

Hydroxylamin-Funktion als Nachbargruppe bei Dehydrierungen

Hydroxylamine Function as Neighboring Group with Dehydrogenations

Hans Möhrle und Petra Arndt

Institut für Pharmazeutische Chemie, Heinrich-Heine-Universität, Universitätsstr. 1,
D-40225 Düsseldorf

Sonderdruckanforderungen an Prof. Dr. H. Möhrle. E-mail: h.moehrle@uni-duesseldorf.de

Z. Naturforsch. **60b**, 688 – 700 (2005); eingegangen am 7. Februar 2005

The β -amino-hydroxylamines **5a–d** are prepared of the α -amino-oximes **1a–d** with borane-dimethylsulfide. With mercury-EDTA, **5a–d** react to (*E/Z*)-oxime-lactams **3a–d** and benzal-doxime **7**. Additionally **5b,c** give the bicyclic amidine-*N*-oxides **8b,c**, which slowly hydrolyze to the hydroxylamine-lactams **9b,c**. These are easily oxidized to (*E/Z*)-**3b,c**. Postulated as intermediates in the mercury-assisted reduction of **5**, the cyclic hydroxylamines **10a–d** are available from the nitrones **4a–d** with LiAlH_4 . From **10a–d** with mercury-EDTA the same products are obtained as from **5a–d** but without **7**. Only the pyrrolidine **10a** forms besides (*E/Z*)-**3a** the nitrone **4a**. Thin-layer chromatography shows that the pure isomers of **3a–d** in solution isomerize, contrary to the amine-oximes **1a–d**. The configuration of the oxime-lactams depends on the manner of preparation. With mercury-EDTA, **1b,c** yield **3b,c** with retention of the configuration, while the oximation of phenacyl-lactams **13b,c** give rise to (*E/Z*)-mixtures of **3b,c**. The condensed imidazoles **12** result from the nitrones **4a–d** and the dihydrooxadiazines **2a,d** on treatment with hydrogen chloride.

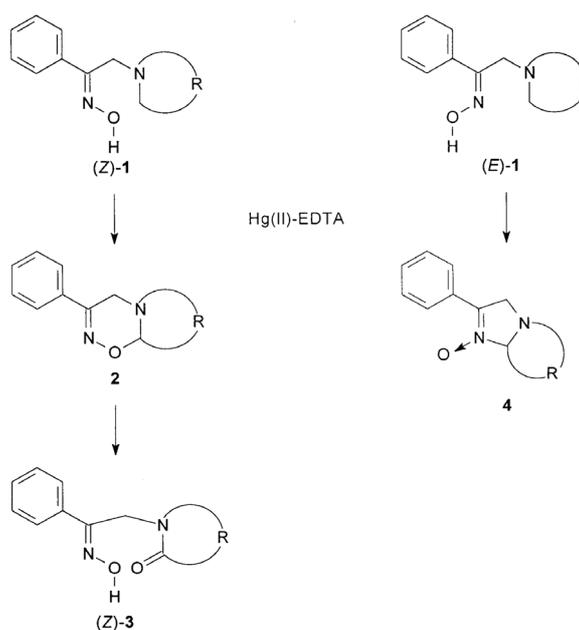
Key words: Mercury-EDTA Dehydrogenation, Nitron, 1,2,5-Oxadiazine, Lactam

Einleitung

Bei der Dehydrierung von cyclischen tertiären Aminien mit Quecksilber(II)-ethylendiamintetraacetat (Hg(II)-EDTA) kann die Oxim-Funktion in geeigneter Stellung eine Reaktionsbeteiligung vornehmen [1]. Diese führte bei den cyclischen α -Aminoacetophenonoximen vom Typ **1** – in Abhängigkeit von der Konfiguration an der C=N -Bindung – zu verschiedenen Produkten (Schema 1).

Aus den *Z*-Aminooximen **1** entstanden über die Dihydrooxadiazine **2** unter weiterer Dehydrierung die *Z*-Oxim-lactame **3**, während die *E*-Aminooxime **1** die cyclischen Nitrone **4** lieferten. Daraus geht hervor, dass ein Nachbargruppeneffekt sowohl über das Sauerstoffatom als auch über das Stickstoffatom möglich ist und von der sterischen Anordnung der Oximgruppe abhängt.

Deshalb erhob sich die Frage, wie sich anstelle der Oxim-Struktur eine Hydroxylamin-Funktion als Nachbargruppe verhält, die zwar beide Möglichkeiten der O- und N-nukleophilen Addition an eine Iminium-Struktur besitzt, aber selbst oxidationsempfindlich ist.

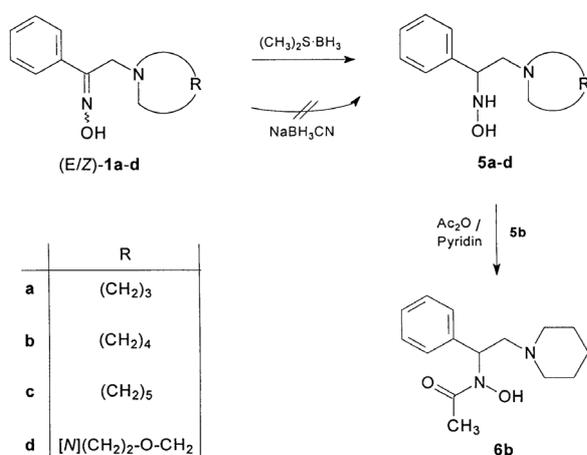


Schema 1.

Ergebnisse und Diskussion

Darstellung der Hydroxylamine

Als Modellsubstanzen für die Untersuchung dieser Fragestellung sollten die Hydroxylamine vom Typ **5** dargestellt werden. Die Reduktion von Acetophenonoxim – unabhängig von der Konfiguration – zum entsprechenden Hydroxylamin war bereits mit Natriumcyanoborhydrid in guter Ausbeute beschrieben [2] und konnte von uns reproduziert werden. Überraschenderweise gelang es aber nicht, mit dieser Methode den Verbindungstyp **1** umzusetzen; auch unter Veränderung der Reaktionsparameter (Temperatur, pH, inverse Zugabe) wurde stets nur die Ausgangssubstanz zurückgewonnen.

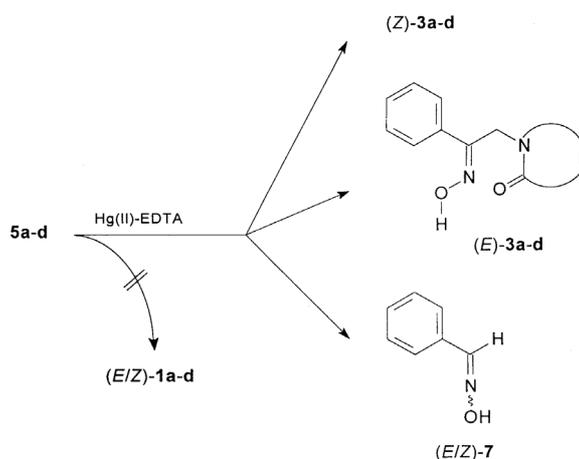


Schema 2.

Erst die Umsetzung der *E/Z*-Gemische von **1a–d** in Ether mit der doppelt molaren Menge Boran-Dimethylsulfid-Komplex [3, 4] führte jeweils zur Abscheidung eines Komplexes, der durch Einleiten von Chlorwasserstoff die Hydroxylamine **5a–d** als Dihydrochloride ergab (Schema 2). Die Konstitution folgte aus dem charakteristischen ABX-System neben den austauschbaren Protonen im NMR-Spektrum, und dem erwartungsgemäß mit sehr geringer Intensität auftretenden Molpeak [5] im Massenspektrum. Die Hydroxylamin-Struktur wurde auch durch die Reaktion mit Triphenyltetrazoliumchlorid (TTC) zu rotem lipophilem Triphenylformazan nachgewiesen [6–8]. Weiterhin konnte exemplarisch aus dem Hydroxylamin **5b** mit Acetanhydrid/Pyridin die Hydroxamsäure **6b** gewonnen werden.

Hg(II)-EDTA-Dehydrierungen

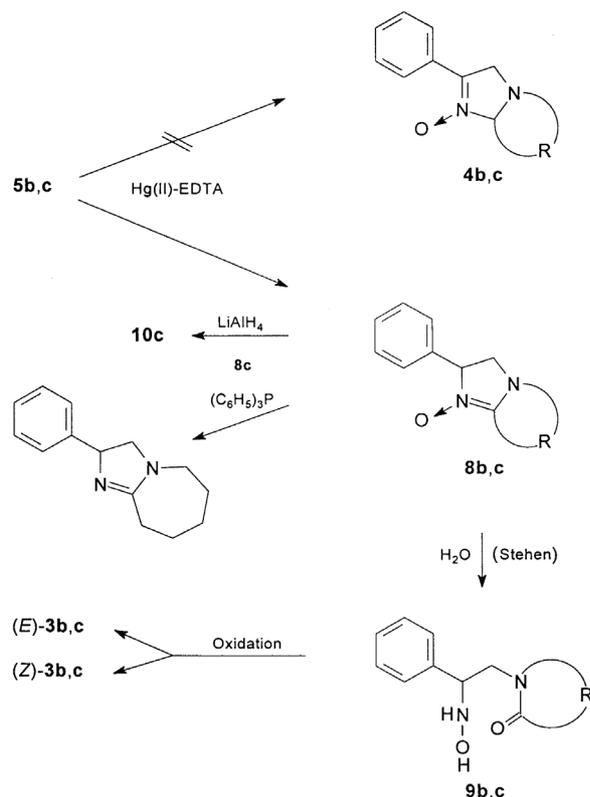
Die Dehydrierung der Hydroxylamine **5a–d** wurde mit sechs Oxidationsäquivalenten Hg(II)-EDTA durchgeführt. Dabei entsprach die Quecksilberabscheidung, in Abhängigkeit von der Heterocyclusgröße, einem Vier- oder Sechs-Elektronenzug. Nach Abtrennung des abgeschiedenen Quecksilbers wurden die Ansätze zunächst ohne pH-Veränderung jeweils mit Ether (Schema 3) und Chloroform (Schema 4) extrahiert. Auch bei Alkalisierung mit Pottasche und erneuter Extraktion konnten keine anderen Produkte erhalten werden.



Schema 3.

Im Dünnschichtchromatogramm zeigte der Etherextrakt vier Flecke. Durch säulenchromatographische Trennung wurden zwei Fraktionen erhalten. Das primäre Eluat enthielt nach der GC/MS-Analyse das Benzaldoxim **7**, das sich dünnschichtchromatographisch als *E/Z*-Isomeren-Gemisch auswies. Im zweiten Eluat wurden aus dem Massenspektrum die Oxim-lactame **3a–d** erkannt, die gemäß dem Dünnschichtchromatogramm ein Konfigurationsgemisch darstellen. Dagegen konnten die *E/Z*-Aminoxime **1a–d** nicht nachgewiesen werden.

Nur bei der Dehydrierung von **5b** und **5c** enthielt der Chloroform-Extrakt jeweils ein Produkt **8b** bzw. **8c**, das zunächst dünnschichtchromatographisch einheitlich war und mit TTC-Lösung keine Rotfärbung ergab (Schema 4). Bei schneller Aufarbeitung konnte die Substanz durch Anfällen mit absolutem Ether zwar kristallin erhalten werden, sie war jedoch sehr



Schema 4.

hygroskopisch und neigte zur Polymerisation. Das Massenspektrum von **8c** wies den Molekülpeak von $m/z = 230$ auf. Da das Nitron **4c** mit dieser Molmasse bekannt war [1], dieses aber vollkommen andere Eigenschaften zeigte, wurde für die Reaktionsprodukte die Struktur der Amidin-*N*-oxide **8b/8c** postuliert und durch spektroskopische Untersuchungen gesichert. Nach mehrstündigem Stehen des Chloroformextrakts erfolgte gemäß dem Dünnschichtchromatogramm eine Umsetzung von **8b/8c** zu einer TTC-positiven Substanz **9b/9c** und zu den isomeren Oxim-lactamen (*Z*)-**3b,c** und (*E*)-**3b,c**. Die Isolierung gelang dabei nur von **9b**, das quantitativ aus kristallinem Amidinoxid **8b** entstand, wenn dieses in Ether suspendiert und mehrere Wochen stehengelassen worden war.

Diese Ergebnisse legten nahe, dass – zumindest teilweise – eine Reaktionsbeteiligung der unversehrten Hydroxylamingruppe bei der Dehydrierung eingetreten war. Die Bildung der Amidinoxide **8b/8c** lässt sich plausibel durch einen nucleophilen Angriff der Nachbargruppe auf die primär entstandene Cycliminium-Verbindung erklären, die zu einem *N*-Hydroxyaminal

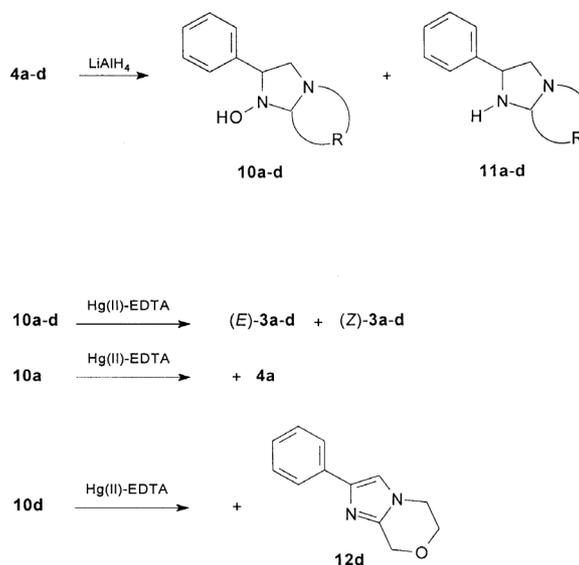
vom Typ **10** cyclisiert und in einer weiteren Dehydrierung zu **8** reagiert.

Bicyclische Hydroxyaminale

Um diese Hypothese zu überprüfen, wurden die Nitrone **4a–d** [1] mit Lithiumaluminiumhydrid in Ether umgesetzt, wobei hauptsächlich die entsprechenden Hydroxyaminale **10a–d**, neben geringen Mengen der unter weiterer Reduktion entstandenen Imidazolidine **11a–d**, resultierten (Schema 5). Durch wiederholte Umkristallisation aus Ether konnten die cyclischen Hydroxylamine **10a–d** rein gewonnen und konstitutionsmäßig abgesichert werden. Exemplarisch wurde das Produktgemisch der Reduktion von **4a** auch säulenchromatographisch getrennt und damit neben **10a** auch **11a** isoliert und seine Identität durch Vergleich mit der authentischen Substanz [9] nachgewiesen.

Die Dehydrierung von **10a–d** mit Hg(II)-EDTA erfolgte analog der von **5a–d**. Bei gleicher Aufarbeitung enthielt der Etherextrakt (Schema 5) ebenfalls jeweils ein *E/Z*-Gemisch der Oxim-lactame **3a–d**. Bemerkenswerterweise resultierte aber aus dem Azapyrrolizidin **10a** in etwa gleicher Menge noch zusätzlich das bicyclische Nitron **4a**, und aus dem Morpholin-Derivat **10d** war noch in Spuren das Imidazol **12d** entstanden.

Im Chloroformextrakt konnten wie bei der Dehydrierung von **5b,c** so auch aus **10b,c** die Amidin-oxide **8b,c** gewonnen werden, die in gleicher Weise zu den



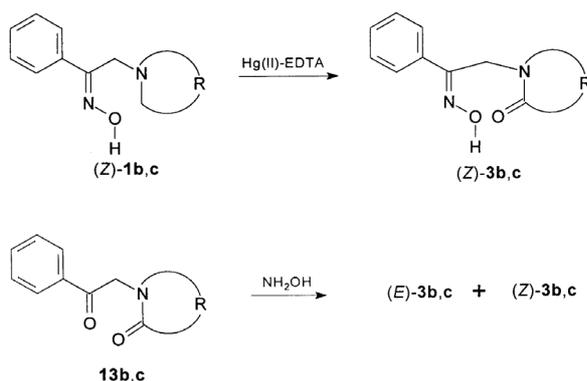
Schema 5.

Hydroxylamin-lactamen **9b,c** hydrolysiert und zu den Oxim-lactamen (*E/Z*)-**3b,c** oxidiert wurden.

E/Z-Isomerie der Oximlactame

Bereits früher [10] war beobachtet worden, dass bei der Hg(II)-EDTA-Dehydrierung der *Z*-Aminoxime **1b,c** die entstandenen Oximlactame vom Typ **3** im Schmelzpunkt geringfügig von denen abwichen, die durch Oximierung der Phenacyl-Lactame **13b,c** erhalten worden waren. Es wurde deshalb bei dem letzten Verfahren als Produkt ein *E/Z*-Isomeren-Gemisch von **3** vermutet. Da uns nunmehr die dünnschichtchromatographische Trennung der Isomere gelang, sollte eine Klärung herbeigeführt werden.

Deshalb wurden ausgehend von den entsprechenden *N*-Hydroxyethyl-lactamen mit aktivem Mangandioxid die Phenacylderivate **13a–d** hergestellt und anschließend mit Hydroxylamin in **3a–d** [11] überführt (Schema 6). Dabei konnte nachgewiesen werden, dass bei **3a–d** jeweils Isomeren-Gemische der Oxime vorlagen, in denen die *Z*-Formen überwogen. Dies geht nicht nur aus den R_f -Werten hervor, die bei den *Z*-Formen größer sind, sondern auch aus der NMR-spektroskopischen Konfigurationsbestimmung in DMSO, wobei in den *Z*-Isomeren sowohl die Oximprotonen als auch die α -Methylenprotonen bei tieferem Feld als die *E*-Formen in Resonanz treten. Überraschend war jedoch, dass die durch Säulenchromatographie isolierten reinen Isomere der Oxim-lactame in Lösung – in Abhängigkeit vom Lösungsmittel – mehr oder weniger stark isomerisieren, was unter vergleichbaren Bedingungen bei den entsprechenden Oxim-aminen praktisch nicht zu beobachten ist. Lässt man das *E*-Oxim-lactam **3c** mehrere Tage in Ether gelöst stehen, so bildet sich überwiegend *Z*-Oxim-lactam **3c**.



Schema 6.

Aber auch (*Z*)-**3c** lagert sich in etherischer Lösung zu einem geringen Teil in die *E*-Form um. Die Neigung, im Lösungsmittel zu isomerisieren, variiert bei den Oxim-lactamen mit der Ringgröße. Während bei den „Phenacyloxim“-Gemischen **3a–d** die *Z*-Formen überwogen, war aus (*E*)-**3c** in einer wässrig-ethanolischen EDTA-Lösung nach 90 Minuten fast 40 % (*Z*)-**3c** entstanden, aus (*E*)-**3a** unter gleichen Verhältnissen weniger als 10 % (*Z*)-**3a**.

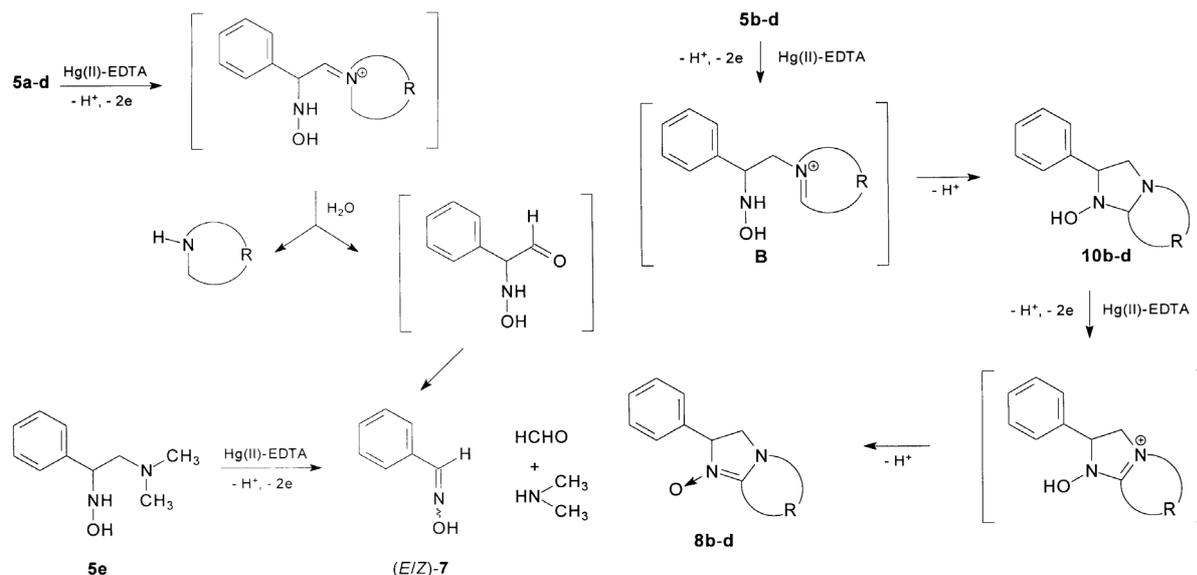
Eine Photoisomerisierung von Oxim-Stereoisomeren ist bekannt [12, 13]. Auch bei unseren Oxim-lactamen wurden reine *E*- und *Z*-Isomere in methanolischer Lösung 16 Stunden mit einer Quecksilbertauchtampe bestrahlt, danach das Lösungsmittel sofort entfernt und der Rückstand in DMSO NMR-spektroskopisch vermessen. In jedem Falle hatte eine Isomerisierung stattgefunden, wobei die quantitative Auswertung zeigte, dass bei gleicher Belichtungszeit die *E*-Form zu einem größeren Teil in die *Z*-Form umlagert als umgekehrt.

Nach diesen Ergebnissen war es angezeigt, die Hg(II)-EDTA-Dehydrierung der Aminoxime (*Z*)-**1b,c** zu überprüfen [1]. Tatsächlich resultierten aus (*Z*)-**1b,c** als einzige Produkte die Oxim-lactame (*Z*)-**3b,c**. Daraus geht hervor, dass hier Konfigurationserhalt besteht. Der Unterschied der Hg(II)-EDTA-Lösung gegenüber der quecksilberfreien EDTA-Lösung hinsichtlich einer Isomerisierung könnte neben der Komplexbildung auch auf einer Aziditätsverschiebung beruhen. Diese Ergebnisse waren auch für die Ermittlung des Mechanismus der Hg(II)-EDTA-Dehydrierung der *N*-Hydroxyamine **10a–d** sowie der Hydroxylamine **5a–d** von Bedeutung.

Mechanismus der Dehydrierungen

Exocyclische Iminiumstrukturen

Die durchgehende Entstehung von *E/Z*-Benzaldehydoxim **7** bei der Hg(II)-EDTA-Reaktion von **5a–d** lässt den Schluss zu, dass in geringem Maße primär eine Dehydrierung in die Seitenkette mit der Bildung einer exocyclischen Iminiumstruktur **A** stattfindet (Schema 7). Da offenkettige Iminiumstrukturen sehr leicht hydrolysieren, ist als Folge zunächst die Spaltung in sekundäres heterocyclisches Amin und α -(Hydroxylamino)phenylacetaldehyd zu erwarten. Letzterer ist aber offensichtlich so instabil, dass er in einer Retroaldol-Reaktion in Formaldehyd und **7** zerfällt.



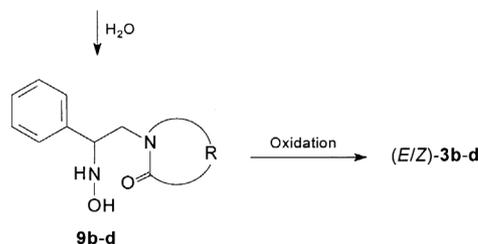
Schema 7.

Zur Prüfung dieser Annahme wurde gezielt die Dehydrierung in die Seitenkette angestrebt und deshalb das Dimethylaminderivat **5e** hergestellt, da *N*-Methylgruppen bei der Hg(II)-EDTA-Dehydrierung – wenn überhaupt – nur in untergeordnetem Maße angegriffen werden [14]. Tatsächlich erfolgte die Oxidation von **5e** ausschließlich an der Methylengruppe unter Zweielektronen-Entzug mit einer Quecksilberabscheidung von 76 % bezogen auf 2 Oxidationsäquivalente und lieferte neben Formaldehyd und Dimethylamin lediglich (*E/Z*)-7.

Cyclische Iminiumstrukturen

Aufgrund der Dehydrierungsprodukte ist für die Umsetzung von **5b–d** und **10b–d** der in Schema 8 gezeigte Mechanismus abzuleiten.

Bei **5b–d** erfolgte die Primärdehydrierung zu den Cycliminiumverbindungen **B**, die als Elektrophile das Stickstoffatom der Hydroxylamingruppe unter Ausbildung der *N*-Hydroxylamine **10b–d** substituierten. Diese Zwischenstufen konnten jedoch nicht isoliert werden, weil sich sofort eine erneute Dehydrierung ausgehend vom bicyclischen Stickstoffatom anschloss, die zu den Amidin-*N*-oxiden **8b–d** führte. Diese hydrolysierten unter Ringöffnung zu den Hydroxylamin-lactamen **9b–d**, die durch eine unspezifische Oxidation durch Luftsauerstoff die Oxim-lactam-Gemische (*E/Z*)-**3b–d** ergaben. Dabei war das *E/Z*-Verhältnis durch das thermodynamische Gleichgewicht im Lösungsmittel vorgegeben und ent-

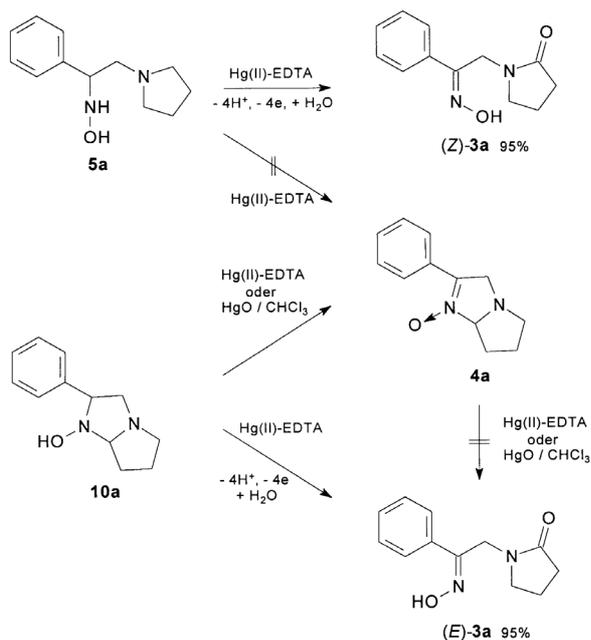


Schema 8.

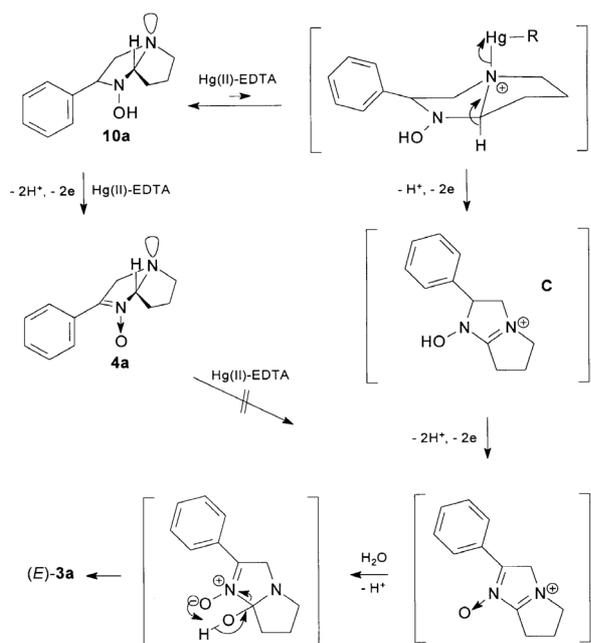
sprech in der Zusammensetzung dem Gemisch, das durch Oximierung der Phenacyl-lactame **13b–d** erhalten wurde.

Einen andersartigen Verlauf mussten die Hg(II)-EDTA-Dehydrierungen von **5a** und **10a** genommen haben (Schema 9). **10a** ergab ein Isomeren-Gemisch von Oxim-lactamen mit 95 % (*E*)-**3a**, während aus **5a** ein *E/Z*-Gemisch mit überwiegendem (*Z*)-**3a**-Anteil entstand und in seinem Verhältnis dem des unabhängig synthetisierten Oxim-lactam-Gemischs entsprach. Da das thermodynamisch instabilere Oxim-lactam (*E*)-**3a** in diesem Ausmaß nicht durch unspezifische Oxidation entstanden sein konnte, ist der für **10b–d** postulierte Mechanismus hier ausgeschlossen. Für die Umsetzung von **5a** kann er ebenfalls nicht zutreffen, weil dort **10a** als Zwischenprodukt gefordert wird. Aufgrund der unterschiedlichen Produktzusammensetzung ist darüber hinaus auch sicher, dass die Hg(II)-EDTA-Dehydrierungen von **5a** und **10a** mechanistisch unterschiedlich ablaufen.

Bei der Hg(II)-EDTA-Dehydrierung von **10a** trat neben (*E*)-**3a** als weiteres Reaktionsprodukt das Ni-

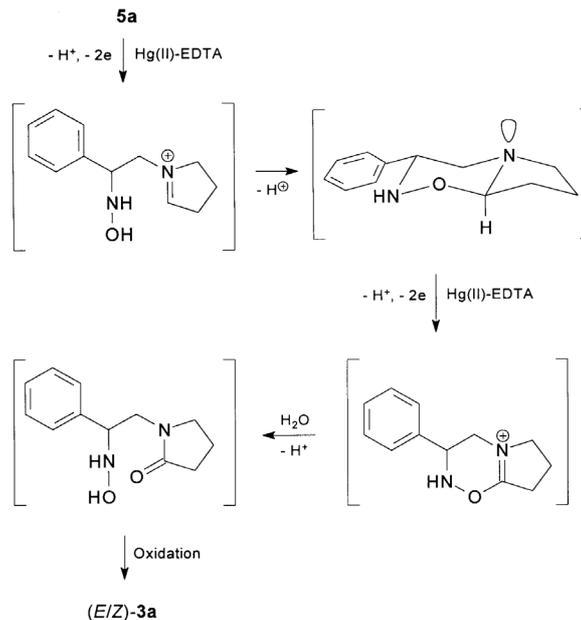


Schema 9.



Schema 10.

tron **4a** auf (Schema 10). Dies weist daraufhin, dass in der energetisch bevorzugten *cis*-Verknüpfung zweier Fünfringe entsprechend dem Pyrrolizidin [15] ausgehend vom bicyclischen Stickstoffatom keine stereoelektronische Dehydrierung möglich ist, sondern



Schema 11.

diese hier vom Hydroxylaminstickstoff aus in die 2-Stellung erfolgt und **4a** generiert. Diese Reaktionsweise von **10a** wurde durch die Oxidation mit gelbem Quecksilberoxid in Chloroform [16, 17] bestätigt, wobei nur **4a** entstand, das auch mit Hg(II)-EDTA nicht weiter dehydriert werden konnte, so dass es als Substrat für die Entstehung des Oximlactams (*E*)-**3a** nicht in Frage kommt. Andererseits ist bekannt, dass Azapyrrolizidine, aufgrund der schnellen *N*-Inversion, im *N*-merkuriierten Komplex auch in *trans*-verknüpfter Form vorliegen können [9] und deshalb sich die Cycliminium-Form **C** bilden kann, die aber in diesem Fall sofort weiter am Hydroxylamin-Stickstoff in 2-Stellung oxidiert wird. Aus diesem Zwischenprodukt entsteht durch Hydrolyse in erwarteter Weise stereoselektiv das Oximlactam (*E*)-**3a**.

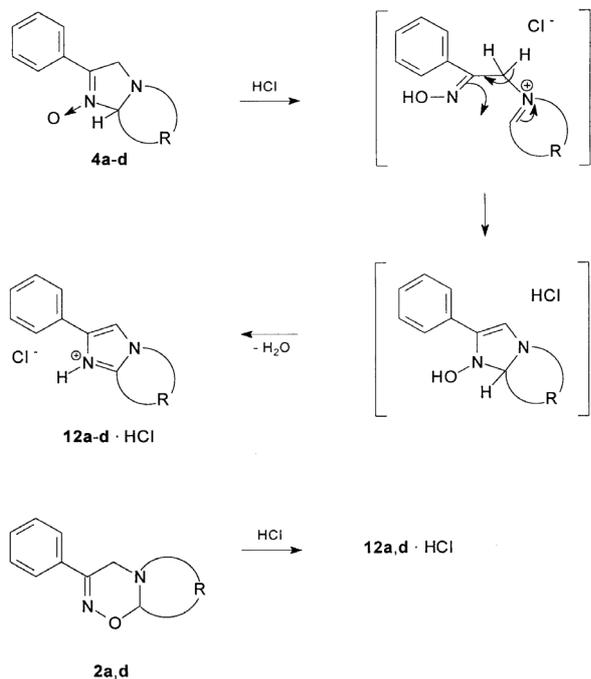
Aus diesen Untersuchungen muss gefolgert werden, dass bei der Hg(II)-EDTA-Dehydrierung von **5a** zwar eine Reaktionsbeteiligung der Hydroxylamingruppe stattfindet, diese aber über die Hydroxygruppe geschieht (Schema 11). Das dabei entstehende Indolizidin-Derivat liegt überwiegend in der energetisch günstigeren *trans*-verknüpften Form vor und bietet somit die stereoelektronische Voraussetzung für eine weitere Dehydrierung mit anschließender Hydrolyse zu den Hydroxylamino-lactamen, die unspezifisch oxidiert werden. Dies steht im Einklang mit dem Endprodukt, das aus dem Oximlactam-Gemisch

(*E/Z*)-**3a** besteht, wobei der (*Z*)-Anteil deutlich überwiegt.

Kondensierte Imidazole

Zur Untersuchung der Frage, ob die protonierten Nitrone **4a–d** im Gleichgewicht mit den ringoffenen Formen vorliegen, sollten die entsprechenden Hydrochloride dargestellt werden. Bei der Behandlung einer etherischen Lösung der Nitrone mit trockenem Chlorwasserstoff bildete sich jeweils ein hygroskopischer Niederschlag, der aus Ethanol umkristallisiert wurde. Dabei handelte es sich nach den analytischen Daten aber nicht um die Salze von **4a–d**, sondern um die durch Wasserabspaltung entstandenen Imidazol-Derivate **12a–d**·HCl (Schema 12). Auch in Eisessig fand die Umsetzung der Nitrone zu den Imidazolen statt, jedoch verfärbten sich die Ansätze in der Siedehitze, weshalb sich die Aufarbeitung erschwerte und niedrigere Ausbeuten lieferte.

Der Reaktionsverlauf dürfte unter Ringöffnung durch Protonierung zu einem Oxim-Iminium-Salz führen, wonach durch Abstraktion eines Protons durch das Anion unter Aufhebung der konfigurativen Isomerie und Cyclisierung ein Imidazolin entsteht, das unter Wasserabspaltung in das Imidazolhydrochlorid übergeht. In Übereinstimmung mit dieser Annahme



Schema 12.

geben auch die Oxadiazine **2a,d** [1] durch Chlorwasserstoff in gleicher Weise die Imidazolhydrochloride **12a,d**.

Zusammenfassend kann festgehalten werden: Bei den heterocyclischen Aminderivaten **5** führt die Hg(II)-EDTA-Dehydrierung unter Beteiligung der Hydroxylamin-Nachbargruppe zu den *E/Z*-Oximlactamen vom Typ **3**. Dies wird bei 6- und 7-Heterocyclen durch Isolierung von cyclischen Amidin-*N*-oxiden **8** gesichert, die nach Hydrolyse zu Hydroxylamino-lactamen **9** unspezifisch zu (*E/Z*)-**3** oxidiert werden. Das postulierte cyclische Zwischenprodukt **10** – aus der Iminium-Verbindung der ersten Dehydrierung und der Hydroxylamingruppe – verhält sich gegenüber Hg(II)-EDTA gleichartig wie **5**. Dass aus **5** nicht **10** gewonnen werden kann, erklärt sich daraus, dass die cyclischen Hydroxylamine **10**, wegen des bicyclischen *tertiären* Kohlenstoffatoms leichter dehydriert werden, also die zweite Dehydrierung rascher verläuft als die erste. Die unterschiedliche Reaktion der Pyrrolidinderivate **5a** und **10a** resultiert daraus, dass nach der ersten Dehydrierung von **5a** die entstandene Iminiumverbindung alternative Möglichkeiten eines Ringschlusses mit der Hydroxylamingruppe hat. Bei einer Cyclisierung über das Sauerstoffatom entsteht ein 6/5-Bicyclus, der vorzugsweise *trans*-verknüpft vorliegt und damit eine weitere stereoelektronische Dehydrierung erlaubt, wogegen der Ringschluss über den Hydroxylamin-Stickstoff zum 5/5-Bicyclus führt, der ungünstigere sterische Bedingungen aufweist.

Experimenteller Teil

Schmp. (unkorr.): Linström-Block. – CHN-Analysen: Mikroanalytisches Laboratorium Ilse Beetz, Kronach und Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität Düsseldorf (Analysator 2400 Perkin-Elmer). – IR: Perkin-Elmer 177. – MS: Varian-MAT 311A und CH-5/II, sowie Finnigan 3500, Ionisationsenergie 70 eV. GC/MS: Finnigan 3500 GC-MS mit 9500 GC. – ¹H NMR: Hitachi-Perkin-Elmer R-24B, Varian CFT-20 (TMS als interner Standard, δ -Skala; *J*-Werte in Hz). – DC: DC-Alufolien Kieselgel 60 F₂₅₄ (Merck 5554); Fließmittel (ml/ml): I) Benzol/Aceton/Essigester/konz. Ammoniak, 50:20:10:0.15. II) Chloroform/Ethanol/konz. Ammoniak, 40:60:2. III) Petrolether 40–60 °C/Aceton, 45:55). IV) Petrolether 40–60 °C/Aceton/konz. Ammoniak, 45:55:0.5. V) Petrolether 40–60 °C/Aceton/konz. Ammoniak, 70:30:0.5. Detektion: a) UV-Löschung bei 254 nm, b) Ioddampf, c) TTC-Lösung (0.5 g Triphenyltetrazoliumchlorid/100 ml 99-proz. Ethanol). – SC: „Kieselgel“ (Kieselgel Merck, Korngröße 0.2–0.063 mm);

„Aluminiumoxid“ (Al₂O₃ EGA-Chemie, für die Chromatographie Typ 507C aktiviert, neutral: Korngröße 100–250 mesh). – Weitere experimentelle Angaben, insbesondere spektroskopische Daten vgl. [18].

(E/Z)-2-Aminoacetophenonoxime (1a–e)

Die Darstellung erfolgt durch Alkylierung der sekundären Amine mit Chloracetophenonoxim nach [19] und führt zu (*E/Z*)-Isomerengemischen in Ausbeuten von 85–95 %. Die Trennung in die (*E*)- und (*Z*)-Isomere wird säulenchromatographisch an Kieselgel mit dem Fließmittel I vorgenommen [1].

Darstellung der N-(2-Amino-1-phenylethyl)hydroxylamine (Allgemeine Vorschrift I)

Zu einer Lösung von 30 mmol (*E/Z*)-Aminoxim **1** in 250 ml absol. Ether werden unter Rühren 6.6 ml (66 mmol) Boran-Dimethylsulfid (BMS) [4] so zugetropft, dass die Lösung mäßig sprudelt. Anschließend wird 2 h gerührt, wobei sich die Lösung trübt und ein weißer Niederschlag ausfällt. Unter Kühlung des Reaktionsgemisches im Eisbad wird der BMS-Überschuss durch Methanol entfernt. Beim Einleiten von Chlorwasserstoff wird der Borankomplex zersetzt und das Dihydrochlorid des entsprechenden Hydroxylaminderivats ausgefällt. Der meist hygroskopische Niederschlag wird abfiltriert und umkristallisiert.

N-(1-Phenyl-2-pyrrolidinoethyl)hydroxylamin-Dihydrochlorid (5a · 2HCl)

Weißer Kristalle aus Ethanol. Ausb. 65 %. Schmp. ab 170 °C (Zers.). $R_f = 0.32$ (FM II). – ¹H NMR (80 MHz, [D₆]-DMSO): $\delta = 11.5–8.2$ (s br, 4 H, +NH₂OH + +NH), 7.82–7.55 (m, 2 H, *o*-Ph), 7.55–7.28 (m, 3 H, *m/p*-Ph), 5.09 (t', $J' = 6.2$, 1 H, CH_X-CH₂), 4.15 (dd, $J_{AB} = 13.6$, $J_{AX} = 5.6$, 1 H, CH-CH_AH_B), 3.75 (dd, $J_{AB} = 13.6$, $J_{BX} = 7.1$, 1 H, CH-CH_AH_B), 3.45 (m, 4 H, Pyr-2,5-H₂), 2.12–1.59 (m, 4 H, Pyr-3,4-H₂). – C₁₂H₁₈N₂O · 2HCl (279.2): ber. C 51.62, H 7.22, N 10.03; gef. C 51.54, H 7.36, N 10.05.

Base (5a): Schmp. 109–112 °C (Et₂O). – IR (KBr): $\nu = 3255, 3200, 2975, 2815, 1603, 1497, 1457, 1352, 1130, 885$ cm⁻¹. – MS (EI): m/z (%) = 206 (0.1; M⁺), 173 (1), 84 (100). – C₁₂H₁₈N₂O (206.3): ber. C 69.87, H 8.80, N 13.58; gef. C 69.84, H 8.81, N 13.65.

N-(1-Phenyl-2-piperidinoethyl)hydroxylamin-Dihydrochlorid (5b · 2HCl)

Nach AV 1: Weißer Kristalle aus Ethanol. Ausb. 66 %. Schmp. 196–199 °C. $R_f = 0.51$ (FM II). – ¹H NMR (80 MHz, [D₆]-DMSO): $\delta = 11.5–8.2$ (s br, 4 H, +NH₂OH + +NH), 7.90–7.54 (m, 2 H, *o*-Ph), 7.54–7.20 (m, 3 H, *m/p*-Ph), 5.09 (t', $J' = 5.8$, 1 H, CH_X-CH₂), 4.03 (dd,

$J_{AB} = 14.4$, $J_{AX} = 6.5$, 1 H, CH-CH_AH_B), 3.79 (dd, $J_{AB} = 14.4$, $J_{BX} = 5.0$, 1 H, CH-CH_AH_B), 3.24 (s' br, 4 H, Pip-2,6-H₂), 2.20–1.20 (m, 6 H, Pip-3-5-H₂). – C₁₃H₂₀N₂O · 2HCl (293.2): ber. C 53.25, H 7.56, N 9.55; gef. C 53.45, H 7.70, N 9.58.

Base (5b): Schmp. 69–71 °C (Et₂O). – IR (KBr): $\nu = 3270, 3200, 2940, 2820, 1600, 1495, 1455, 1350, 1112, 1040, 1028, 990$ cm⁻¹. – ¹H NMR (80 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.31$ (s', 5 H, Ph), 6.60–5.60 (s br, 2 H, NH + OH), 4.24 (dd', $J_1' = 10.8$, $J_2' = 3.7$, 1 H, CH_X-CH₂), 2.90–2.05 (m, 6 H, CH-CH₂ + Pip-2,6-H₂), 1.85–1.15 (m, 6 H, Pip-3-5-H₂). – MS (EI): m/z (%) = 220 (0.5; M⁺), 187 (2), 98 (100). – C₁₃H₂₀N₂O (220.3): ber. C 70.87, H 9.15, N 12.72; gef. C 70.84, H 9.25, N 12.67.

N-(2-Azepan-1-yl-1-phenylethyl)hydroxylamin-Dihydrochlorid (5c · 2HCl)

Nach AV 1: Weiße Kristalle aus Ethanol/Ether. Ausb. 41 %. Schmp. 176–178 °C. $R_f = 0.49$ (FM II). – ¹H NMR (60 MHz, [D₆]-DMSO): $\delta = 11.6–8.8$ (s br, 4 H, +NH₂OH + +NH), 8.01–7.72 (m, 2 H, *o*-Ph), 7.72–7.30 (m, 3 H, *m/p*-Ph), 5.30 (t', $J' \sim 6$, 1 H, CH-CH₂), 4.45–3.00 (m, 6 H, +N(CH₂)₃), 2.30–1.30 (s', 8 H, Aze-3-6-H₂); zusätzliche Signale für Ether sichtbar. – MS (EI): m/z (%) = 234 (0.8; M⁺, Base), 201 (7), 112 (28), 77 (100).

Perchlorat (5c): Schmp. ab 175 °C (Zers.). – IR (KBr): $\nu = 3430, 3155, 2940, 2875, 1495, 1455, 1402, 1390, 1358, 1100, 972, 910$ cm⁻¹. – C₁₄H₂₂N₂O · HClO₄ · 0.25Et₂O (353.3): ber. C 50.99, H 7.27, N 7.93; gef. C 51.25, H 6.92, N 8.15.

Base (5c): ölig, nicht unzersetzt destillierbar.

N-(2-Morpholino-1-phenylethyl)hydroxylamin-Dihydrochlorid (5d · 2HCl)

Nach AV 1: Weiße, sehr hygroskopische Kristalle aus Ethanol. Ausb. 53 %. Schmp. 96–98 °C. $R_f = 0.57$ (FM II).

Base (5d): Schmp. 66–69 °C (Et₂O). – IR (KBr): $\nu = 3260, 3200, 2968, 2830, 1603, 1497, 1456, 1115, 1005, 915, 872$ cm⁻¹. – ¹H NMR (80 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.32$ (s', 5 H, Ph), 6.5–5.1 (s', 2 H, NH + OH), 4.16 (dd', $J_1' = 10.5$, $J_2' = 3.9$, 1 H, CH_X-CH₂), 3.85–3.30 + 3.67 (m + t', $J' = 4.7$, 4 H, Mor-2,6-H₂), 2.85–2.05 (m, 6 H, CH-CH₂ + Mor-3,5-H₂). – MS (EI): m/z (%) = 222 (0.1; M⁺), 189 (1), 100 (100). – C₁₂H₁₈N₂O₂ (222.3): ber. C 64.84, H 8.16, N 12.60; gef. C 64.85, H 8.23, N 12.54.

N-(2-Dimethylamino-1-phenylethyl)hydroxylamin-Perchlorat (5e · HCl₄)

Nach AV 1: Aus dem Dihydrochlorid wurde die Base freigesetzt und das Perchlorat dargestellt. Weißer Kristalle aus Ethanol. Ausb. 40 %. Schmp. 163–164 °C. $R_f = 0.26$ (FM

II). – $^1\text{H NMR}$ (80 MHz, $[\text{D}_6]$ -DMSO): $\delta = 10.7\text{--}8.9$ (s, 3 H, $\text{NHOH} + ^+\text{NH}$), 7.80–7.54 (m, 2 H, *o*-Ph), 7.54–7.29 (m, 3 H, *m/p*-Ph), 5.10 (t', $J' = 6.2$, 1 H, $\text{CH}_X\text{-CH}_2$), 4.05 (dd, $J_{AB} = 13.8$, $J_{AX} = 6.1$, 1 H, $\text{CH-CH}_A\text{H}_B$), 3.73 (dd, $J_{AB} = 13.8$, $J_{BX} = 5.8$, 1 H, $\text{CH-CH}_B\text{H}_A$), 2.82 (s, 6 H, $^+\text{N}(\text{CH}_3)_2$). – $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}\cdot\text{HClO}_4$ (280.7): ber. C 42.79, H 6.10, N 9.98; gef. C 42.95, H 6.38, N 9.99.

N-Hydroxy-*N*-(1-phenyl-2-piperidinoethyl)acetamid-Hydrochlorid (**6b**·HCl)

0.66 g (3 mmol) **5b**, 10 ml Pyridin, 0.61 g (6 mmol) Acetanhydrid, 1 h Rückfluss erhitzen. Nach Abkühlen, Zugabe von Wasser, Alkalisierung, Extraktion mit Ether. Etherphasen getrocknet und HCl eingeleitet. Der Niederschlag wird aus Ethanol/Ether umkristallisiert: **6b**·HCl. Weiße Kristalle. Ausb. 0.57 g (63 %). Schmp. 218–219 °C. $R_f = 0.32$ (FM III). – $^1\text{H NMR}$ (60 MHz, $[\text{D}_6]$ -DMSO): $\delta = 10.08$ (s, 2 H, OH und ^+NH), 7.37 (s', 5 H, Ph), 6.05 (dd', $J_1' = 12.0$, $J_2' = 4.5$, 1 H, $\text{N-CH-CH}_2\text{-N}^+$), 4.23–2.67 (m, 6 H, $\text{N-CH-CH}_2\text{-N}$, Pip-2,6- H_2), 2.13 (s, 3 H, O=C-CH_3), 2.25–1.25 (m, 6 H, Pip-3-5- H_2). – $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2\cdot\text{HCl}$ (298.8): ber. C 60.29, H 7.76, N 9.38; gef. C 60.24, H 7.87, N 9.34.

Base (**6b**): Schmp. 214 °C (Et_2O). – IR (KBr): $\nu = 3065$, 2930, 2680, 2550, 1650, 1397, 1310, 1165, 942 cm^{-1} . – MS (EI): m/z (%) = 262 (0.5; M^+), 98 (100).

Quecksilber(II)-EDTA-Dehydrierung (Allgemeine Vorschrift 2)

10 mmol Hydroxylamin-Derivat werden in 40 ml Ethanol gelöst zu einer auf 80–90 °C erhitzten Lösung von 6 Oxidations-Äquivalenten gelbem Quecksilberoxid und Dinatriumethylendiamintetraacetat-Dihydrat in 40 ml Wasser gegeben und unter Einleiten von Stickstoff auf dem siedenden Wasserbad erwärmt. Kurz danach beginnt die Abscheidung von Quecksilber. Nach 90 min wird abgekühlt, vom Hg abfiltriert und das Ethanol des Filtrats i. Vak. überdestilliert. Im Destillat wird mit der Chromotropsäure-Reaktion [20] auf Formaldehyd geprüft. Der Nachweis verläuft für die Dehydrierungen von **5a–e** positiv. Die wässrige Phase wird mit Kaliumcarbonat alkalisiert und erschöpfend extrahiert: 1) mit Ether und 2) mit Chloroform. Die organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und die Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Die Bestimmung der abgeschiedenen Quecksilbermenge erfolgt thiocyanatometrisch.

Hg(II)-EDTA-Dehydrierung von **5c**

Nach AV 2: 2.34 g (10 mmol) **5c**. Hg-Abscheidung: 87.3 % (ber. für 4 Oxid.-Äquiv.). Rückstand der Etherphase: 0.98 g gelbes Öl. DC (FM III) zeigt vier Flecke: $R_f = 0.64$ und 0.57 für (*E*)- bzw. (*Z*)-Benzaldoxim (**7**), sowie $R_f = 0.49$ und $R_f = 0.34$ für die Oxim-lactame (*Z*)-**3c** bzw. (*E*)-**3c**.

Die Benzaldoxime (*E/Z*)-**7** werden säulenchromatographisch (Kieselgel; Länge 40 cm, Durchmesser 2.5 cm; Eluens: FM III; Fraktionen 10 ml) von den Oxim-lactamen (*E/Z*)-**3c** abgetrennt. Nach Elution von (*E/Z*)-**7** kann nach wenigen Mischfraktionen (*E/Z*)-**3c** gewonnen werden.

Benzaldoxim (*E/Z*)-**7**: Ausb. 313 mg (25.9 %). Identität wird GC/MS durch Mischspritze mit authentischer Substanz festgestellt.

N-(2-Hydroxyimino-2-phenylethyl)-2-azepanon (*E/Z*)-**3c**: Weiße Kristalle. Ausb. 158 mg (6.4 %). Schmp. 130–133 °C (Et_2O). – IR (KBr): $\nu = 1610$ (Lactam-C=O) cm^{-1} . – $^1\text{H NMR}$ (80 MHz, $[\text{D}_6]$ -DMSO): $\delta = 11.57$ (NOH, (*Z*)-**3c**), 11.00 (NOH, (*E*)-**3c**), 4.70 (=N- $\text{CH}_2\text{-N}$, (*Z*)-**3c**), 4.37 (=N- $\text{CH}_2\text{-N}$, (*E*)-**3c**). – MS (EI): m/z (%) = 246 (100; M^+), 126 (79). – $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$ (246.3): ber. C 68.27, H 7.37, N 11.37; gef. C 68.26, H 7.39, N 11.07.

Chloroformphase enthält 2-Phenyl-2,3,6,7,8,9-hexahydro-5H-imidazo[1,2-a]azepin-1-oxid (**8c**)

Farblose bis blaugelbe Kristalle. Ausb. 236 mg (10.2 %). Schmp. 125–128 °C ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Et}_2\text{O}$). $R_f = 0.27$ (FM II). – IR (KBr): $\nu = 3040$, 2930, 2855, 1595, 1490, 1460, 1430, 1323, 1270, 1233, 1218, 1202, 1160, 1120, 1080 cm^{-1} . – $^1\text{H NMR}$ (80 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.35$ (s, 5 H, Ph), 5.07 (dd, $J_1' = 10.0$, $J_2' = 8.2$, 1 H, 2-H), 3.81 (t, $J_{AB} = 10.0$, $J_{AX} = 10.0$, 1 H, 3- H_A), 3.29 (dd, $J_{AB} = 10.0$, $J_{BX} = 8.2$, 1 H, 3- H_B), 3.18–2.94 (m, 2 H, 5- H_2), 2.94–2.65 (m, 2 H, 9- H_2) 1.74 (s, 6 H, 6-8- H_2). – MS (EI): m/z (%) = 230 (10; M^+), 214 (36), 212 (100). – $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}$ (230.3): ber. C 73.01, H 7.88, N 12.16; gef. C 72.84, H 8.09, N 12.04.

Aus **8c** wird durch Lithiumaluminiumhydrid/Ether **10c** erhalten. Mit Triphenylphosphan/Eisessig wird **8c** zu 3-Phenyl-1,4-diaza-bicyclo[5.3.0]-4-decen [11] desoxygeniert.

1-[2-*N*-(Phenylaminocarbonyl)hydroxylamino-2-phenylethyl]-2-azepanon

Der Chloroformextrakt des Dehydrierungsansatzes von **5c** wird 24 h stehen gelassen, vom Amidin-*N*-oxid **8c** abgetrennt und filtriert. Das TTC-positive Filtrat [6–8] wird mit 10 Tropfen Phenylisocyanat versetzt und 2 h bei 20 °C belassen. Dabei bilden sich weiße Kristalle, die aus Benzol/Petrolether 40–60 °C umkristallisiert werden. Ausb. 113 mg (31 %). Schmp. 128–130 °C. $R_f = 0.39$ (FM V). – IR (KBr): $\nu = 3407$, 2925, 2850, 2800, 1662, 1585, 1512, 1440, 1325, 1205 cm^{-1} . – $^1\text{H NMR}$ (80 MHz, CDCl_3): $\delta = 9.37$ (s, 1 H, OH), 7.82 (s, 1 H, NH), 7.60–6.75 (m, 10 H, 2 Ph), 5.54 (dd, $J_1' = 12.2$, $J_2' = 3.8$, 1 H, 2'-H), 4.62 (dd, $J_{AB} = 14.4$, $J_{AX} = 12.3$, 1 H, 1'- H_A), 3.60–3.24 (s', 2 H, Aze-7- H_2), 2.99 (dd, $J_{AB} = 14.4$, $J_{BX} = 3.8$, 1 H, 1'- H_B), 2.67–2.25 (m, 2 H, Aze-3- H_2), 1.70 (s, 6 H, Aze-4-6- H_2). – MS (EI): m/z (%) = 367 (29; M^+), 126 (100). – $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_3$ (367.5): ber. C 68.64, H 6.86, N 11.44; gef. C 68.66, H 7.04, N 11.40.

Hg(II)-EDTA-Dehydrierung von 5b

Nach AV 2 werden (10 mmol) **5b** dehydriert. Hg-Abscheidung: 93.5 % (ber. für 4 Oxid.-Äquiv.). Rückstand der *Etherphase*: 1.03 g (47.2 %) gelbes Öl. Mit Hilfe von Vergleichssubstanzen können dünnschichtchromatographisch die Benzaldoxime (*E/Z*)-**7** und die isomeren Oxim-lactame (*E/Z*)-**3b** identifiziert werden. Die Trennung erfolgt säulenchromatographisch wie bei den Dehydrierungsprodukten von **5c**. Benzaldehydoxim: Ausb. 375 mg (31 %). Nachweis GC/MS.

N-(2-Hydroxyimino-2-phenylethyl)-2-piperidon (*E/Z*)-**3b**: Weiße Kristalle. Ausb. 214 mg (9.2 %). Schmp. 117–118 °C (Et₂O). DC (FM III): $R_f = 0.39$ (*Z*)-**3b**, $R_f = 0.23$ (*E*)-**3b**. – IR (KBr): $\nu = 1605$ (Lactam-C=O) cm^{-1} . – ¹H NMR (80 MHz, [D₆]-DMSO): $\delta = 11.55$ (NOH, (*Z*)-**3b**), 10.96 (NOH, (*E*)-**3b**), 4.71 (=N-CH₂-N, (*Z*)-**3b**), 4.38 (=N-CH₂-N, (*E*)-**3b**). – C₁₃H₁₆N₂O₂ (232.3): ber. C 67.22, H 6.94, N 12.06; gef. C 67.03, H 7.10, N 12.03. {Reines (*Z*)-**3b** vom Schmp. 120–122 °C bei Hg(II)-EDTA-Dehydrierung von (*Z*)-**1b** [1] erhalten.}

Die *Chloroformphase* enthält 2-Phenyl-2,3,5,6,7,8-hexahydroimidazo[1,2-*a*]pyridin-1-oxid (**8b**): Schwach gelbliche, hygroskopische Kristalle. Ausb. 276 mg (12.8 %). Schmp. 93–96 °C (CH₂Cl₂/Et₂O). $R_f = 0.23$ (FM III). – IR (KBr): $\nu = 2950, 2860, 1640, 1495, 1455, 1350, 1335, 1308, 1265, 1230, 1180, 1125, 1080$ cm^{-1} . – ¹H NMR (80 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.37$ (s, 5 H, Ph), 5.07 (dd', $J_1' \sim 10, J_2' \sim 8$, 1 H, 2-H), 3.77 (t, $J_{AB} = 10.0, J_{AX} = 10.0$, 1 H, 3-H_A), 3.28 (dd, $J_{AB} = 10.0, J_{BX} = 8.0$, 1 H, 3-H_B), 3.05–2.80 (m, 2 H, 5-H₂), 2.80–2.50 (m, 2 H, 8-H₂), 2.05–1.55 (m, 4 H, 6-7-H₂). – C₁₃H₁₆N₂O · 0.1H₂O (218.1): ber. C 71.60, H 7.49, N 12.85; gef. C 71.44, H 7.53, N 12.81.

N-(2-Hydroxylamino-2-phenylethyl)-2-piperidon (**9b**)

100 mg **8b** werden in 10 ml Ether suspendiert und 14 d kühl aufbewahrt. Nach Entfernung des Lösungsmittels i. Vak.: Weiße Kristalle. Ausb. 98 mg (90.5 %). Schmp. 102–104 °C (Ether). $R_f = 0.40$ (FM III). – IR (KBr): $\nu = 3265, 2950, 1620, 1498, 1455, 1415, 1355, 1330, 1310, 1255, 1170, 1025, 945$ cm^{-1} . – ¹H NMR (80 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.50$ – 7.10 (m, 5 H, Ph), 6.90–4.50 (br, 2 H, NH-OH), 4.24–3.36 (m, 3 H, N-CH-CH₂-N), 3.30–2.70 (m, 2 H, Pip-6-H₂), 2.57–2.19 (m, 2 H, Pip-3-H₂), 2.00–1.45 (m, 4 H, Pip-4-5-H₂). – MS (EI): m/z (%) = 234 (2; M⁺), 113 (100). – C₁₃H₁₈N₂O₂ (234.3): ber. C 66.64, H 7.74, N 11.96; gef. C 66.34, H 7.78, N 11.93.

Hg(II)-EDTA-Dehydrierung von 5a

Nach AV 2 werden (10 mmol) **5a** dehydriert. Hg-Abscheidung: 84.9 % (ber. für 4 Oxid.-Äquiv.). Aufarbeitung entsprechend Dehydrierung von **5c**. Beim Einengen

der *Etherphase* fällt bereits (*E/Z*)-**3a** teilweise aus. Das Filtrat enthält neben (*E/Z*)-**3a** noch Benzaldoxim (*E/Z*)-**7**. Der Nachweis erfolgt dünnschichtchromatographisch mit Vergleichssubstanzen und die Trennung wie bei den Dehydrierungsprodukten von **5c**. Benzaldehydoxim: Ausb. 255 mg (21.1 %). Nachweis GC/MS.

N-(2-Hydroxyimino-2-phenylethyl)-2-pyrrolidon (*E/Z*)-**3a**: Weiße Kristalle. Ausb. 465 mg (21.3 %). Schmp. 170–172 °C. DC (FM III): $R_f = 0.37$ (*Z*)-**3a**, 0.22 (*E*)-**3a**. – IR (KBr): $\nu = 1630$ breit (Lactam-C=O) cm^{-1} . – ¹H NMR (80 MHz, [D₆]-DMSO): $\delta = 11.63$ (NOH, (*Z*)-**3a**), 11.06 (NOH, (*E*)-**3a**), 4.51 (=N-CH₂-N, (*Z*)-**3a**), 4.24 (=N-CH₂-N, (*E*)-**3a**). Die *Chloroformphase* enthält keine Substanz.

Hg(II)-EDTA-Dehydrierung von 5d

Nach AV 2 werden (10 mmol) **5d** dehydriert. Hg-Abscheidung: 73.3 % (ber. für 4 Oxid.-Äquiv.). Der Rückstand der *Etherphase* lässt dünnschichtchromatographisch die Benzaldoxime (*E/Z*)-**7** und die isomeren Oxim-lactame (*E/Z*)-**3d** erkennen. Die Trennung erfolgt säulenchromatographisch wie bei den Dehydrierungsprodukten von **5c**. Benzaldehydoxim: Ausb. 296 mg (12.6 %). Nachweis GC/MS.

N-(2-Hydroxyimino-2-phenylethyl)-3-morpholon (*E/Z*)-**3d**: Aus dem Gemisch (*E/Z*)-**3d**, das nach dem Dünnschichtchromatogramm (FM III): $R_f = 0.42$ (*Z*)-**3d**, 0.28 (*E*)-**3d** und dem ¹H NMR (80 MHz, [D₆]-DMSO): $\delta = 11.68$ (NOH, (*Z*)-**3d**), 11.10 (NOH, (*E*)-**3d**), 4.75 (=N-CH₂-N, (*Z*)-**3d**), 4.44 (=N-CH₂-N, (*E*)-**3d**) nur einen äußerst geringen Anteil an *E*-Isomer aufweist, kann durch wiederholtes Umkristallisieren aus Ethanol 365 mg reines *Z*-Isomer vom Schmp. 134–135 °C erhalten werden [11]. Die *Chloroformphase* enthält keine Substanz.

Darstellung der N-Hydroxyimidazolidine (Allgemeine Vorschrift 3)

Zu einer Suspension von 1.00 g Lithiumaluminiumhydrid in 10 ml absol. Ether wird unter Rückfluss eine Lösung von 4.00 g Nitron **4** in 100 ml absol. Ether getropft [21]. Nach 90 min Rühren bei 20 °C wird mit Eiswasser hydrolysiert, mit Ether erschöpfend extrahiert und die organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet. Beim Einengen des Lösungsmittels kristallisiert das *N*-Hydroxyaminal **10** spontan aus. In der Mutterlauge können im Dünnschichtchromatogramm außer den TTC-positiven Flecken von **10** noch die der Imidazolidine **11** nachgewiesen werden, die einen geringeren R_f -Wert aufweisen und sich mit Iod anfärben lassen. Die Isolierung wird exemplarisch bei der Reduktion von **4a** vorgenommen. Nach Abtrennung von **10a** durch Kristallisation werden aus 1.00 g Rückstand der Mutterlauge säulenchromatographisch (Kieselgel; Länge 20 cm, Durchmesser 1.5 cm, Eluens: FM III) Reste von **10a** entfernt und 223 mg (24 %) 2-Phenyl-perhydropyrrolo[1,2-*a*]imidazol

(**11a**) als Öl erhalten. Die Identifizierung von **11a** erfolgt mittels GC/MS durch Vergleich mit authentischer Substanz [9] und durch seine Dehydrierung mit Hg(II)-EDTA zu 3-Phenyl-1,4-diazabicyclo[3.3.0]-4-octen [9].

1-Hydroxy-2-phenyl-perhydropyrrolo[1,2-a]imidazol (10a)

Nach AV 3 aus **4a** [1]. Weiße Kristalle. Ausb. 2.50 g (61.5 %). Schmp. 145–148 °C (Et₂O). $R_f = 0.29$ (FM III). – IR (KBr): $\nu = 3100, 2980, 2950, 2870, 2830, 1608, 1497, 1452, 1198, 1100 \text{ cm}^{-1}$. – ¹H NMR (80 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.45\text{--}7.05$ (m, 5 H, Ph), 6.52 (s br, 1 H, NOH), 4.18–3.74 (m, 2 H, 2-H + N-CH-N), 3.63–3.28 (dd, $J_{AB} = 9.9, J_{AX} = 7.2$, 1 H, 3-H_A), 3.12–2.25 (m, 3 H, 3-H_B + 5-H₂), 2.15–1.36 (m, 4 H, 6-7-H₂); Diastereomere. – MS (EI): m/z (%) = 204 (1; M⁺), 83 (100). – C₁₂H₁₆N₂O (204.3): ber. C 70.56, H 7.90, N 13.71; gef. C 70.44, H 7.84, N 13.79.

1-Hydroxy-2-phenyl-perhydroimidazo[1,2-a]pyridin (10b)

Nach AV 3 aus **4b** [1]. Weiße Kristalle. Ausb. 2.20 g (53.7 %). Schmp. 127–129 °C (Et₂O). $R_f = 0.63$ (FM III). – IR (KBr): $\nu = 3100, 2940, 2830, 1605, 1492, 1462, 1408, 1325, 1270, 1203, 1152, 1135 \text{ cm}^{-1}$. – ¹H NMR (80 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.45\text{--}7.10$ (m, 5 H, Ph), 6.78 (s, 1 H, NOH), 4.45–1.05 (m, 12 H); Diastereomere. – MS (EI): m/z (%) = 218 (3; M⁺), 97 (100). – C₁₃H₁₈N₂O (218.3): ber. C 71.53, H 8.31, N 12.83; gef. C 71.59, H 8.40, N 12.80.

1-Hydroxy-2-phenyl-perhydroimidazo[1,2-a]azepin (10c)

Nach AV 3 aus **4c** [1]. Weiße Kristalle. Ausb. 2.46 g (61.1 %). Schmp. 126–127 °C (Et₂O). $R_f = 0.60$ (FM III). – IR (KBr): $\nu = 3080, 2915, 2845, 2800, 1595, 1490, 1450, 1385, 1165, 978, 910 \text{ cm}^{-1}$. – ¹H NMR (80 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.52\text{--}6.90$ (m, 5 H, Ph), 6.05 (s br, 1 H, NOH), 3.99 (dd, $J_1' = 9.6, J_2' = 7.4$, 1 H, 2-H), 3.80–3.50 (m, 1 H, N-CH-N), 3.35–2.15 (m, 4 H, 3-H₂ + 5-H₂), 2.00–1.00 (m, 8 H, 6-9-H₂); Diastereomere. – MS (EI): m/z (%) = 232 (10; M⁺), 111 (100). – C₁₄H₂₀N₂O (232.3): ber. C 72.38, H 8.68, N 12.06; gef. C 72.40, H 8.63, N 11.94.

1-Hydroxy-2-phenyl-perhydroimidazo[2,1-c][1,4]oxazin (10d)

Nach AV 3 aus **4d** [1]. Weiße Kristalle. Ausb. 2.50 g (62.0 %). Schmp. 133–136 °C (Et₂O). $R_f = 0.45$ (FM III). – IR (KBr): $\nu = 3085, 2980, 2940, 2900, 2860, 1602, 1492, 1458, 1285, 1165, 1068 \text{ cm}^{-1}$. – ¹H NMR (80 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.45\text{--}7.10$ (m, 5 H, Ph), 6.65 (s, 1 H, NOH), 4.00–3.07 (m, 7 H, 2-H, 3-H_A, 6-H₂, 8-H₂, 8a-H), 3.07–2.22 (m, 3 H, 3-H_B, 5-H₂); Diastereomere. – MS (EI): m/z (%) = 220 (2; M⁺), 99 (100). – C₁₂H₁₆N₂O₂ (220.3): ber. C 65.43, H 7.32, N 12.72; gef. C 65.55, H 7.52, N 12.75.

Hg(II)-EDTA-Dehydrierung von 10a

Nach AV 2. Hg-Abscheidung: 85.4 % (ber. für 4 Oxid.-Äquiv.). Der alkalisierte Ansatz kann vollständig mit Ether extrahiert werden: Ausb. 1.94 g (94.8 %). Dünnschichtchromatogramm (FM IV): $R_f = 0.53$ (Z)-**3a**, $R_f = 0.38$ (E)-**3a**, $R_f = 0.22$ **4a**. Der Rückstand des Etherextrakts wird säulenchromatographisch (Kieselgel; Länge 40 cm, Durchmesser 2.5 cm; Eluens: FM IV) getrennt. In den ersten Fraktionen werden lediglich Spuren von (Z)-**3a** erhalten, danach kann (E)-**3a** von **4a** separiert werden.

(E)-**3a**: Ausb. 270 mg (12.4 %). Schmp. 115–118 °C. $R_f = 0.22$ (FM III). – IR (KBr): $\nu = 3190, 3055, 2880, 1665, 1495, 1422, 1310, 1268, 1058, 1023, 982 \text{ cm}^{-1}$. – ¹H NMR (80 MHz, [D₆]-DMSO): $\delta = 11.06$ (NOH), 4.24 (=N-CH₂-N). – C₁₂H₁₄N₂O₂ (218.3): ber. C 66.04, H 6.47, N 12.84; gef. C 66.08, H 6.53, N 12.80.

2-Phenyl-5,6,7,7a-tetrahydro-3H-pyrrolo[2,1-a]imidazol-1-oxid (**4a**): Ausb. 240 mg (11.9 %). Schmp. 122–123 °C. Identisch mit Vergleichssubstanz [1].

Oxidation von 10a mit gelbem Quecksilberoxid

0.51 g (2.5 mmol) **10a** werden in 40 ml trockenem Chloroform gelöst und mit 1.65 g gelbem HgO 5 h gerührt, wobei sich die Suspension durch abgeschiedenes Hg dunkel färbt. Anschließend wird vom Niederschlag abzentrifugiert und die Chloroform-Lösung auf 5 ml i. Vak. eingengt, die gemäß Dünnschichtchromatogramm nur Nitron **4a** enthält. Nach Zugabe von Petrolether 40–60 °C kristallisiert **4a** aus und wird aus Ether umkristallisiert. Ausb. 0.37 g (73.3 %). Schmp. 122–123 °C (Aceton). Identisch mit authentischer Substanz [1].

Hg(II)-EDTA-Dehydrierung von 10b

Nach AV 2. Hg-Abscheidung: 54.2 % (ber. für 4 Oxid.-Äquiv.). Etherphase: Ausb. 279 mg (12 %) (E/Z)-**3b**. Chloroformextrakt: Ausb. 870 mg (40.2 %) **8b**.

Hg(II)-EDTA-Dehydrierung von 10c

Nach AV 2. Hg-Abscheidung: 46.7 % (ber. für 4 Oxid.-Äquiv.). Etherphase: Ausb. 200 mg (8.1 %) (E/Z)-**3c**. Chloroformextrakt: Ausb. 810 mg (35.2 %) **8c**.

Oxidation von 10c mit gelbem Quecksilberoxid

0.58 g (2.5 mmol) **10c** werden wie **10a** oxidiert und aufgearbeitet. Die eingeeengte Chloroformlösung enthält gemäß Dünnschichtchromatogramm Nitron **4c** und Amidin-N-oxid **8c**. Nach Zugabe von wenig absol. Ether kristallisierte **8c** aus, das aus absol. Methylenchlorid/absol. Ether umkristallisiert wird. Ausb. 176 mg (30.6 %). Schmp. 125–128 °C; identisch mit authentischer Substanz [1]. Durch Zugabe von

weiteren 200 ml absol. Ether wird restliches **8c** polymer ausgefällt und abgetrennt. Nach dem Einengen i. Vak. kristallisiert **4c** aus und wird aus Ether umkristallisiert. Ausb. 185 mg (32.2 %). Schmp. 128–130 °C (Aceton), (Lit. [1] 128–130 °C).

Hg(II)-EDTA-Dehydrierung von **10d**

Nach AV 2. Hg-Abscheidung: 79.8 % (ber. für 4 Oxid.-Äquiv.) Der alkalisierte Ansatz kann vollständig mit Ether extrahiert werden: Ausb. 2.06 g (93.5 %). Dünnschichtchromatogramm (FM III): $R_f = 0.42$ (**Z-3d**); $R_f = 0.28$ (**E-3d**); $R_f = 0.23$ Imidazol **12d**. Das Imidazol wird durch Einleiten von HCl in die etherische Lösung ausgefällt und abgetrennt: 2-Phenyl-5,6-dihydro-8H-imidazo[2,1-c][1,4]oxazin-Hydrochlorid (**12d**·HCl): Ausb. 106 mg (3.9 %). Schmp. 240–241 °C (EtOH).

(**E/Z-3d**): Ausb. 1.45 (62 %). Schmp. 134–135 °C. – $C_{12}H_{14}N_2O_3$ (234.3): ber. C 61.53, H 6.02, N 11.96; gef. C 61.59, H 6.17, N 11.94.

Oximierung von Phenacyllactam **13c**

3.30 g (15 mmol) 1-(2-Oxo-2-phenylethyl)-2-azepanon (**13c**) [11] werden in 50 ml Methanol gelöst, mit einer wässrigen Lösung von 3.40 g Hydroxylaminhydrochlorid versetzt und 20 h stehen gelassen. Nach Entfernung des Methanols i. Vak. wird das ausgefallene Oxim (**E/Z-3c**) abgesaugt und aus Ethanol umkristallisiert. Ausb. 3.14 g (85.3 %). Schmp. 129–130 °C (EtOH). $R_f = 0.49$ (**Z-3c**), 0.34 (**E-3c**) (FM III). $C_{14}H_{18}N_2O_2$ (246.3): ber. C 68.27, H 7.37, N 11.37; gef. C 68.55, H 7.49, N 11.45.

Trennung von (E/Z)-3c: Durch fraktionierte Kristallisation aus Ethanol kann (**Z-3c**) praktisch rein erhalten werden, während (**E-3c**) in der Mutterlauge angereichert ist. 0.50 g des Rückstandes der Mutterlauge wird säulenchromatographisch (50 g Kieselgel; Länge 30 cm, Durchmesser 2 cm, Eluens: FM IV; Fraktionen 5 ml) getrennt. Nach den Fraktionen mit (**Z-3c**) und 3 Mischfraktionen wird (**E-3c**) eluiert, das sofort vom Lösungsmittel befreit werden muss, um eine Isomerisierung zu verhindern. (**Z-3c**): Ausb. 73 mg (14.6 %). Schmp. 135–136 °C. $R_f = 0.49$ (FM III). – IR (KBr): $\nu = 3160, 2925, 2845, 1605, 1490, 1350, 1305, 1195, 970, 945\text{ cm}^{-1}$. – $^1\text{H NMR}$ (80 MHz, $[D_6]$ -DMSO): $\delta = 11.57$ (=NOH), 4.70 (=N-CH₂-N). (**E-3c**): Ausb. 85 mg (17.0 %). Schmp. 133–134 °C (wahrscheinlich Umlagerung beim Schmelzvorgang). $R_f = 0.34$ (FM III). – IR (KBr): $\nu = 3200, 2940, 2855, 1620, 1490, 1438, 1350, 1270, 1200, 998, 975\text{ cm}^{-1}$. – $^1\text{H NMR}$ (80 MHz, $[D_6]$ -DMSO): $\delta = 11.00$ (=NOH), 4.37 (=N-CH₂-N).

Oximierung von Phenacyllactam **13a**

Gewinnung und Trennung von (**E/Z-3a**) aus **13a** analog **13c**. Ausb. 78 %. (**Z-3a**): Schmp. 172–174 °C. $R_f = 0.37$ (FM III). – $^1\text{H NMR}$ (80 MHz, $[D_6]$ -DMSO): $\delta = 11.63$

(=NOH), 4.51 (=N-CH₂-N). (**E-3a**): Schmp. 115–118 °C. $R_f = 0.22$ (FM III). – $^1\text{H NMR}$ (80 MHz, $[D_6]$ -DMSO): $\delta = 11.06$ (=NOH), 4.24 (=N-CH₂-N).

Photoisomerisierung der Oxim-lactame

0.25 g der reinen Isomere (**Z-3a**, (**E-3a**), (**Z-3c**), (**E-3c**) und (**Z-3d**), (**E-3d**) werden jeweils in 150 ml Methanol gelöst und 16 h bestrahlt (Quecksilbertauchlampe, Original Hanau, 1.4 Ampere/70 Volt, Typ S 81). Nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. wird der Rückstand sofort $^1\text{H NMR}$ -spektroskopisch vermessen.

Darstellung kondensierter Imidazole aus cyclischen Aminnitronen (Allgemeine Vorschrift 4)

Jeweils 1.00 g Nitron von **4a-d** [1] wird in 100 ml absol. Ether gelöst und Chlorwasserstoff eingeleitet, wobei ein hygroskopischer Niederschlag ausfällt, der aus absol. Ethanol umkristallisiert wird.

2-Phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-a]imidazol-Hydrochlorid (**12a**·HCl)

Nach AV 4 aus **4a** bzw. aus **2a** [1]. Ausb. 84.4 % bzw. 76.4 %. Schmp. 239 °C (EtOH). $R_f = 0.25$ (FM V). – IR (KBr): $\nu = 3070, 2960, 2820, 2540, 1770, 1620, 1598, 1550, 1525, 1490, 1450, 1362, 1302, 1212\text{ cm}^{-1}$. – $^1\text{H NMR}$ (80 MHz, $[D_6]$ -DMSO): $\delta = 8.10$ (s, 1 H, 3-H), 8.00–7.77 (m, 2 H, *o*-Ph), 7.67–7.29 (m, 3 H, *m/p*-Ph), 4.23 (t', *J'* ~ 7.3, 2 H, 5-H₂), 3.16 (t', *J'* ~ 7.2, 2 H, 7-H₂), 2.91–2.55 (m, 2 H, 6-H₂); das acide Proton gibt mit D₂O von DMSO ein breites Signal von 5.40–3.20. – $C_{12}H_{12}N_2\cdot\text{HCl}$ (220.7): ber. C 65.31, H 5.94, N 12.69; gef. C 65.04, H 5.99, N 12.78.

Base (12a): Schmp. 107–110 °C (Et₂O). – IR (KBr): $\nu = 3120, 3055, 2910, 1600, 1512, 1495, 1465, 1445, 1430, 1360, 1300, 1190, 1070, 1027, 952, 915\text{ cm}^{-1}$. – $^1\text{H NMR}$ (80 MHz, $[D_6]$ -DMSO): $\delta = 7.77$ –7.55 (m, 2 H, *o*-Ph), 7.51 (s, 1 H, 3-H), 7.42–6.95 (m, 3 H, *m/p*-Ph), 4.05–3.80 (t', *J'* ~ 6.8, 2 H, 5-H₂), 2.88–2.25 (m, 4 H, 7-6-H₂), teilweise von DMSO überlagert. – $C_{12}H_{12}N_2$ (184.2): ber. C 78.23, H 6.57, N 15.21; gef. C 78.20, H 6.78, N 15.04.

2-Phenyl-5,6,7,8-tetrahydro-imidazo[1,2-a]pyridin-Hydrochlorid (**12b**·HCl)

Nach AV 4 aus **4b**. Ausb. 0.79 g (72.5 %). Schmp. 265–268 °C (EtOH). $R_f = 0.32$ (FM V). Aus dem Salz wird die Base **12b** freigesetzt, die mit authentischer Substanz [22] identisch ist.

2-Phenyl-6,7,8,9-tetrahydro-5H-imidazo[1,2-a]azepin-Hydrochlorid (**12c**·HCl)

Nach AV 4 aus **4c**. Ausb. 0.87 g (79.9 %). Schmp. 210–212 °C (EtOH). $R_f = 0.40$ (FM V). –

$C_{14}H_{16}N_2 \cdot HCl \cdot 0.25H_2O$ (235.3): ber. C 66.40, H 6.96, N 11.06; gef. C 66.24, H 6.85, N 11.09.

Perchlorat (**12c**·HClO₄): Schmp. 176–178 °C. – $C_{14}H_{16}N_2 \cdot HClO_4$ (312.8): ber. C 53.77, H 5.48, N 8.96; gef. C 53.80, H 5.54, N 8.99. Aus dem Salz wird die Base **12c** freigesetzt, die mit authentischer Substanz [22] identisch ist.

2-Phenyl-5,6-dihydro-8H-imidazo[2,1-c][1,4]oxazin-Hydrochlorid (**12d**·HCl)

Nach AV 4 aus **4d** bzw. aus **2d** [1]. Ausb. 42.2 % bzw. 40.5 %. Schmp. 240–241 °C (EtOH). $R_f = 0.20$ (FM V). – IR (KBr): $\nu = 3480, 3420, 3380, 3090, 1630, 1600, 1535, 1490, 1450, 1225, 1205, 1175, 1112, 1105, 975, 950 \text{ cm}^{-1}$.

Perchlorat (**12d**·HClO₄): Schmp. 118–120 °C (EtOH/Et₂O). – ¹H NMR (80 MHz, [D₆]-DMSO): $\delta = 8.15$ (s, 1 H, 3-H), 7.81–7.25 (m, 5 H, Ph), 5.07 (s, 2 H, 8-H₂), 4.40–3.93 (m, 4 H, 5-6-H₂); acides Proton ist nicht auszumachen. – $C_{12}H_{12}N_2O \cdot HClO_4$ (300.7): ber. C 47.93, H 4.36, N 9.32; gef. C 47.74, H 4.50, N 9.24.

Base (**12d**): Schmp. 118–120 °C (Et₂O). – IR (KBr): $\nu = 3130, 2980, 2865, 2845, 1605, 1555, 1520, 1490, 1468, 1382, 1340, 1192, 1110, 1100, 1075, 980, 945, 865 \text{ cm}^{-1}$. – $C_{12}H_{12}N_2O$ (200.2): ber. C 71.98, H 6.04, N 13.99; gef. C 71.96, H 6.23, N 13.92.

Dank

Wir danken dem Fonds der Chemischen Industrie für die Förderung dieser Arbeit.

- [1] H. Möhrle, R. Engelsing, Chem. Ber. **106**, 1172 (1973).
 [2] R. F. Borch, M. D. Bernstein, H. D. Durst, J. Am. Chem. Soc. **93**, 2897 (1971).
 [3] C. F. Lane, J. Org. Chem. **39**, 1437 (1974).
 [4] C. F. Lane, Aldrichimica Acta **8**, 20 (1975).
 [5] R. T. Coutts, G. Mukherjee, Org. Mass Spectrom. **3**, 63 (1970).
 [6] G. A. Snow, J. Chem. Soc. 2588 (1954).
 [7] M. A. T. Rogers, J. Chem. Soc. 769 (1955).
 [8] A. W. Nineham, Chem. Rev. **55**, 355 (1955).
 [9] H. Möhrle, C. Kamper, Pharmazie **39**, 673 (1984).
 [10] R. Engelsing, Dissertation, Universität Tübingen (1970).
 [11] H. Möhrle, R. Engelsing, Arch. Pharm. (Weinheim) **306**, 325 (1973).
 [12] G. Ciamician, P. Silber, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **36**, 4266 (1903).
 [13] R. Stoermer, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **44**, 667 (1911).
 [14] H. Möhrle, Arch. Pharm. (Weinheim) **299**, 113 (1966).
 [15] F. Bohlmann, C. Arndt, Chem. Ber. **91**, 2167 (1958).
 [16] J. Thesing, W. Sirrenberg, Chem. Ber. **92**, 1748 (1959).
 [17] T. S. Sulkowski, S. J. Childress, J. Org. Chem. **28**, 2150 (1963).
 [18] P. Müller, Dissertation, Universität Düsseldorf (1979).
 [19] H. P. Fischer, C. A. Grob, Helv. Chim. Acta **45**, 2530 (1962).
 [20] J. Knabe, Arch. Pharm. (Weinheim) **297**, 312 (1964).
 [21] O. Exner, Collect. Czech. Commun. **20**, 202 (1955).
 [22] H. Möhrle, B. Schmidt, Arch. Pharm. (Weinheim) **316**, 47 (1983).