alkohol das Chloroform abdunsten; dabei krystallisiert das Imidazol in wasserhellen Nadeln vom Schmp. 199° aus. Dem vorliegenden Vorgang entsprechend, vollzieht sich die Kondensation des n-Oxims mit Benzaldehyd in Eisessig nicht zum Oxdiazin, sondern direkt zum Imidazolderivat. Man erhitzt die Lösung der Komponenten in Eisessig 10 Minuten lang auf dem siedenden Wasserbad und fällt dann das Kondensationsprodukt durch Wasser; es fällt dabei zunächst ölig aus und wird in der oben angegebenen Weise aus Chloroform-Alkohol krystallin gewonnen. Der Prozeß verläuft allerdings nicht glatt; aus 10 g n-Oxim wurden nur 6 g Imidazol in reiner Form erhalten.

Kondensation der beiden
Phenacyl-p-anisidin-oxime mit Formaldehyd

Der Prozeß verläuft leicht und glatt ohne Wärmezufuhr.

1. n-Oxim und Formaldehyd. Das Oxim wurde in wenig Alkohol mit 40⁰/₀-iger Formalinlösung in reichlichem Überschuß versetzt. Schon nach kurzer Zeit beginnt das Oxidiazin

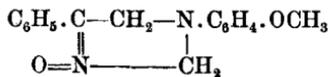


sich auszuscheiden. Es krystallisiert aus Alkohol in farblosen Blättchen, die bei 127⁰ schmelzen. In Alkohol wie in Benzol ziemlich schwer löslich. Ausbeute quantitativ.

3,590 mg Subst.: 0,832 ccm N (14⁰, 728 mm).

$\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{N}_2$ Ber. N 10,45 Gef. N 10,5

2. h-Oxim und Formaldehyd. Unter den gleichen Bedingungen wie beim isomeren Oxim entsteht hier das Phenyl-anisyl-oxo-imidazol:



Es fällt in farblosen, seidenglänzenden, feinen, verfilzten Nadeln an, die in Alkohol, Benzol ziemlich schwer löslich sind. Schmp. 187⁰. Ausbeute quantitativ.

3,079 mg Subst.: 0,287 ccm N (14⁰, 728 mm).

$\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{N}_2$ Ber. N 10,45 Gef. N 10,6

Oxydation mit Eisenchlorid

Während das n-Oxim durch Eisenchlorid auch bei längerem Verweilen in alkoholischer Lösung kaum angegriffen wird, gibt das Isomere sofort eine dunkelrote Färbung. Läßt man die mit der gleichen Gewichtsmenge Eisenchlorid versetzte alkoholische Lösung des Oxims, nachdem man noch $\frac{1}{3}$ Volumen Wasser hinzugefügt, einige Zeit stehen, so scheidet sich das Oxydationsprodukt, das Dehydrooxim, als feinkrystallines Produkt ab, das von den gebräuchlichen Lösungsmitteln kaum aufgenommen wird mit Ausnahme von Pyridin und Eisessig; aus den heißen Lösungen in letzteren kommt es beim Verdünnen mit etwas Wasser als Krystallpulver zur Abscheidung,

aus Eisessig lassen sich auch derbere Krystalle erhalten. Nach 2—3-maligem Umfällen schmilzt die Substanz bei 223° u. Zers.

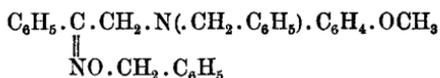
7,969 mg Subst.: 20,775 mg CO₂, 3,85 mg H₂O¹⁾. — 6,52 mg Subst.: 0,626 ccm N (19°, 736 mm).

C ₁₅ H ₁₄ O ₂ N ₂	Ber.	C 70,86	H 5,5	N 11,02
	Gef.	„ 71,1	„ 5,4	„ 10,9

Kobaltkomplexsalz: 0,2 g h-Oxim werden in möglichst wenig abs. Alkohol gelöst und mit 0,2 g Kobaltchlorür ebenfalls in alkoholischer Lösung zusammengebracht. Das anfallende Salz läßt sich aus siedendem Alkohol umkrystallisieren und wird dabei in glänzenden, grünen Blättchen erhalten, die sich gegen 225° unter Braunfärbung zersetzen. Durch Wasser wird der Komplex unter Braunfärbung zerlegt.

Benzylierung der beiden Phenacyl-anisidin-oxime in alkalischem Medium

5 g n-Oxim wurden in 10 ccm alkoholischem Kali (mit 2,2 g KOH) gelöst und 5 g Benzylchlorid (2 Mol.) zugesetzt, wobei die Lösung sich leicht erwärmt und bald ein gelbes Öl zur Abscheidung kommt. Die Flüssigkeit blieb noch mehrere Stunden bei Raumtemperatur stehen; dann wurde das ölige Reaktionsprodukt mit Wasser vollends ausgefällt. Aus der alkoholischen Lösung des Öls erhält man die Benzylverbindung in zu Drusen verwachsenen, farblosen Nadelchen, die in reinem Zustand bei 58° schmelzen; in der Mutterlauge blieb ein nicht unbeträchtlicher Teil eines Öls zurück, das nicht mehr zur Krystallisation zu bringen war. Das krystalline Produkt zeigt weder saure noch basische Eigenschaften, ist indifferent gegen salpetrige Säure und besitzt keinen aktiven Wasserstoff mehr; daraus war zu schließen, daß die Dibenzylverbindung



entstanden, womit auch der N-Gehalt übereinstimmt.

5,313 mg Subst.: 0,301 ccm N (18°, 741 mm).

C ₂₀ H ₂₀ O ₂ N ₂	Ber.	N 6,42	Gef.	N 6,35
---	------	--------	------	--------

¹⁾ Ausgeführt von Herrn Dr. Karlhugo Küspert.

Das h-Oxim gibt unter den gleichen Bedingungen ein Dibenzylderivat in farblosen Nadeln, die, 2-mal aus Alkohol umkrystallisiert, bei 99° schmelzen und in Alkohol schwerer löslich sind wie das Isomere. Leicht löslich in Benzol, unlöslich in Petroläther. Weder basisch noch sauer, bildet kein Nitrosamin.

4,335 mg Subst.: 0,264 ccm N (25°, 734 mm).

$C_{20}H_{28}O_2N_2$ Ber. N 6,42 Gef. N 6,61

Oximierung des Phenacyl-benzyl-p-anisidin mit O-Benzyl-hydroxylamin

Darstellung des Aminoketons: Zu 10 g Benzyl-p-anisidin in 20 ccm Alkohol gießt man langsam die alkoholische Lösung (20 ccm) von 9,84 g Phenacylbromid (1 Mol.), so daß die Temperatur 15° nicht übersteigt. Das entstandene Aminoketon schießt bald in gelblichen Nadeln an. Umkrystallisiert aus Alkohol, in dem es in der Wärme leicht löslich, krystallisiert es in derben, hellgelben Nadeln, die bei 101—102° schmelzen. Leicht löslich in Benzol, fast unlöslich in Petroläther.

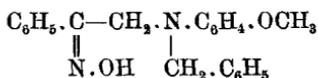
Das Aminoketon wurde mit überschüssigem salzsaurem O-Benzylhydroxylamin und der doppelten Gewichtsmenge Natriumacetat in verd. alkoholischer Lösung 5 Stunden auf dem Wasserbad unter Rückfluß erhitzt. Das entstandene Oxim fällt beim Verdünnen mit Wasser als bald erstarrendes, gelbes Öl aus, das sich als ein Gemisch der beiden isomeren Oxime erwies. Behufs Trennung der Isomeren wurde das Rohprodukt bei 30—40° mit abs. Alkohol digeriert; der dabei gelöste Anteil krystallisierte beim Abkühlen der Lösung in Nadeln vom Schmp. 88—92°; nach nochmaligem Umkrystallisieren schmolzen die Nadeln konstant bei 99° und erwiesen sich mit dem oben beschriebenen Dibenzylphenacyl-anisidin-h-oxim (Mischschmelzpunkt) identisch. Damit ist bewiesen, daß das h-Oxim bei der Benzylierung in der normalen Oximform reagiert hat, d. h. der O-Äther entstanden ist. Der beim Digerieren des Rohproduktes mit Alkohol zurückgebliebene Anteil (Schmp. 58—63°) lieferte beim fraktionierten Krystallisieren aus Alkohol zunächst noch ein Gemenge vom Schmp. 70—80°, dann ein solches mit

Schmp. 58—65°, aus dem nun durch weiteres Umlösen aus Alkohol ein Präparat gewonnen wurde, das sich identisch erwies mit dem Dibenzylderivat des Phenacyl-p-anisidin-n-oxim.

Eine Reihe von Versuchen, das Phenacyl-p-anisidin mit N-Benzylhydroxylamin in Reaktion zu bringen, blieb ohne positives Ergebnis.

Benzylierung der Phenacyl-p-anisidin-n-oxime ohne Alkali

Das n-Oxim wird in Alkohol mit der äquimolekularen Menge Benzylchlorid zusammengebracht und die Lösung einen halben Tag bei Zimmertemperatur sich selbst überlassen. Dabei setzt sich eine Krystallmasse zu Boden, die nach Waschen mit Wasser und verdünntem Alkohol glänzende, feine farblose Nadeln vom Schmp. 105° lieferte. Leicht löslich in Benzol, löslich in Alkohol und Äther. Ausbeute etwa 75% der berechneten. Da die Substanz sich in wäßriger Lauge löst, ist hier bei der Alkylierung die Oximgruppe intakt geblieben, der Benzylrest muß also am N des Anisidins sitzen:



6,185 mg Subst.: 17,29 mg CO₂, 3,60 mg H₂O¹⁾. — 5,925 mg Subst.: 0,420 ccm N (19°, 735 mm).

C ₂₄ H ₂₂ O ₂ N ₂	Ber. C 76,4	H 6,47	N 8,10
	Gef. „ 76,3	„ 6,5	„ 8,03

Aus dem h-Oxim wurde unter gleichen Bedingungen eine Monobenzylverbindung gewonnen, in der ebenfalls die Benzylgruppe den Imidwasserstoff ersetzt hat. Die Substanz (Nadeln) zeigte nach mehrmaligem Umkrystallisieren aus Alkohol den konstanten Schmp. 118°. Ausbeute 60% der berechneten. Leicht löslich in Benzol und warmem Alkohol, ebenso in Alkalilauge.

6,441 mg Subst.: 0,480 ccm N (19°, 735 mm).

C ₂₂ H ₂₂ O ₂ N ₂	Ber. N 8,10	Gef. N 8,36
---	-------------	-------------

¹⁾ Analyse von Herrn Dr. Karlhugo Kuspert.

Oximierung des Phenacyl-benzyl-p-anisidins

Das Keton wurde mit überschüssigem, salzsaurem Hydroxylamin und Natriumacetat in verd. Alkohol 2 Stunden auf dem Wasserbad erwärmt. Das durch Wasser in feiner Verteilung ausfallende Oximierungsprodukt wurde in Äther aufgenommen; der Auszug hinterließ beim Verdunsten des Äthers ein Haufwerk von Krystallnadelchen, die unscharf bei 90° bis 100° schmolzen und keine Eisenchloridreaktion zeigten. Leicht löslich in Natronlauge wie in siedendem Alkohol. Da es nicht gelang, eine Trennung des allem Anschein nach vorliegenden Gemisches in die beiden isomeren Oxime durchzuführen — die Löslichkeitsunterschiede sind zu gering —, haben wir folgenden Ausweg zur Identifizierung gewählt. Nachdem bei der Oximierung des Phenacyl-p-anisidins die isomeren Oxime im Verhältnis 8:1 anfallen, haben wir eine Mischung der beiden oben beschriebenen Oxime des Phenacyl-benzylanisidins n:h-Oxim = 8:1 hergestellt und mit dem erhaltenen Oximgemisch hinsichtlich seines Verhaltens beim Erhitzen verglichen; hierbei war ein Unterschied zwischen beiden Gemischen nicht zu erkennen, beide begannen bei 90° zu sintern, und bei 100° war klare Schmelze erreicht. Es ist danach wohl anzunehmen, daß in dem Oximierungsprodukt das vermutete Gemisch der beiden Oximisomeren vorliegt.

Herrn Dr. Wilh. Brecht verdanken wir folgende Bestimmungen der p_H -Werte der beiden Phenacyl-p-anisidin-oxime

Methanollösung	n-Oxim	h-Oxim
1,25 %-ig	$p_H = 6,13$	6,81
0,625 %ig	$p_H = 5,86$	6,46
0,3125 %-ig	$p_H = 5,50$	6,07

Das Phenacyl-o-anisidin-oxim kann bei der Oximierung des Phenacyl-o-anisidins¹⁾ gleich als krystalliner, farbloser Körper zur Abscheidung, der die Eisenchloridreaktion und die mit Kobaltchlorür (Grünfärbung der alkoholischen blauen Kobaltlösung) nicht zeigte. Nach einmaligem Umkrystallisieren aus Alkohol wurden lebhaft glänzende, derbe Nadelchen vom Schmp. 129 — 130° erhalten.

¹⁾ J. prakt. Chem. [2] 83, 450 (1911).

Einfluß der Substitution in den Kernen des Phenacylrestes und des Arylamins

Mit Robert Reichold und Bruno Eckardt

Phenacyl-o-toluidin-oxime. Das Keton ist bisher noch nicht beschrieben; es ist unschwer aus Phenacylbromid und o-Toluidin zu gewinnen und fällt aus Alkohol in hellgelben Nadeln vom Schmp. 91° an. Wenig haltbar; beim Lagern macht sich Isonitrilgeruch bemerkbar.

6,32 mg Subst.: 0,36 ccm N (24°, 738 mm).

$C_{15}H_{15}ON$ Ber. N 6,22 Gef. N 6,36

Bei der Oximierung fiel nach beendeter Reaktion aus der Lösung mit Wasser ein Oxim aus, das mit Eisenchlorid nicht reagierte, während aus dem Filtrat auf weiteren Zusatz von Wasser ein öliges Produkt ausfiel, das die Rotfärbung mit Eisenchlorid gab.

Die 1. Fraktion scheidet sich aus Alkohol, in dem sie sehr leicht löslich, in großen, derben Krystallen ab, die bei 92° schmelzen¹⁾. Nach dem Verhalten gegen Eisenchlorid liegt die den n-Oximen entsprechende Form (syn-Methyl-Konfiguration) vor. Deutlich zeigte sich der Einfluß des orthoständigen Methyls darin, daß auch bei stundenlangem Kochen der alkoholischen Lösung mit Benzaldehyd keine Kondensation erfolgte, sondern das Oxim unverändert zurückgewonnen wurde.

6,9 mg Subst.: 0,72 ccm N (23°, 742 mm).

$C_{15}H_{16}ON_2$ Ber. N 11,66 Gef. N 11,75

Aus der 2. Fraktion konnte durch wiederholtes Umkrystallisieren aus Alkohol schließlich in ganz geringer Menge ein Körper gewonnen werden, der aus Benzol in Nadelchen krystallisierte, die unscharf bei 63—66° schmolzen, leicht oxydabel waren und die Eisenchloridreaktion zeigten. Der N-Gehalt entsprach dem des Oxims, dem die anti-Konfiguration zukommen muß; der unscharfe Schmelzpunkt deutet aber darauf hin, daß dieses Oxim noch von dem Isomeren enthielt.

¹⁾ Aus Benzol und Petroläther setzen sich wasserhelle langgestreckte Prismen oder Säulen ab, die Krystallbenzol enthalten, das sie im Trockenschrank bei 60—70° bald abgeben.

4,14 mg Subst.: 0,43 ccm N (23°, 742 mm).

$C_{15}H_{16}ON_2$ Ber. N 11,66 Gef. N 11,71

Zur weiteren Orientierung über das Verhalten der ortho-substituierten Phenacyl-arylamine bei der Oximierung haben wir noch das Phenacyl-o-chloranilin herangezogen.

Bei der Darstellung des Aminoketons, die in bekannter Weise aus Phenacylbromid und o-Chloranilin erfolgte, machte sich die hemmende Wirkung des Orthosubstituenten durch sehr trägen Verlauf der Reaktion deutlich bemerkbar. Das Aminoketon fiel aus Chloroform-Alkohol in farblosen Blättern vom Schmp. 105° an. Die Oximierung verlief ziemlich glatt, auch quantitativ; das Rohprodukt gab keine Färbung mit Eisenchlorid, ebensowenig die Reaktion mit Kobaltchlorür; es konnte aus ihm nur ein Oxim gewonnen werden, das aus Alkohol in derben Nadeln oder Säulen krystallisiert. Schmp. 115°.

5,096 mg Subst.: 0,486 ccm N (17°, 733 mm).

$C_{14}H_{13}ON_2Cl$ Ber. N 10,74 Gef. N 10,9

Bei dem Versuch einer Kondensation mit Benzaldehyd trat der Einfluß des Orthosubstituenten wieder in Erscheinung. Nachdem die alkoholische Lösung der Komponenten, der man zur Beschleunigung der Reaktion einen Tropfen Salzsäure zugefügt hatte, 2 Tage gestanden, war eine geringe Menge farbloser Nadeln vom Schmp. 104° auskrystallisiert. Da dieses Produkt sich jedoch stickstofffrei erwies, wurde es nicht weiter untersucht. Auch beim Zusammenschmelzen des Oxims mit Benzaldehyd konnte eine Abscheidung von Wasser nicht beobachtet werden; das orthoständige Chlor scheint hier die Kondensation also vollkommen zu verhindern. — Einige Versuche mit dem Phenacylmeta- und dem -para-Chloranilin zeigten, daß diese je 2 Oxime bilden, die sich ganz normal verhalten. Das Phenacyl-m-chloranilin wurde in farblosen Blättchen vom Schmp. 143° erhalten. Die Trennung der isomeren Oxime gestaltete sich sehr schwierig. Das n-Oxim bildet wasserhelle Säulen vom Schmp. 112°, das h-Oxim Nadelchen vom Schmp. 114°.

Das Phenacyl-p-chloranilin¹⁾ lieferte ein n-Oxim in Blättern vom Schmp. 115°, das h-Oxim in spießigen Nadeln vom Schmelzpunkt 125°.

¹⁾ Ber. dtsch. med. Ges. 30, 574 (1897).

Beim m-Nitrophenacyl-o-toluidin ließen sich die isomeren Oxime unschwer in reinem Zustande erhalten, da das n-Oxim viel leichter löslich ist als das Isomere. Aus der Oximierungsflüssigkeit fällt zunächst das h-Oxim schon fast rein in orangeroten Krystallen an; aus dem Filtrat wurde dann durch Wasser der Rest des Reaktionsproduktes gefällt, dem das n-Oxim mittels Alkohol entzogen werden kann.

Das n-Oxim krystallisiert aus Alkohol, in dem es ziemlich leicht löslich, in gelben Nadeln vom Schmp. 150°.

3,9 mg Subst.: 0,505 ccm N (21°, 743 mm).

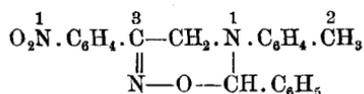
$C_{15}H_{15}O_3N_3$ Ber. N 14,73 Gef. N 14,7

Das h-Oxim fällt aus Alkohol in glänzenden, orangeroten Nadeln an, aus der farblosen Lösung in Benzol in orangeroten Blättern. Schmp. 178°. Leicht löslich in Eisessig, schwer in Alkohol, sehr schwer in Benzol und Chloroform. Wie das Isomere indifferent gegen Eisenchlorid.

3,45 mg Subst.: 0,45 ccm N (20°, 740 mm).

$C_{15}H_{16}O_3N_3$ Ber. N 14,73 Gef. N 14,81

Das n-Oxim liefert mit Benzaldehyd in siedendem Alkohol ein Kondensationsprodukt in gelben Nadeln vom Schmelzpunkt 167°, während das h-Oxim unter den gleichen Bedingungen unverändert bleibt. Da die Konfiguration der beiden Oxime nicht feststeht, ist nicht ohne weiteres zu entscheiden, ob in dem Kondensationsprodukt ein Oxidiazin- oder ein Oxo-imidazol-Derivat vorliegt. Soweit jedoch ein Analogieschluß aus dem Verhalten der Oxime des m-Nitrophenacyl-p-toluidin und des m-Nitrophenacyl-p-anisidin (vgl. unten) erlaubt, entspricht das gelbe n-Oxim der syn-, das rote h-Oxim der anti-Form; somit dürfte das vorliegende Kondensationsprodukt das Oxidiazin



sein.

4,78 mg Subst.: 0,481 ccm N (23°, 740 mm).

$C_{22}H_{19}O_3N_2$ Ber. N 11,26 Gef. N 11,3

Nimmt man die Oxime in Essigsäureanhydrid (ohne Erwärmen) auf, läßt die Lösungen einige Stunden stehen, zerlegt dann das Anhydrid mit Wasser, so fällt aus beiden Lösungen

das gleiche Produkt an. Es krystallisiert aus Alkohol in farblosen Blättchen vom Schmp. 180° und erwies sich als die Monacetylverbindung des Oxims.

3,56 mg Subst.: 0,412 ccm N (22° , 736 mm).

$C_{17}H_{17}O_4N_3$ Ber. N 12,84 Gef. N 12,97

Erhitzt man dagegen die Oxime einige Minuten mit Essigsäureanhydrid, so erhält man aus beiden Isomeren die Diacetylverbindung. Schmp. 103° .

3,51 mg Subst.: 0,353 ccm N (22° , 736 mm).

$C_{19}H_{19}O_6N_3$ Ber. N 11,38 Gef. N 11,27

Wir sehen also hier die analoge Erscheinung wie bei der Benzoylierung der Phenacyl-p-toluidin-oxime (vgl. oben).

Die Oxime des m-Nitrophenacyl-p-anisidins zeigen wieder ein ganz analoges Verhalten wie die des nicht nitrierten Ketons. Zur Gewinnung des Aminoketons wurde das in Alkohol schwer lösliche m-Nitrophenacylbromid in Chloroform aufgenommen und die alkoholische Lösung von p-Anisidin (2 Mol.) langsam eingegossen, wobei Erwärmung zu vermeiden. Beim Verdunsten des Chloroforms krystallisiert das m-Nitrophenacyl-p-anisidin in roten Blättchen aus. Schmp. 139° . Löslich in Chloroform und Benzol, schwer in Alkohol. Ausbeute 90% der berechneten.

4,08 mg Subst.: 0,35 ccm N (20° , 745 mm).

$C_{15}H_{14}O_4N_2$ Ber. N 9,79 Gef. N 9,92

Das Oximierungsprodukt fällt beim Verdünnen der Reaktionsflüssigkeit mit Wasser als rotes Öl an, das bald zu einem Gemisch von gelben und roten Krystallen erstarrt. Die entstandenen Oximisomeren lassen sich durch ihre verschiedene Löslichkeit in Alkohol trennen. Das n-Oxim krystallisiert aus Benzol-Petroläther in gelben Nadeln, die rein bei 126° schmelzen. Das h-Oxim bekommt man aus Alkohol in roten Blättchen vom Schmp. 138° ; es gibt im Gegensatz zum Isomeren die Eisenchloridreaktion, und zwar als tief violette Färbung.

n-Oxim: 4,25 mg Subst.: 0,52 ccm N (21° , 741 mm). — h-Oxim: 3,71 mg Subst.: 0,462 ccm N (21° , 736 mm).

$C_{15}H_{15}O_4N_3$ Ber. N 13,95 Gef. N 13,83, 14,07

Beide Oxime reagieren glatt mit Benzaldehyd bei Raumtemperatur.

vorliegen. Mit dieser Annahme würde sowohl die leicht erfolgende Umwandlung der einen Form in die andere als auch die Bildung der gleichen Kondensationsprodukte mit Aldehyden vereinbar sein, wobei das Oxim in der syn-Methylkonfiguration in Reaktion tritt; dementsprechend sind sie auch indifferent gegen Eisenchlorid.

0,185 g Subst.: 0,314 g CO₂, 0,0634 g H₂O.

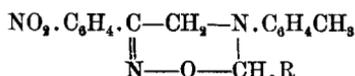
C₁₅H₁₅O₃N₃ Ber. C 63,15 H 5,26 Gef. C 63,43 H 5,43

Das h-Oxim fällt aus Alkohol in bräunlich roten Nadeln an, aus Benzol und Chloroform setzen sich glänzende derbe Kryställchen ab; in den genannten Solventien ist es in der Wärme ziemlich leicht löslich, aber erheblich schwerer wie das Isomere. Schmp. 139°.

0,1548 g Subst.: 0,3594 g CO₂, 0,0744 g H₂O. — 2,64 mg Subst.: 0,343 ccm N (20°, 745 mm).

C₁₅H₁₅O₃N₃ Ber. C 63,15 H 5,26 N 14,72
Gef. „ 63,32 „ 5,38 „ 14,84

Die Kondensation mit Aldehyden verläuft bei beiden Oximen leicht und glatt bei Raumtemperatur in alkoholischer Lösung. Das n-Oxim gibt dabei in normaler Weise die entsprechenden Oxdiazine:



Das Kondensationsprodukt mit Formaldehyd bildet hellgelbe Blätter oder Nadeln (aus Alkohol) vom Schmp. 149,5°. Schwer löslich in Alkohol, leicht in warmem Benzol.

0,163 g Subst.: 0,386 g CO₂, 0,0762 g H₂O. — 2,4 mg Subst.: 0,304 ccm N (20,5°, 732 mm).

C₁₆H₁₅O₃N₃ Ber. C 64,64 H 5,05 N 14,14
Gef. „ 64,7 „ 5,23 „ 14,19

Acetaldehyd liefert ein Oxdiazin, das aus der alkoholischen Reaktionsflüssigkeit in farblosen, glänzenden Blättchen anfällt; dieses Derivat erwies sich im Gegensatz zu den übrigen Oxdiazinen als außerordentlich unbeständig. Schon in siedendem Alkohol erfolgt der Zerfall des Molekel, die Lösung wird gelb, Acetaldehyd entweicht und beim Erkalten kommen die schön orangefarbenen Nadeln des Oxims zum Vorschein. Auch beim Erhitzen der Substanz vollzieht sich die Spaltung; der Körper

beginnt gegen 90° unter Gelbfärbung zu sintern und schmilzt unscharf gegen 92° zu einem gelben Öl.

2,38 mg Subst.: 0,284 ccm N (19° , 737 mm).

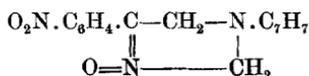
$C_{17}H_{17}O_3N_3$ Ber. N 13,50 Gef. N 13,54

Das bei der Kondensation mit Benzaldehyd entstehende Derivat ist schwer löslich in Alkohol und schießt daraus in seidenglänzenden haarfeinen, verfilzten, farblosen Nadeln vom Schmp. 134° an. Es erleidet — typisch für diese Oxidiazine — beim Kochen mit 2 n-Lauge Hydrolyse unter Abspaltung des Aldehyds.

0,1468 g Subst.: 0,3812 g CO_2 , 0,0711 g H_2O . — 3,52 mg Subst.: 0,353 ccm N (20° , 741 mm).

$C_{22}H_{19}O_3N_3$ Ber. C 70,77 H 5,09 N 11,26
Gef. „ 70,82 „ 5,42 „ 11,38

Das h-Oxim gibt mit Formaldehyd das m-Nitrophenyl-p-tolyl-N-oxo-imidazol



Farblose, verfilzte Nadeln vom Schmp. 225° .

3,28 mg Subst.: 0,412 ccm N (14° , 738 mm).

$C_{16}H_{15}O_3N_3$ Ber. N 14,14 Gef. N 14,27

Mit Acetaldehyd das entsprechende Imidazolderivat in gelblichen Blättchen vom Schmp. 189° .

0,1343 g Subst.: 0,3236 g CO_2 , 0,0674 g H_2O . — 4,12 mg Subst.: 0,5 ccm N (20° , 731 mm).

$C_{17}H_{17}O_3N_3$ Ber. C 65,59 H 5,47 N 13,50
Gef. „ 65,72 „ 5,62 „ 13,61

Mit Benzaldehyd des m-Nitrophenyl-p-tolyl-phenyl-N-oxo-imidazol in gelben Krystallen vom Schmp. 224° .

3,64 mg Subst.: 0,363 ccm N (20° , 740 mm).

$C_{22}H_{14}O_3N_3$ Ber. N 11,26 Gef. N 11,3

Die isomeren Oxime gaben wie die des m-Nitrophenacyl-p-anisidin mit Acetanhydrid bei Raumtemperatur die gleiche Monoacetyl-, farblose Blättchen, Schmp. 218° , beim Kochen mit dem Anhydrid die gleiche Diacetyl-Verbindung, Blättchen vom Schmp. 105° .

Anilino-benzoin-oxime

Mit Bruno Eckardt

Das Aminoketon¹⁾, erhalten durch 6-stündiges Erhitzen von Benzoin mit Anilin im Rohr bei 200°, wurde in Methanol mit Hydroxylaminhydrochlorid und Natriumacetat oximiert, wozu mehrstündiges Kochen erforderlich war. Das auf Wasserzusatz ölig anfallende Gemisch der Oxime wurde in wenig Methanol aufgenommen. Aus dieser Lösung kamen farblose Krystalldrusen zur Abscheidung, die unscharf gegen 153° schmolzen; in diesem Produkt liegt das Gemisch der beiden Isomeren vor, deren Trennung auf Grund der verschiedenen Löslichkeit in Methanol erfolgte. Das erheblich schwerer lösliche h-Oxim krystallisiert in farblosen Drusen, die in reinem Zustand bei 163° schmelzen. Löslich in warmem Methanol, leichter in Äthylalkohol und Benzol.

4,048 mg Subst.: 0,338 ccm N (20°, 747 mm).

C₂₀H₁₉ON₂ Ber. N 9,27 Gef. N 9,42

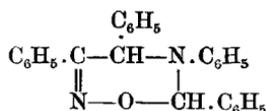
Das n-Oxim wird aus den Mutterlaugen des Isomeren gewonnen, ist schwerer rein zu erhalten und schmilzt dann bei 133°. Die Krystallform ist ähnlich der des Isomeren. Keine der beiden Formen gibt die Eisenchloridreaktion, trotz der nahen Verwandtschaft der einen mit dem entsprechenden Oxim des Phenacyl-anilins (vgl. oben).

3,57 mg Subst.: 0,295 ccm N (20°, 747 mm).

C₂₀H₁₈ON₂ Ber. N 9,27 Gef. N 9,46

Das n-Oxim vereinigt sich sehr leicht — ohne Wärmezufuhr — mit Benzaldehyd, während die h-Form erst beim Kochen (10 Minuten) der alkoholischen Lösung der Komponenten oder auf Zusatz von 1—2 Tropfen verd. Salzsäure in Reaktion tritt. Auffallenderweise ist in beiden Fällen das Kondensationsprodukt das gleiche; es muß bei dem Prozeß also Umlagerung einer Form in die andere erfolgen. Wie wir uns überzeugten, tritt jedoch in siedendem Alkohol, auch in Gegenwart von 1—2 Tropfen Salzsäure, eine Umlagerung der Oxime nicht ein. Es ist aber mit Sicherheit anzunehmen, daß in dem Kondensationsprodukt das Tetra-phenyloxidiazin

¹⁾ K. Voigt, J. prakt. Chem. [2] 34, 2 (1886).



vorliegt, da es sich so leicht aus der syn-Methyl-Form (n-Oxim) bildet und andererseits wie alle Oxidiazine durch Lauge in Oxim und Aldehyd gespalten wird, während durch verd. Schwefelsäure diese Hydrolyse nur schwer erfolgt. Nachdem wir das Verhalten der Isomeren erkannt hatten, haben wir unter Umgehung der mühsamen Trennung der Oxime das Rohprodukt der Oximierung (Schmp. 153°) für die Kondensation mit Benzaldehyd verwendet und wie beim h-Oxim behandelt, d. h. die noch warme alkoholische Lösung der Komponenten wurde mit 1—2 Tropfen Salzsäure versetzt und einmal aufgekocht. Nach dem Erkalten fällt dann langsam das Kondensationsprodukt aus. Das Oxidiazin ist sehr schwer löslich in siedendem Alkohol, ziemlich leicht in Eisessig und Benzol in der Wärme. Es kristallisiert in büschelartig verwachsenen, farblosen Nadelchen, die bei 250° ohne Zersetzung zu einem gelblichen Öl schmelzen.

4,567 mg Subst.: 0,297 ccm N (21,5°, 738 mm).

$\text{C}_{27}\text{H}_{22}\text{ON}_2$ Ber. N 7,18 Gef. N 7,32

o-Amino-acetophenon-oxim

Mit Bruno Eckardt

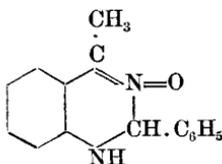
Gleich K. von Auwers und F. von Meyenburg¹⁾ sowie Meisenheimer, Senn und Zimmermann²⁾ haben wir aus dem Keton nur ein Oxim erhalten. 20 g Aminoketon wurde in 50 ccm Alkohol aufgenommen, die konz., wäßrige Lösung von salzsaurem Hydroxylamin (1½ Mol.) und der doppelten Menge Natriumacetat hinzugegeben und ½ Stunde unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen der Flüssigkeit fiel auf vorsichtigen Zusatz von Wasser das Oxim in feinen, verfilzten, farblosen Nadeln an, die den von früheren Autoren angegebenen Schmp. 108—109° zeigten³⁾. Das Oxim gibt eine intensive Dunkelrotfärbung mit Eisenchlorid.

¹⁾ Ber. dtsh. chem. Ges. **24**, 2373 (1891).

²⁾ Ber. dtsh. chem. Ges. **60**, 1739 (1927).

³⁾ Das Oxim besitzt eine eigentümliche Reizwirkung auf die Haut; sie erscheint schwach gerötet und bleibt für mehrere Tage sehr druckempfindlich.

Einwirkung von Benzaldehyd. Verwendet man bei der Kondensation ganz reinen Aldehyd, so verläuft die Reaktion sehr langsam und mit quantitativ ungünstigem Ergebnis. Enthält dagegen der Aldehyd Benzoesäure, so erhält man in fast quantitativer Ausbeute das 4-Methyl-3-oxo-2-phenyl-1,2-dihydro-chinazolin:



Das Chinazolinderivat krystallisiert aus Alkohol in glänzenden, gelblichen Nadeln. Schmp. 166°. Leicht löslich in Alkohol, weniger leicht in Benzol und schwer in Äther. Es löst sich in verd. Schwefelsäure mit intensiv gelber Farbe, beim Erhitzen dieser Lösung macht sich alsbald Geruch nach Benzaldehyd bemerkbar; der Chinazolinring wird also leicht aufgespalten. Aus der ätherischen Lösung wird durch alkoholische Salzsäure das Hydrochlorid als gelber Niederschlag gefällt. Die sauren Eigenschaften des Oxims besitzt das Chinazolin im Einklang mit der angegebenen Konstitution nicht mehr. Ferner ergab auch die Prüfung nach Zerewitinoff mit Magnesiummethyljodid in Anisol, daß die Verbindung nur ein aktives Wasserstoffatom besitzt.

Bestimmung des aktiven Wasserstoffs:

Blindversuch: 2 ccm Grignardreagens; 10 ccm Anisol.

Gef. 4,5 ccm Methan (23°, 736 mm).

Hauptversuch: 36,4 mg Subst., 10 ccm Anisol, 2 ccm Grignardreagens.

Gef. 8,5 ccm Methan (23°, 736 mm).

Ergebnis: 8,5 - 4,5 = 4 ccm CH₄; reduziert auf 0° u. 760 mm = 3,56 ccm CH₄, d. i. 1,04 aktives H-Atom.

0,1498 g Subst.: 0,4161 g CO₂, 0,0806 g H₂O.

C₁₅H₁₄ON₂ Ber. C 75,63 H 5,88 Gef. C 75,76 H 6,02

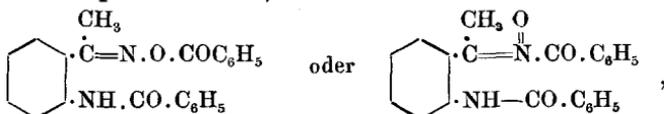
Nitrosamin. Das Chinazolin wird in essigsaurer, alkoholischer Lösung unter Kühlung mit überschüssigem Natriumnitrit (in wenig Wasser gelöst) versetzt. Die Flüssigkeit färbt sich rot und nach kurzer Zeit fällt das Nitrosamin in gelben Nadeln vom Schmp. 109° (u. Zers.) aus; es gibt die Lieber-

mannsche Reaktion. Beim Erwärmen mit verd. Schwefelsäure werden Benzaldehyd und nitrose Gase abgespalten.

5,35 mg Subst.: 0,749 ccm N (23°, 744 mm).

$C_{15}H_{18}O_2N_3$ Ber. N 15,73 Gef. N 15,81

Benzoylierung. Die geringe Beständigkeit des Dihydrochinazolin-Ringes kommt auch bei der Benzoylierung zum Ausdruck, die wir sowohl in Lauge als auch in Pyridin mit überschüssigem Benzoylchlorid vornahmen. Man erhält dabei unter Abspaltung von Benzaldehyd die Dibenzoylverbindung des o-Aminoacetophenonoxims¹⁾

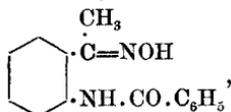


die aus Alkohol in farblosen Nadeln vom Schmp. 135° kristallisiert. Leicht löslich in Alkohol und Benzol.

5,8 mg Subst.: 0,41 ccm N (22°, 732 mm).

$C_{22}H_{18}O_3N_2$ Ber. N 7,82 Gef. N 7,88

Durch partielle Verseifung des Dibenzoylderivats, die sich in Alkohol auf Zusatz von Lauge bereits ohne Erwärmen vollzieht, entsteht die Monobenzoylverbindung



die aus verdünntem Alkohol in feinen farblosen Nadelchen vom Schmp. 181° anfällt. Daß bei dieser Verseifung die Oximgruppe freigelegt wird, ist daran zu erkennen, daß in dem Monobenzoylderivat die saure Natur des Oxims wieder in Erscheinung tritt.

5,24 mg Subst.: 0,519 ccm N (20°, 735 mm).

$C_{15}H_{14}O_2N_2$ Ber. N 11,02 Gef. N 10,95

Kondensation des o-Amino-acetophenon-oxim mit m-Nitrobenzaldehyd

Die Komponenten wurden in alkoholischer Lösung kurze Zeit auf dem Wasserbad erwärmt. Nachdem die Lösung einige

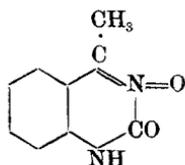
¹⁾ Die 2. Formel ist nach unseren Erfahrungen (vgl. S. 16) weniger wahrscheinlich.

Zeit (1—2 Stunden) gestanden, wurde sie bis zur Trübung mit Wasser versetzt, worauf gelbe Nadeln auskristallisierten. Sie sind schwer löslich in Benzol, leicht in warmem Alkohol und fallen aus letzterem in glänzenden, gelben Nadeln an. Schmelzpunkt 175°. Es liegt das erwartete 4-Methyl-3-oxo-2-metanitrophenyl-1,2-dihydro-chinazolin vor.

4,714 mg Subst.: 0,636 ccm N (20°, 728 mm).

$C_{15}H_{13}O_3N_3$ Ber. N 14,84 Gef. N 14,77

Einwirkung von Phosgen. Das Oxim wurde mit überschüssiger Phosgenlösung (30 %ig in Toluol) übergossen und nach einiger Zeit das ausgeschiedene Produkt abgesaugt; es besteht aus einem Gemenge der Hydrochloride des Oxims und des entstandenen Ketochinazolins. Man löst es in Wasser, fällt die Basen mit Ammoniak und behandelt den Niederschlag mit kaltem Methanol, wobei vorwiegend das Oxim in Lösung geht. Das Ketochinazolin, von dem noch ein erheblicher Teil beim Einengen des wäßrigen ammoniakalischen Filtrats gewonnen wird, läßt sich aus Wasser, in dem es bei Siedetemperatur leicht löslich, in gelben Nadelchen erhalten. Schwer löslich in Alkohol, auch in der Wärme; aus letzterem schießt die Substanz in hellgelben Nadelchen an, die bei 227° u. Zers. zu einem schwarzroten Öl schmelzen. Löslich in Alkalilauge; die Acidität ist durch die im Chinazolinring der Imidgruppe



benachbarte Carbonylgruppe bedingt, ebenso das Verhalten gegen salpetrige Säure, die hier kein Nitrosamin zu bilden vermag.

2,418 mg Subst.: 0,34 ccm N (20,5°, 749 mm).

$C_9H_8O_2N_2$ Ber. N 15,91 Gef. N 15,80

Die folgende Zusammenstellung der untersuchten Ketoxime läßt erkennen, daß der Regel nach die h-Oxime die anti-Methylkonfiguration bzw. die Aminoxydformel besitzen und die Eisenchloridreaktion (als „Fe +“ bezeichnet) geben; letzt-

genannte Reaktion läßt also bei den Phenacylaminoximen die sterische Form erkennen. Ausnahmen bilden die Oxime von orthosubstituierten Arylaminderivaten des Phenacylamins sowie solche, in denen der Imidwasserstoff des Alkylaminoketons durch Alkyl oder Acyl ersetzt ist. Hier tritt vielfach nur ein Oxim auf, und die Eisenchloridreaktion (Fe-) fehlt. Die mit (?) versehenen Schmelzpunkte sind wahrscheinlich zu niedrig; sie entstammen Präparaten, die nicht ganz einheitlich zu bekommen waren; dem Verhalten nach gehören diese Isomeren in die Rubrik rechts zu den anti- bzw. Aminoxyd-Formen. Die Schmelzpunkte der nur in einer Form auftretenden Oxime, deren Konfiguration noch unbestimmt, befinden sich zwischen beiden Reihen.

Keton	n-Oxim	Fe		h-Oxim	Fe
Phenacyl-anilin	90—94° (?)	+		106—107°	—
„ -p-toluidin	96,5° (?)	+		97°	—
„ -o- „	63—66° (?)	+		95°	—
„ -p-anisidin	86°	—		125°	+
„ -o- „			130°		
„ -p-chloranilin	115°	—		125°	+
„ -m- „	112°	—		114°	+
„ -o- „			115°		
„ -benzylamin	103—104°	—		168°	+
„ -methylanilin			114°		
„ -dibenzylamin	108—109°	—		144°	—
„ -benzylanisidin	106°	—		118°	—
m-Nitrophenacyl-p-toluidin	123°	—		139°	+
„ -o- „	150°	—		178°	—
„ -p-anisidin	126°	—		138°	+
Anilino-benzoin	133°	—		163°	—
o-Amino-acetophenon	109°	+			