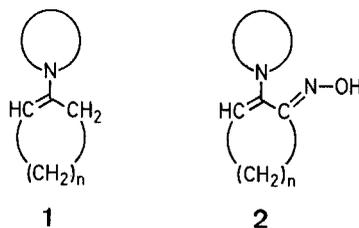


Oximino-enamine; 1. Synthese und Eigenschaften des 1-Morpholino-6-oximinocyclohexens

Rolf Hartmuth FISCHER, Hans Martin WEITZ

Ammoniaklaboratorium der BASF Aktiengesellschaft, D-67 Ludwigshafen

Enamine des Typs **1** ($n=2, 3$), die sich von Cyclopentanon bzw. Cyclohexanon und cyclischen Aminen wie Morpholin, Piperidin oder Pyrrolidin ableiten, lassen sich für zahlreiche Synthesen verwenden¹. Umsetzungen mit entsprechenden Oximinoenaminen (**2**), die bei der Nitrosierung von **1** mit Alkylnitriten^{2,3} oder Nitrosylchlorid⁴ entstehen, wurden dagegen bisher wenig untersucht. Es ist bekannt, daß diese Verbindungen **2** mit Hydroxylamin zu 1,2-Dioximinocycloalkanen^{2,3}, mit Nitrosylchlorid zu Dioximinocycloalkanen reagieren⁵.

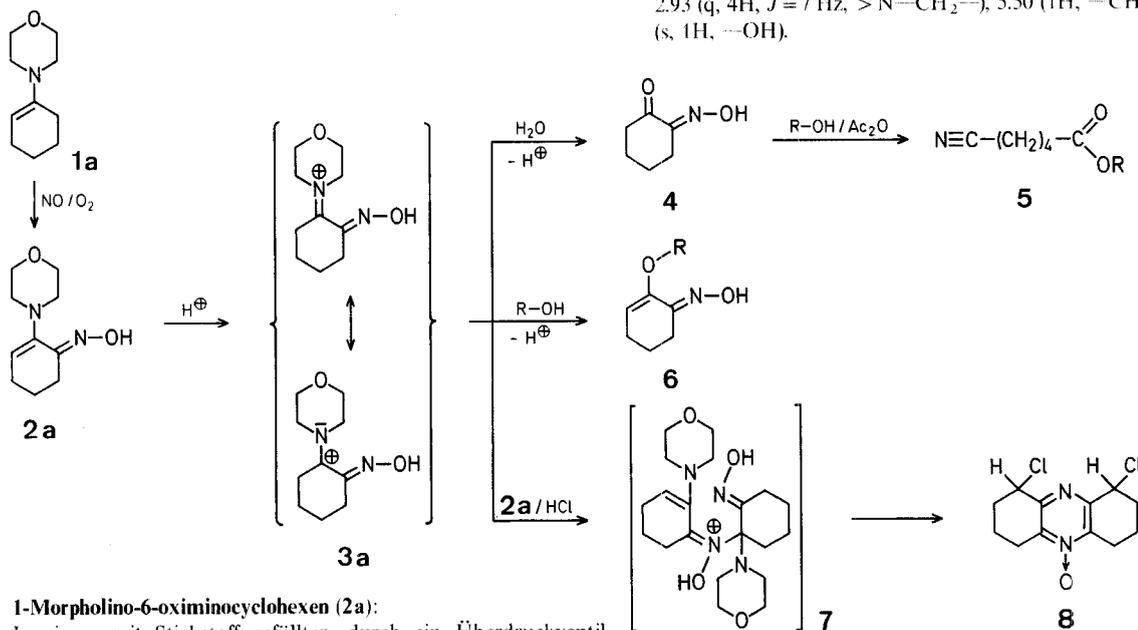


Wir fanden, daß Oximinoenamine **2** auch durch Umsetzung von **1** mit Stickstoffmonoxid und Sauerstoff herstellbar sind. Aus 1-Morpholinocyclohexen⁶ (**1a**) erhielten wir bei Einsatz von 1 mol Stickstoffmonoxid und 0,25 mol Sauerstoff pro mol **1a** 1-Morpholino-6-oximinocyclohexen (**2a**) in 46%iger Ausbeute (bezogen auf eingesetztes **1a**). Das NO/O₂-Verhältnis entspricht hierbei der Zusammensetzung von Distickstofftrioxid. Aus überschüssigem **1a** entstanden in Folgereaktionen Cyclohexanon und *N*-Nitrosomorpholin. In gleicher Weise wie **2a** ließen sich z. B. 1-Piperidino- (**2b**) und 1-Diäthylamino-6-oximinocyclohexen (**2c**) aus den entsprechenden Enaminen **1b** und **1c** herstellen (Ausbeute 33 bzw. 40%, bezogen auf eingesetztes **1b** und **1c**).

Die Abspaltung des Morpholin-Restes in **2a** mit Wasser in Gegenwart von Säuren (z. B. Schwefelsäure oder Kohlensäure) erwies sich als vorteilhafter Zugang zu 2-Oximinocyclohexanon (**4**; Rohausbeute 98%), das bisher vor allem aus 2-Äthoxycarbonylcyclohexanon gewonnen wurde⁷. Wegen der leichten Bildung von 2,6-Dioximinocyclohexanon ist **4** durch Nitrosierung von Cyclohexanon nur schwierig in reiner Form herstellbar^{8,9}. Verbindung **4** läßt sich mit Acetanhydrid oder Keten und Alkoholen durch Beckmann-Fragmentierung¹⁰ in 6-Nitrilhexansäure-ester (**5**; 60–86%) umwandeln (Tabelle 1). Die einstufige Reaktion von **2a** zu **5a** ohne Isolierung von **4** ergab nur niedrige Ausbeuten (37%) an **5a**.

Aus **2a**, Alkoholen und der doppelten molaren Menge Chlorwasserstoff wurden durch Austausch des Morpholin-Restes gegen Alkoxy-Gruppen 1-Alkoxy-6-oximinocyclohexene (**6**)¹⁶ in 51–81%iger Ausbeute erhalten. In Chloroform oder Tetrachloromethan entstand dagegen mit gleichen Mengen Chlorwasserstoff ein Gemisch aus *cis*- (**8a**) und *trans*-1,9-Dichloro-1,2,3,4,6,7,8,9-octahydrophenazin-5-oxid (**8b**). Die Struktur der Isomeren **8a** und **8b**, die sich säulen-chromatographisch an Kieselgel trennen ließen, wurde durch Röntgen-Strukturanalysen¹¹ gesichert. Den ersten Teilschritt zur Bildung von **8** dürfte der nucleophile Angriff eines Oxim-N-Atoms von **2a** oder **3a** am C-1 von **3a** darstellen. Wie das

so gebildete Zwischenprodukt, das vermutlich die Struktur **7** besitzt, in **8** übergeht, bedarf weiterer Klärung.



1-Morpholino-6-oximinocyclohexen (**2a**):

In einem mit Stickstoff gefüllten, durch ein Überdruckventil verschlossenen Dreihalskolben mit zwei getrennten Gas-Einleitungsrohren wird frisch destilliertes 1-Morpholinocyclohexen (**1a**; 167 g, 1.0 mol), gelöst in Hexan (600 ml), vorgelegt. Innerhalb von 3 h werden Stickstoffmonoxid (24.5 l, 1093 mmol) und Sauerstoff (5.5 l, 245 mmol) gleichzeitig bei 20° in den Gasraum über der Lösung geleitet. Man rührt 1 h bei Raumtemperatur, gibt Wasser zu (600 ml), rührt die entstandene Suspension noch 30 min und saugt den Niederschlag ab; Ausbeute: 89.5 g (46%, bezogen auf eingesetztes **1a**); F: 176–177° (Äthanol) (Lit.⁴, F: 177°).

C₁₀H₁₆N₂O₂ ber. C 61.20 H 8.22 N 14.27
(196.2) gef. 61.0 8.2 14.2

Aus der Hexan-Lösung werden durch fraktionierende Destillation *N*-Nitrosomorpholin (20 g, F: 29–30°, Lit.¹², F: 29°) und Cyclohexanon (22.5 g) gewonnen.

In gleicher Weise werden die Verbindungen **2b** und **2c** hergestellt.

1-Piperidino-6-oximinocyclohexen (2b): Ausbeute: 33% (bezogen auf eingesetztes **1b**); F: 170–171° (aus Äthanol) (Lit.², F: 172°).

C₁₁H₁₈N₂O ber. C 68.01 H 9.34 N 14.41
(194.2) gef. 68.4 9.6 14.3

1-Diäthylamino-6-oximinocyclohexen (2c): Ausbeute: 40% (bezogen auf eingesetztes **1c**); F: 85° (aus Äthanol).

C₁₀H₁₈N₂O ber. C 65.90 H 9.95 N 15.36
(182.2) gef. 65.7 10.1 15.2

¹H-N.M.R. (CDCl₃): δ = 0.94 (t, 6H, J = 7 Hz, —CH₃), 1.72 (m, 2H, —CH₂—), 2.20 (m, 2H, —CH₂—), 2.61 (m, 2H, —CH₂—), 2.93 (q, 4H, J = 7 Hz, >N—CH₂—), 5.50 (1H, —CH=), 9.1 ppm (s, 1H, —OH).

2-Oximinocyclohexanon (**4**)^{7,13}:

1-Morpholino-6-oximinocyclohexen (**2a**; 98 g, 500 mmol) wird mit 2*N* Schwefelsäure (250 ml) über Nacht gerührt. Das erhaltene Gemisch wird erschöpfend mit Äther extrahiert, der Extrakt mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft; Ausbeute: 62.2 g (98%) rohes **4** als zähes, gelbliches Öl.

C₆H₉NO₂ ber. C 56.68 H 7.13 N 11.01
(127.1) gef. 56.1 7.2 10.7

1,2-Dioximinocyclohexan:

Verbindung **4** (45 g, 354 mmol) wird in der üblichen Weise mit Hydroxylamin-hydrochlorid und Natrium-methanolat umgesetzt⁷; Ausbeute: 44.8 g (89%); F: 188–189° (aus Wasser) (Lit.⁷, F: 189–190°, Zers.).

6-Nitrilohexansäure-ester-(**5a–e**) aus **4**; allgemeine Herstellungsverfahren:

Die aus **2a** erhaltene, ungereinigte Verbindung **4** (42 g, 330 mmol) wird in dem jeweiligen Alkohol (1.5–3.0 mol) gelöst und bei Raumtemperatur mit Acetanhydrid (36 g, 352 mmol) versetzt. Das Reaktionsgemisch wird zunächst 30 min ohne Erwärmen gerührt, dann 10–15 h zum Rückfluß erhitzt. Lösungsmittel und flüchtige Anteile werden bei 60°/12 torr am Rotationsverdampfer abgezogen, der Rückstand wird fraktionierend destilliert.

Die Struktur der auf diese Weise hergestellten Ester **5** wurde durch Elementaranalysen, I.R.- und ¹H-N.M.R.-Spektren bewiesen.

Tabelle 1. 6-Nitrilohexansäure-ester (**5**) aus 2-Oximinocyclohexanon (**4**), Acetanhydrid und Alkoholen

5	R	Ausbeute [%]	Kp/torr	n _D ²⁰	Summenformel ^a
a	CH ₃	85	124°/10 ^b	1.4319 ^b	C ₇ H ₁₁ NO ₂ (141.2)
b	C ₂ H ₅	86	128°/10 ^c	1.4332 ^c	C ₈ H ₁₃ NO ₂ (155.2)
c	<i>i</i> -C ₃ H ₇	68	140°/15 ^d	1.4294	C ₉ H ₁₅ NO ₂ (169.2)
d	<i>i</i> -C ₄ H ₉	60	145°/10	1.4342	C ₁₀ H ₁₇ NO ₂ (183.2)
e	—CH ₂ —CH(C ₂ H ₅)—(CH ₂) ₃ —CH ₃	60	144°/1.4	1.4481	C ₁₄ H ₂₅ NO ₂ (239.3)

^a Die gefundenen Analysenwerte (C, H, N) stimmten mit den berechneten Werten zufriedenstellend überein.

^b Lit.¹⁴, Kp: 118–120°/9 torr; n_D²⁰: 1.4295.

^c Lit.¹⁴, Kp: 119–120°/5 torr; n_D²⁰: 1.4330.

^d Lit.¹⁵, Kp: 92°/1.3 torr.

Tabelle 2. 1-Alkoxy-6-oximinocyclohexene (**6**) aus 1-Morpholino-6-oximinocyclohexen (**2a**), Chlorwasserstoff aus Alkoholen

6	R	Ausbeute [%]	F ^a (umkristallisiert aus)	¹ H-N.M.R. (CDCl ₃) δ [ppm]	M.S. m/e	Summenformel ^b
a	CH ₃	79	146 ^{oc} (Äthylacetat)	1.74 (2H, —CH ₂ —), 2.30 (2H, —CH ₂ —), 2.75 (2H, —CH ₂ —), 3.72 (s, 3H, —OCH ₃), 5.45 (1H, —CH=), 9.8 (s, 1H, —OH)	124 (100%), 55 (99%), 41 (75%), 141 (75%, M [⊕]), 67 (75%)	C ₇ H ₁₁ NO ₂ (141.2)
b	C ₂ H ₅	81	159 ^o (Äthylacetat)	1.31 (t, 3H, J=7 Hz, —CH ₃), 1.67 (2H, —CH ₂ —), 2.21 (2H, —CH ₂ —), 2.65 (3H, —CH ₂ —), 3.76 (q, 2H, J=7 Hz, —O—CH ₂ —), 5.21 (1H, —CH=), 10.0 (s, 1H, —OH)	55 (100%), 138 (79%), 41 (48%), 54 (43%), 82 (37%), M [⊕] : 155 (30%)	C ₈ H ₁₃ NO ₂ (155.2)
c	—CH ₂ —CH ₂ Cl	51	108 ^o	1.68 (2H, —CH ₂ —), 2.21 (2H, —CH ₂ —), 2.65 (2H, —CH ₂ —), 3.85 (m, 4H, —O—CH ₂ —CH ₂ —), 5.28 (1H, —CH=), 7.65 (s, 1H, —OH)	55 (100%), 154 (97%), 41 (50%), 63 (32%), 54 (29%), M [⊕] : 189 (13%)	C ₈ H ₁₂ ClNO ₂ (189.6)

^a Die angegebenen Schmelzpunkte sind unkorrigiert.

^b Die gefundenen Analysenwerte (C, H, N, Cl) stimmen mit den berechneten Werten zufriedenstellend überein.

^c Lit.¹⁶, F: 150–151°.

6-Nitrilhexansäure-methylester (**5a**) aus **2a**:

1-Morpholino-6-oximinocyclohexen (**2a**; 196 g, 1.0 mol) in Methanol (600 ml) wird 30 min mit 73%iger Schwefelsäure (67 g, 500 mmol) gerührt, dann 2 h zum Rückfluß erhitzt. Zu dem siedenden Gemisch läßt man Acetanhydrid (112.3 g, 1.1 mol) tropfen und hält 20 h bei dieser Temperatur. Anschließend wird das Lösungsmittel abgezogen (40°/12 torr), der Rückstand mit Wasser (300 ml) versetzt und ausgeäthert. Die Extrakte werden vereinigt, eingedampft und der Rückstand fraktionierend destilliert; Ausbeute: 53 g (37%).

1-Äthoxy-6-oximinocyclohexen (**6b**):

In eine Lösung von 1-Morpholino-6-oximinocyclohexen (**2a**; 98 g, 500 mmol) in Äthanol (500 ml) wird bei 20° Chlorwasserstoff (36.5 g, 1.0 mol) eingeleitet. Das Reaktionsgemisch wird 12 h bei 20° gerührt, dann filtriert, mit Wasser (500 ml) versetzt und mit 2N Kalilauge neutralisiert. Beim Abkühlen fällt **6b** aus; Ausbeute: 63 g (81%); F: 159° (aus Äthylacetat).

Bei gleicher Arbeitsweise in Methanol bzw. 2-Chloroäthanol (Äthylenchlorhydrin) werden 1-Methoxy- (**6a**) bzw. 1-(2-Chloroäthoxy)-6-oximinocyclohexen (**6c**) erhalten (Tabelle 2).

cis- und trans-1,9-Dichloro-1,2,3,4,6,7,8,9-octahydrophenazin-5-oxid (**8**):

In eine Lösung von 1-Morpholino-6-oximinocyclohexen (**2a**; 60 g, 306 mmol) in Chloroform (400 ml) wird bei 20° während 1 h Chlorwasserstoff (22.4 g, 614 mmol) eingeleitet. Man rührt 24 h bei Raumtemperatur, filtriert, versetzt das Filtrat mit Wasser (500 ml) und neutralisiert mit Natronlauge. Nach der Phasentrennung wird die wäßrige Phase mit Äther extrahiert; die Äther-Extrakte werden mit der Chloroform-Phase vereinigt. Nach dem Trocknen und Eindampfen erhält man ein kristallines Produkt (32.2 g). Aus 473 mg werden säulen-chromatographisch (Kieselgel; 0.05–0.2 mm) mit Chloroform und Chloroform/Methanol (95/5) zwei Verbindungen eluiert:

cis-1,9-Dichloro-1,2,3,4,6,7,8,9-octahydrophenazin-5-oxid (**8a**); Ausbeute: 252 mg (41%); F: 170° (Zers., aus Äthanol).

C₁₂H₁₄Cl₂N₂O ber. C 52.76 H 5.16 N 10.25 Cl 25.96
(273.1) gef. 52.6 5.3 10.4 25.7

M.S.: m/e = 272 (M⁺, 31%), 237 (100%, M⁺ — Cl), 219 (48%), 183 (43%), 185 (41%), 239 (33%).

U.V. (CH₃OH): λ_{max} = 314 (ε = 3430), 302.5 (4060), 274 (9740), 234.5 nm (22350).

¹H-N.M.R. (CDCl₃): δ = 1.7–3.4 (m, 12H, —CH₂—), 5.23 ppm (2H, —CHCl—).

trans-1,9-Dichloro-1,2,3,4,6,7,8,9-octahydrophenazin-5-oxid (**8b**); Ausbeute: 87 mg (14%), F: 166° (Zers.) (Äthanol).

C₁₂H₁₄Cl₂N₂O ber. C 52.76 H 5.16 N 10.25 Cl 25.96
(273.1) gef. 52.8 5.2 10.2 25.8

M.S.: m/e = 272 (M⁺, 25%), 237 (100%, M⁺ — Cl), 219 (50%), 183 (50%), 77 (25%).

U.V. (CH₃OH): λ_{max} = 314 (ε = 2970), 302.5 (3480), 274 (8740), 234.5 nm (19800).

¹H-N.M.R. (CDCl₃): δ = 1.7–3.6 (m, 12H, —CH₂—), 5.27 ppm (2H, >CHCl).

Den Herren Dr. H. Seidl, Dr. H. Böck und Dr. E. Hädicke, BASF, möchten wir für Aufnahme und Diskussion der M.S., U.V.- und N.M.R.-Spektren und der Röntgen-Strukturanalysen herzlich danken.

Diese Arbeit ist Herrn Prof. Dr. Eugen Müller zum 70. Geburtstag gewidmet.

Eingang: 14. Juli 1975

¹ S. Hünig, H. Hoch, *Fortschr. Chem. Forsch.* **14**, 260 (1970).
J. A. West, *J. Chem. Educ.* **1963**, 198.

K. Bláha, O. Červinka, *Advan. Heterocyclic Chem.* **6**, 186 (1966).
M. E. Kuehne, *Synthesis* **1970**, 510.

² G. Drefahl, G. Heublein, G. Tetzlaff, *J. Prakt. Chem.* **311**, 162 (1969).

³ R. Sudo, M. Takahashi, *Jap. Patent* 7009531 (1970), Kobayashi Perfumery Co.; *C.A.* **73**, 14296 (1970).

⁴ H. Metzger, *Tetrahedron Lett.* **1964**, 203.

⁵ S. Taira, S. Imamura, K. Yomoto, K. Tadada, *Jap. Patent* 7213653 (1972), Toray Industries, Inc.; *C.A.* **77**, 61363 (1972).

⁶ S. Hünig, E. Lücke, W. Brenninger, *Org. Synth., Coll. Vol.* **V**, 808 (1973).

⁷ T. A. Geissman, M. J. Schlatter, *J. Org. Chem.* **11**, 771 (1946).

⁸ D. C. Batesky, N. S. Moon, *J. Org. Chem.* **24**, 1694 (1959).

⁹ M. Kataoka, M. Ohno, *Bull. Chem. Soc. Japan* **46**, 3474 (1973).

¹⁰ A. F. Ferris, *J. Org. Chem.* **25**, 12 (1960).

H. P. Fischer, C. A. Grob, E. Renk, *Helv. Chim. Acta* **45**, 2539 (1962).

¹¹ E. Hädicke, BASF, Ludwigshafen, unveröffentlicht.

¹² L. Knorr, *Justus Liebig's Ann. Chem.* **301**, 6 (1898).

- ¹³ C. Bischoff, R. Ohme, *J. Prakt. Chem.* **315**, 505 (1973).
- ¹⁴ S. G. Agbalyan, L. A. Nersesyan, *Izv. Akad. Nauk Arm. SSR, Khim. Nauki* **17**, 107 (1964); *C.A.* **61**, 3015 (1964).
- ¹⁵ F. K. Duxbury, O. B. Edgar, *D.A.S.* 1045445 (1959) \equiv *Brit. Patent* 805651 (1958), ICI; *C.A.* **53**, 7995 (1959).
- ¹⁶ 1-Alkoxy-6-oximinocyclohexene (**6**) lassen sich, wie kürzlich beschrieben, auch aus Cyclohexanon, Nitrosylchlorid und Alkoholen in Gegenwart von Säuren in flüssigem Schwefeldioxid herstellen: M. M. Rogić, J. Vitrone, M. D. Swerdloff, *J. Amer. Chem. Soc.* **97**, 3848 (1975).