

Hydroxylamin—Hydroxynitron-Gleichgewichte*

Über Mannichbasen, 13. Mitt.¹

Von

Hans Möhrle, Marianne Lappenberg und Detlef Wendisch

Institut für Pharmazie, Freie Universität Berlin, und Ingenieur-Bereich
Angewandte Physik, Bayer AG, Leverkusen, Bundesrepublik Deutschland

(Eingegangen am 6. September 1976)

Hydroxylamine—Hydroxynitron Equilibria

From the hydroxylaminomethylation product of 2-naphthol (**3**) and aliphatic resp. aromatic aldehydes resulting compounds were examined by NMR spectroscopy. In solution the products of formaldehyde, acetaldehyde and benzaldehyde show equilibria of cyclic hydroxylamine and hydroxynitron forms **2** resp. **1**, the state of which depends on the solvent; with the derivatives of p-nitro- and p-dimethylaminobenzaldehyde only the hydroxynitron form **1 d** resp. **1 e** is detectable.

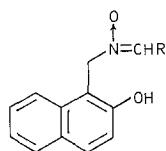
Kürzlich haben wir berichtet¹, daß bei der von *Betti*² beschriebenen Hydroxylaminomethylierung von 2-Naphthol nicht das Nitron **1 a**, sondern das cyclische Hydroxylamin **2 a** entsteht, wie auf Grund spektroskopischer Untersuchungen und chemischer Umsetzungen nachgewiesen werden konnte.

Betti hatte als Zwischenprodukt bei der Umsetzung die einfache „Mannichbase“ **3** postuliert, aber nicht isoliert. *Runti* und Mitarb.³ hatten das Hydrochlorid von **3** beschrieben und bei der Umsetzung der Base mit aromatischen Aldehyden ausschließlich die Nitronen der allgemeinen Formel **1** erhalten.

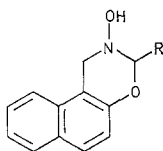
Unsere Nacharbeitung der *Runti*-Vorschrift ergab im Reaktionsansatz dünnschichtchromatographisch zwei Substanzen, die dann durch fraktionierte Kristallisation getrennt werden konnten. Zuerst kristallisierte in der Hauptsache das von *Runti* beschriebene Produkt **3** (als Hydrochlorid) aus, während aus der Mutterlauge ein Salz auskristal-

* Herrn Prof. Dr. E. Ziegler zur Vollendung des 65. Lebensjahres gewidmet.

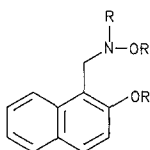
lierte, dessen Base (4) zur Charakterisierung acetyliert wurde zu einem Produkt, das sich dann als 5 erwies¹. Dagegen entsteht bei der Acetylierung von 3 ausschließlich das Triacetylderivat 6.



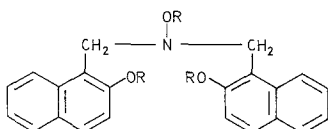
	R
1 a	H
1 b	CH ₃
1 c	C ₆ H ₅
1 d	C ₆ H ₄ -pNO ₂
1 e	C ₆ H ₄ -pN(CH ₃) ₂



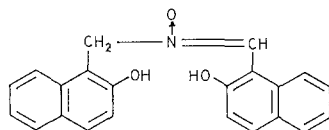
	R
2 a	H
2 b	CH ₃
2 c	C ₆ H ₅



R = H : 3
R = Ac : 6



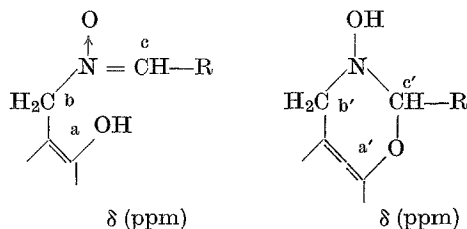
R = H : 4
R = Ac : 5



7

Die Verbindung 3 ist sehr instabil. Schon beim Erhitzen in Äthanol zeigte die Lösung eine intensive Gelbfärbung und nach mehrtägigem Stehen schied sich die gelbe Verbindung 7 ab¹. Durch Modifizierung der *Rumtischen* Vorschrift konnte das Hydrochlorid von 3 reiner und in besseren Ausbeuten dargestellt werden.

Bei der Umsetzung von Acetaldehyd mit 3 wurde ein dünnschichtchromatographisch (*dc*) einheitliches Produkt mit den erwarteten elementaranalytischen Werten erhalten. Das ¹H-NMR-Spektrum (Tab. 1) zeigte jedoch eindeutig, daß in Lösung ein Gleichgewicht beider Formen, d. h. des cyclischen Hydroxylamins 2 und des Hydroxynitrons 1 vorliegt, wie aus den getrennten Signalen der beiden Species für die Methyl- und die Methylengruppe zu erkennen ist. Das Methinproton kann dagegen nur bei der Hydroxylaminform nachgewiesen werden, weil das entsprechende Signal der Hydroxynitronverbindung mit den aromatischen Wasserstoffen zusammenfällt. Um hier letzte Sicherheit zu erhalten, wurden PFT-¹³C-Messungen durchgeführt (s. Tab. 1), welche die bisherigen Ergebnisse bestätigten und gleichzeitig auch zeigten, daß dieses Gleichgewicht lösungsmittelabhängig ist, so daß in deuteriertem

Tabelle 1. Chemische Verschiebungen in den H- (in DMSO- d_6) und C-NMR-Spektren (in verschiedenen Lösungsmitteln) von **1** und **2**

Verb.	$^1\text{H-NMR}$	$^{13}\text{C-NMR}$	$^1\text{H-NMR}$	$^{13}\text{C-NMR}$
1 a/2 a^x	H_b : 5,40*	C_a : 155,16 C_b : 59,52 C_c : 133,24	$\text{H}_{b'}$: 4,48 $\text{H}_{c'}$: 4,97	C_a : 150,30 $\text{C}_{b'}$: 51,44 $\text{C}_{c'}$: 82,39
1 a/2 a^y		C_a : 153,22 C_b : 60,31 C_c : 132,78		C_a : 151,64 $\text{C}_{b'}$: 53,23 $\text{C}_{c'}$: 83,78
1 b/2 b^x	H_b : 5,41	C_a : 155,55 C_b : 58,55 C_c : 134,88	$\text{H}_{b'}$: 4,48 $\text{H}_{c'}$: 5,00	C_a : 150,46 C_b : 51,99 $\text{C}_{c'}$: 86,75
1 b/2 b^z		C_a : 156,40 C_b : 59,62 C_c : 132,55		C_a : 151,64 $\text{C}_{b'}$: 53,82 $\text{C}_{c'}$: 88,63
1 c/2 c^x	H_b : 5,65	C_a : 155,08 C_b : 60,83 C_c : 133,06	$\text{H}_{b'}$: — $\text{H}_{c'}$: —	C_a : 154,08 $\text{C}_{b'}$: 54,68 $\text{C}_{c'}$: 90,04
1 c/2 c^z		C_a : 156,43 C_b : 61,82 C_c : 132,54		C_a : — $\text{C}_{b'}$: — $\text{C}_{c'}$: —
1 d/2 d^x	H_b : 5,70	C_a : 155,16 C_b : 61,66 C_c : 133,94	$\text{H}_{b'}$: — $\text{H}_{c'}$: —	C_a : — $\text{C}_{b'}$: — $\text{C}_{c'}$: —
1 e/2 e^x	H_b : 5,58	C_a : 156,00 C_b : 59,65 C_c : 134,80	$\text{H}_{b'}$: — $\text{H}_{c'}$: —	C_a : — $\text{C}_{b'}$: — $\text{C}_{c'}$: —

^x in DMSO- d_6 , ^y in CD₃OD/CH₃OH, ^z in CD₃OD.

* Sehr schwach.

Dimethylsulfoxid die Nitronform **1 b** zu etwa 29%*, in deuteriertem Methanol aber zu etwa 94% auftritt.

* Bei längerem Stehenlassen in diesem Solvens kommt es zur Bildung einer dritten Verbindung, die noch nicht aufgeklärt wurde.

Auf Grund dieser Ergebnisse wurde auch **2 a** nochmals im PFT-¹³C-Spektrum untersucht und festgestellt, daß auch hier in *DMSO-d₆* etwa 4% Nitron **1 a** im Gleichgewicht vorliegen, wobei in CD₃OD/CH₃OH-Mischung der Anteil auf 13% ansteigt*.

Für die Umsetzungen nach *Runti* von **3** mit aromatischen Aldehyden ist es gleichgültig, ob **3** in reiner Form oder ob ein Gemisch von **3** und **4** in die Reaktion eingesetzt wurde. In jedem Fall resultierte nur eine einzige *dc*-einheitliche Verbindung. Außerdem wurde bewiesen, daß **4**, das durch Hydrierung von **7** hergestellt werden konnte, mit dem aromatischen Aldehyd nach mehrstündigem Kochen in Äthanol jeweils die entsprechende gleiche Verbindung lieferte.

Die spektroskopische Untersuchung der *dc*-einheitlichen Verbindungen mit der richtigen Elementarzusammensetzung zeigte, daß das „Benzaldehydprodukt“ in *DMSO-d₆* zu 93–94% in der Nitronform **1 c** vorliegt, während in CD₃OD praktisch nur **1 c** nachzuweisen ist.

Das Nitro- und das Dimethylamino-benzaldehyd-Produkt treten bereits in *DMSO-d₆* ausschließlich in der Nitronform auf (s. Tab. 1).

Damit scheint klar, daß bei der Umsetzung mit aliphatischen Aldehyden das Gleichgewicht der Lösung des Reaktionsprodukts mehr zur Hydroxylaminform tendiert, während mit aromatischen Aldehyden Substanzen entstehen, die in Lösung überwiegend in der Nitronform vorliegen.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie danken wir für die Unterstützung unserer Arbeit.

Experimenteller Teil

UV-Spektren: Beckman DB-G, Methanol-Uvasol. ¹H-NMR-Spektren: Varian A-60 A, *TMS* innerer Standard, δ -Skala (ppm). ¹³C-Spektren: Varian XL-100/15" bzw. C-FT 20, *TMS* innerer Standard, δ -Skala (ppm). Massenspektren: CH-7 Varian MAT 70 eV. IR-Spektren: Perkin Elmer 237. Schmp.: Wenn nichts anderes angegeben, Mettler FP 1. Petroläther (*PÄ*): Wenn nichts anderes angegeben, Siedebereich 40–60 °C.

(2-Hydroxy-1-naphthylmethyl)hydroxylamin-hydrochlorid (**3** · HCl)

Nach *Runti*³ wurden 14,4 g 2-Naphthol, 7,0 g NH₂OH · HCl und 8,0 g einer 40proz. wäßr. Formaldehydlösung in 95proz. Äthanol 2 Stdn. im Wasserbad unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Der Ansatz wurde anschließend sofort im Eisbad abgekühlt, das Hydrochlorid abgesaugt und mehrmals aus heißem Äthanol umkristallisiert. Schmp. (Linström) 199° (Zers.), Lit.³ 198–199°, Ausb. 7,6 g (33%).

Die Mutterlauge wurde 4 Tage stehengelassen, der entstandene Niederschlag abfiltriert und mehrmals aus heißem Äthanol umkristallisiert;

* Nebenbei muß noch ein anderer — bisher nicht gedeuteter — Prozeß ablaufen.

Schmp. (Linström) 180° (Zers.), Ausb. 8,5 g N,N-Bis(2-hydroxy-1-naphthylmethyl)hydroxylamin-hydrochlorid (**4** · HCl).

[C₂₂H₂₀NO₃]⁺Cl⁻ (381,9). Ber. C 69,20, H 5,28, N 3,67.
Gef. C 68,53, H 5,50, N 3,66.

Die entsprechenden Basen **3** und **4** wurden ebenfalls nach *Runti*³ mit verd. NaHCO₃-Lösung freigemacht, aber wegen ihrer leichten Zersetzlichkeit anschließend in die entsprechenden Triacetylderivate **6** und **7** umgewandelt, die mit den nach ¹ gewonnenen Verbindungen identisch waren.

Modifizierte Methode zur Darstellung von **3** · HCl

14,4 g 2-Naphthol wurden in einer Mischung aus 50 ml Äthanol und 15 ml konz. HCl gelöst. Nach Zusatz von 8,0 g 40proz. wäbr. Formaldehydlösung und 7,0 g NH₂OH · HCl wurde die Mischung im Wasserbad erwärmt, bis sich eine klare Lösung gebildet hatte. Nach dem Abkühlen wurde abgesaugt und aus heißem Äthanol umkristallisiert; Ausb. 18,0 g (84%).

R_f-Wert und Schmp. stimmten mit denen des nach *Runti*³ hergestellten Salzes der Base **3** überein; Mischschmp.-Probe.

Reaktion von **3** mit aromatischen Aldehyden

Unter Einhaltung der Versuchsbedingungen von *Runti*³ wurde die Base **3** mit c) Benzaldehyd, d) 4-Nitrobenzaldehyd und e) 4-Dimethylaminobenzaldehyd umgesetzt.

1 c/2 c: Schmp. 175,6—177,3°, Lit. ³ 171°.

IR (KBr): 3420 (breit), 3045, 2950, 2870, 2700, 2595, 1615, 1595, 1575, 1505, 1475, 1430, 1395, 1370, 1350, 1305, 1285, 1270, 1200, 1180, 1160, 1095, 1065, 1005.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆): 10,84 (s, 1 H, austauschbar, OH); 7,22—8,38 (m, 12 H, arom. und olef. H); 5,65 (s, 2 H, CH₂).

C₁₈H₁₅NO₂ (277,3). MS: M⁺ 277.

1 d: Schmp. 180,7°, Lit. ³ 190°.

IR (KBr): 3110, 3070, 2920, 2845, 1620, 1595, 1575, 1505, 1460, 1435, 1425, 1405, 1340 (scharf), 1270, 1245, 1130, 1100, 1060, 1005.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆): 10,54 (s, 1 H, austauschbar, OH); 7,26—8,61 (m, 11 H, arom. und olef. H); 5,70 (s, 2 H, CH₂).

C₁₈H₁₄N₂O₄ (322,3). MS: M⁺ 322.

1 e: Schmp. 203,8—204,9°, Lit. ³ 195°.

IR (KBr): 3050, 2890, 2800, 2540, 1600 (scharf), 1510, 1475, 1435, 1395, 1360, 1330, 1310, 1275, 1250, 1225, 1190, 1165, 1090, 1005.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆): etwa 11,9 (breit, 1 H, austauschbar, OH); 6,59 bis 8,50 (m, 11 H, arom. und olef. H); 5,58 (s, 2 H, CH₂); 2,95 (s, 6 H, 2 x CH₃). C₂₀H₂₀N₂O₂ (320,4). MS: M⁺ 320.

Darstellung von **1 d** aus **4**

Das Nitron **7** wurde mit NaBH₄ in Dimethylformamid zum Hydroxylamin **4** hydriert.

4,5 g **4** wurden in 200 ml Äthanol gelöst und mit 1,5 g 4-Nitrobenzaldehyd 4 Std. im Wasserbad unter Rückfluß erwärmt. Nach dem Abkühlen wurde der gelbe Niederschlag abgesaugt und aus Äthanol umkristallisiert.

Schmp. und IR-Spektrum waren identisch mit **1 d**. Der Mischschmp. ergab keine Depression.

4 wurde mit Ac_2O /Pyridin acetyliert. Das IR-Spektrum war deckungsgleich und der Schmp. identisch mit denen der Substanz **5**¹.

Acetylierung von **3** zu **6**

2,0 g **3** wurden in 20 ml Pyridin gelöst und mit 5 ml Ac_2O 24 Stdn. stehengelassen; dann wurde in 200 ml Wasser gegossen. Der Niederschlag wurde abfiltriert und in $CHCl_3/P\ddot{A}$ umkristallisiert; Schmp. 116,7°, Ausb. 2,8 g (89%).

IR (KBr): 3400 (breit), 3050, 2965, 2925, 1785, 1750, 1660, 1510, 1445, 1390, 1360, 1340, 1325, 1230, 1190, 1160, 1135, 1070.

¹H-NMR ($CDCl_3$): 7,16—8,28 (m, 6 H, arom. H); 5,40 (s, 2 H, CH_2); 2,36 (s, 3 H, $COCH_3$); 2,00 und 1,97 (2 s, 6 H, 2 x $COCH_3$).

$C_{17}H_{17}NO_5$ (315,3). Ber. C 64,75, H 5,43, N 4,44.

Gef. C 64,67, H 5,49, N 4,25.

MS: M^+ 315.

Darstellung von **1 b/2 b**

1,9 g **3** wurden in 50 ml heißem Äthanol gelöst. Nach dem Abkühlen auf Raumtemp. wurden 5 ml Acetaldehyd zugefügt, wobei sich die Lösung heftig erwärmte. Der Ansatz wurde einen Tag stehengelassen. Dann wurde das Lösungsmittel bis auf etwa 10 ml im Vak. abgezogen. Beim Erkalten schied sich eine weiße kristall. Masse ab, die abgesaugt und in heißem Äthanol umkristallisiert wurde; Schmp. 150,6—150,9°, Ausb. 1,8 g (84%).

IR (KBr): 3220, 3060, 2985, 2955, 2920, 1620, 1595, 1505, 1465, 1435, 1395, 1350, 1335, 1305, 1265, 1230, 1205, 1185, 1145, 1100, 1065.

NMR ($DMSO-d_6$): 11,53 (s, 0,4 H, austauschbar, OH); 8,39 (s, 0,6 H, austauschbar, OH); 6,90—8,29 (m, 6,4 H, arom. und olef. H); 5,41 (s, 0,8 H, CH_2); 4,97 (q, 0,6 H, $>CH-$); 4,48 (s, 1,2 H, CH_2); 1,85 (d, 1,2 H, CH_3), 1,47 (d, 1,8 H, CH_3).

$C_{13}H_{13}NO_2$ (215,3). Ber. C 72,54, H 6,09, N 6,51.

Gef. C 72,40, H 5,99, N 6,58.

MS: M^+ 215.

Literatur

- ¹ 12. Mitt.: H. Möhrle und M. Lappenberg, Chem. Ber. **109**, 1106 (1976).
- ² M. Betti, Gazz. Chim. Ital. **36**, 388 (1906).
- ³ C. Runti und F. Collino, Ann. Chim. Appl. **49**, 1472 (1959).

Korrespondenz und Sonderdrucke:

Prof. Dr. H. Möhrle
 Institut für Pharmazeutische Chemie
 Gebäude 26.23
 Universität Düsseldorf
 Universitätsstraße 1
 D-4000 Düsseldorf
 Bundesrepublik Deutschland