

Activités biologiques exprimées en unités internationales par mg: utérus isolé du Rat, 15,6 ($\pm 1,2$); baisse de la pression sanguine du Coq, 15,5 ($\pm 0,8$); pression interne de la glande mammaire du Lapin, 12,6 ($\pm 0,6$); pression sanguine du Rat, 0,27 ($\pm 0,03$). Activité CRF en unités CRF par mg¹⁰): 16.

SUMMARY

(His-Ser-Cys)¹-lysine-vasopressin, (Ser-His-Cys)¹-lysine-vasopressin, (His-Ser-Cys)¹-oxytocin and (Ser-His-Cys)¹-oxytocin have been synthesized by condensing dipeptide azides with nonapeptides. The first peptide was also prepared by reacting a pentapeptide azide with an hexapeptide. It exhibits a noteworthy ACTH-releasing activity *in vivo* and a better specificity than lysine-vasopressin.

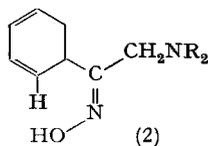
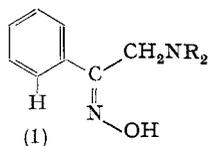
Laboratoires de chimie pharmaceutique, SANDOZ SA., Bâle

286. Herstellung und Konfigurationsbestimmung von *syn* und *anti* α -Aminoketoxim-Derivaten

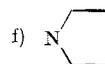
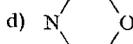
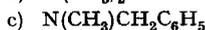
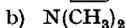
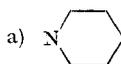
von H. P. Fischer und C. A. Grob

(5. X. 62)

Für eine Untersuchung der Fragmentierung von α -Aminoketoxim-Derivaten¹⁾ wurde eine Anzahl von α -Aminoacetophenoximen bekannter Konfiguration der *syn*- und *anti*-Reihe^{2) 3)} (1) bzw. (2) benötigt.



NR₂ =



Die Durchsicht der Literatur ergab, dass in der Regel nur eine der beiden geometrisch isomeren Formen durch Umsetzung von α -Aminoketonen mit Hydroxylamin erhältlich ist. Im Falle von α -Piperidino-acetophenon entstehen jedoch zwei durch Kristallisation trennbare Isomere (1a) und (2a), deren Konfiguration aber nicht bestimmt wurde⁴⁾. In der vorliegenden Arbeit werden Methoden zur Kon-

¹⁾ Vgl. nachfolgende Mitteilung, Helv. 45, 2539 (1962).

²⁾ Der üblichen Konvention³⁾ folgend, wird dasjenige Isomere als die *syn*- bzw. *anti*-Form bezeichnet, in welchem die Hydroxylgruppe *cis*- bzw. *trans*-ständig zum jeweils erstgenannten Substituenten angeordnet ist. Verbindung (1) ist somit ein *syn*- α -Amino-acetophenon-oxim bzw. *syn*-Aminomethyl-phenyl-ketoxim.

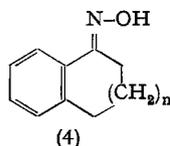
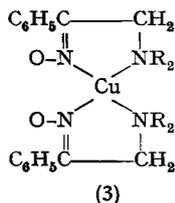
³⁾ Vgl. L. G. DONARUMA & W. Z. HELDT, Org. Reactions 11, 1 (1960).

⁴⁾ N. H. CROMWELL & H. HOEKSEMA, J. Amer. chem. Soc. 66, 870 (1944).

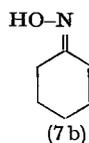
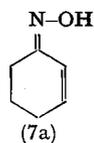
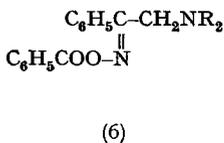
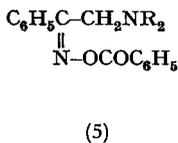
figurationsbestimmung und zur stereospezifischen Synthese von α -Aminoketoximen, speziell von α -Aminoacetophenonoximen beschrieben⁵⁾.

Zur Bestimmung der Konfiguration von α -Aminoketoximen kann deren Fähigkeit zur Bildung intensiv gefärbter Komplexe mit gewissen Metall-Ionen herangezogen werden. Im Falle der 2-Benzoylpyridin⁶⁾ und Benzoin-oxime⁷⁾ ist nachgewiesen worden, dass nur eine der geometrisch isomeren Formen mit Schwermetall-Ionen gefärbte Komplexverbindung liefert. Wie PFEIFFER⁸⁾ zeigte, ist es diejenige Form, in welcher die Hydroxylgruppe und der zweite, komplexbildende Ligand *trans*-ständig angeordnet sind.

Neuerdings sind Kupfer- und Nickel-Komplexe von α -Aminoketoximen durch MURMANN⁹⁾ untersucht und in analoger Weise formuliert worden. Im Falle der oben erwähnten α -Piperidinacetophenon-oxime ergab nur die bei 135° schmelzende Form mit wässriger Kupfersulfat-Lösung sofort eine intensiv grün gefärbte Komplexverbindung, für welche in Analogie zu den Befunden von MURMANN⁹⁾ die pH-abhängige Struktur (3) in Frage kommt. Dem betreffenden Oxim kommt daher die *anti*-Konfiguration (2a) zu. Beim isomeren Oxim vom Smp. 118° ruft Zugabe von Kupfersulfat-Lösung keine Farbveränderung hervor, so dass ihm die *syn*-Konfiguration (1a) zukommt. Die Probe ist in gewissen Fällen nicht eindeutig, weil durch geringe Mengen der *anti*-Form verunreinigte *syn*- α -Aminoketoxime bereits eine deutliche Farbreaktion zeigen. Eine zusätzliche Kontrolle ist daher unerlässlich, wozu sich die nachfolgend beschriebenen UV.- und IR.-spektroskopischen Methoden eignen.



Wie HUISGEN¹⁰⁾ anhand der UV.-Spektren homologer Benzocyclohexenon-oxime (4) nachgewiesen hat, äussert sich jede Ablenkung der Oximgruppe aus der Ebene des Benzolringes in einer hypsochromen Verschiebung des Absorptionsmaximums und in einer Abnahme der Extinktion. Molekelmodelle zeigen, dass Koplanarität des konjugierten Systems, und damit grösste Mesomerie, bei der *syn*-Form (1) möglich



$\text{NR}_2 = a - i$ (vgl. S. 2528)

⁵⁾ Vgl. Dissertation H. P. FISCHER, Basel 1960.

⁶⁾ L. TSCHUGAEFF, Ber. deutsch. chem. Ges. 39, 3382 (1906).

⁷⁾ F. FEIGL, Ber. deutsch. chem. Ges. 56, 2083 (1923).

⁸⁾ P. PFEIFFER & J. RICHARZ, Ber. deutsch. chem. Ges. 67, 104 (1928).

⁹⁾ R. K. MURMANN, J. Amer. chem. Soc. 79, 521 (1957); 80, 4174 (1958).

¹⁰⁾ R. HUISGEN, W. RAPP, I. UGI, H. WALZ & E. MERGENTHALER, Liebigs Ann. Chem. 586, 18 (1954).

ist, nicht aber bei der *anti*-Form (2), in welcher sich Hydroxylgruppe und *o*-ständiges Wasserstoffatom gegenseitig behindern.

Tatsächlich absorbiert das auf Grund der Komplexbildung als *anti*-Form zu bezeichnende α -Piperidinacetophenon-oxim bei 232 $m\mu$ ($\log \epsilon = 3,92$), während die *syn*-Form, wie *syn*-Acetophenon-oxim¹⁰⁾, bei 245 $m\mu$ ($\log \epsilon = 4,03$) maximal absorbiert (Tab. 1). Dass die Verschiebung wirklich durch sterische Mesomerie-Behinderung verursacht wird, geht aus den identischen UV.-Spektren der isomeren, sterisch praktisch gleichwertigen Cyclohexen-2-on-oximen (7a) und (7b)¹¹⁾ hervor. Beim *Benzoat* der *anti*-Form (6a) ist die hypsochrome Verschiebung gegenüber der *syn*-Form (5a) noch ausgeprägter. So absorbiert die erste Verbindung in 0,1N Salzsäure bei 237 $m\mu$, die zweite bei 260 $m\mu$ (Tab. 2). Die Methode versagt, wenn weitere, zwischen 220 und 270 $m\mu$ absorbierende Chromophore anwesend sind, wie im Falle

Tabelle 1. UV.-Spektren von α -Amino-acetophenon-oximen in Äthanol

| | R | Nr. | λ_{max} $m\mu$ | $\log \epsilon$ |
|--|--|------|------------------------|-----------------|
| $\begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5\text{C}-\text{R} \\ \parallel \\ \text{N}-\text{OH} \\ (\text{syn}) \end{array}$ | CH ₃ | | 245 | 4,02 |
| | CH ₂ NC ₅ H ₁₀ | (1a) | 245 | 4,03 |
| | CH ₂ N(CH ₃) ₂ | (1b) | 245 | 4,00 |
| | CH ₂ NC ₄ H ₈ O | (1d) | 245 | 4,02 |
| | CH ₂ NH ₂ | (1g) | 245 | 4,05 |
| $\begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5\text{C}-\text{R} \\ \parallel \\ \text{HO}-\text{N} \\ (\text{anti}) \end{array}$ | CH ₂ Br | (9) | 251 | 3,99 |
| | CH ₂ NC ₅ H ₁₀ | (2a) | 232 | 3,82 |
| | CH ₂ N(CH ₃) ₂ | (2b) | 237 | 3,93 |
| | CH ₂ NC ₄ H ₈ O | (2d) | 235 | 3,90 |
| | CH ₂ N(CH ₃)C ₆ H ₅ | (2e) | 250 | 4,28 |
| | CH(CH ₃) ₂ | | 224 | 3,70 |
| | C(CH ₃) ₃ | | 200 | |

Tabelle 2. UV.-Spektren von α -Amino-acetophenon-oxim-benzoaten

| | R | Nr. | λ_{max} $m\mu$ | $\log \epsilon$ |
|---|--|------|------------------------|-----------------|
| $\begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5\text{C}-\text{R} \\ \parallel \\ \text{N}-\text{OCOC}_6\text{H}_5 \\ (\text{syn}) \end{array}$ | CH ₂ NC ₅ H ₁₀ | (5a) | 250 ^{a)} | 4,34 |
| | CH ₂ NC ₅ H ₁₀ | (5a) | 260 ^{b)} | 4,28 |
| | CH ₂ N(CH ₃)CH ₂ C ₆ H ₅ | (5c) | 260 ^{b)} | 4,28 |
| | CH ₂ NC ₄ H ₈ O | (5d) | 260 ^{b)} | 4,26 |
| | CH ₃ | | 251 ^{a)} | 4,28 |
| | CH ₂ Br | | 264 ^{a)} | 4,25 |
| $\begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5\text{C}-\text{R} \\ \parallel \\ \text{C}_6\text{H}_5\text{COO}-\text{N} \\ (\text{anti}) \end{array}$ | CH ₂ NC ₅ H ₁₀ | (6a) | 237 ^{b)} | 4,28 |
| | CH ₂ N(CH ₃) ₂ | (6b) | 237 ^{b)} | 4,26 |
| | CH ₂ N(CH ₃)CH ₂ C ₆ H ₅ | (6c) | 235 ^{b)} | 4,28 |
| | CH ₂ NC ₄ H ₈ O | (6d) | 237 ^{b)} | 4,20 |
| | N(CH ₃)C ₆ H ₅ | (6e) | 260 ^{b)} | 4,28 |
| | N(CH ₃)C ₆ H ₅ | (6e) | 247 ^{a)} | 4,48 |

^{a)} in Äthanol. ^{b)} in 0,1N Salzsäure

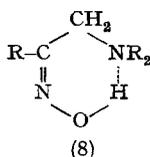
¹¹⁾ R. S. MONTGOMERY & G. DOUGHERTY, J. org. Chemistry 17, 823 (1952).

des α -Methylanilinacetophenon-oxims (2e) und des entsprechenden Benzoates (6e)¹²⁾, ist aber bei isomeren α -Amino-*p*-nitroacetophenon-oximen (vgl. Tab. 3) wieder anwendbar.

Tabelle 3. UV.-Spektren von α -Amino-*p*-nitroacetophenon-oximen und -oximbenzoaten

| | R | λ_{max} m μ | log ϵ |
|--|---|--|----------------|
| p -NO ₂ -C ₆ H ₄ -C-R N-OH | CH ₂ NC ₅ H ₁₀ | 300 ^{a)} | 4,02 |
| p -NO ₂ -C ₆ H ₄ -C-R HO-N | CH ₂ NC ₅ H ₁₀ CH ₂ N(CH ₃)C ₆ H ₅ | 287 ^{a)} 287 ^{a)} | 3,96 4,02 |
| p -NO ₂ -C ₆ H ₄ -C-R N-OCOC ₆ H ₅ | CH ₂ NC ₅ H ₁₀ | 280 ^{b)} | 4,32 |
| p -NO ₂ -C ₆ H ₄ -C-R C ₆ H ₅ OCON | CH ₂ NC ₅ H ₁₀ CH ₂ N(CH ₃)C ₆ H ₅ | 270 ^{b)} 270 ^{b)} | 4,21 4,28 |

a) in Äthanol b) in 0,1N Salzsäure



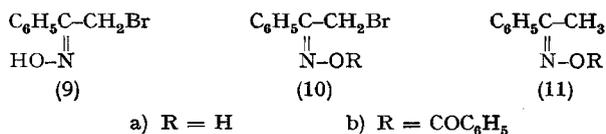
Eine weitere Möglichkeit zur Konfigurationsbestimmung bieten die unterschiedlichen Lagen der im IR.-Spektrum isomerer α -Aminoketoximen auftretenden Banden der freien und der inter- bzw. intramolekular assoziierten Hydroxylgruppen. Diese Frequenzverschiebung¹³⁾ $\Delta\nu$ ist bei *syn*-Formen wie (8), welche zur Ausbildung starker intramolekularer Wasserstoffbrücken befähigt sind, besonders gross. Sie beträgt im Falle des auf Grund der vorangegangenen Methoden als *syn*- α -Piperidinoacetophenon-oxim (1a) bezeichneten Isomeren 930 cm⁻¹ gegenüber 290 cm⁻¹ im Falle der *anti*-Form (2a), welche sich nur intermolekular assoziiert. Im Falle der *syn*-Form (1a) war die breite Bande der intramolekular assoziierten Hydroxylgruppe so weit nach längeren Wellen verschoben, dass sie die Bande der C-H-Streckschwingung bei 2870–2780 cm⁻¹ überlappte. Die Lage des Maximums liess sich aber in einfacher Weise durch Verwendung einer Vergleichszelle mit der Lösung der *anti*-Form in gleicher Konzentration bestimmen. In dieser Weise werden alle Banden, welche, wie die C-H-Bande, beiden Verbindungen gemeinsam sind, kompensiert. Oberhalb der Kompensationslinie erscheinen die Banden der freien und der intermolekular assoziierten Hydroxylgruppe der *anti*-Form bei 3530 bzw. 3240 cm⁻¹, unterhalb der Linie, jene der intramolekular assoziierten Hydroxylgruppe der *syn*-Form bei 2600 cm⁻¹.

¹²⁾ Zieht man im UV.-Spektrum dieser Verbindung die Absorptionskurve von Dimethylanilin ab, so resultiert das Spektrum von *anti*- α -Piperidinoacetophenonoxim (2a), λ_{max} 235 m μ .

¹³⁾ Zur Methodik vgl. L. P. KUHN, J. Amer. chem. Soc. 74, 2492 (1952); S. JULIA, D. VARECH, TH. BÜRER & Hs. H. GÜNTHARD, Helv. 43, 1623 (1960).

Ausser der Frequenzverschiebung $\Delta\nu$ ist auch die Konzentrationsabhängigkeit der Banden von *syn*- und *anti*- α -Aminoketoximen charakteristisch. Wird die Konzentration des *syn*- α -Piperidino-acetophenon-oxims (1a) vergrössert, die Schichtdicke aber im gleichen Verhältnis verringert, so bleibt die Absorption der intramolekular assoziierten Hydroxygruppe bei 2600 cm^{-1} konstant. Im Falle der *anti*-Form (2a) dagegen nimmt die Intensität der auf intermolekularer Assoziation beruhenden Bande bei 3240 cm^{-1} zu, die der freien Hydroxygruppe bei 3530 cm^{-1} jedoch entsprechend ab. Die Resultate der IR.-spektroskopischen Methode stimmten jeweils mit jenen der anderen beiden Methoden überein. In der Regel basieren die im folgenden zugeordneten Konfigurationen auf die übereinstimmenden Resultate aller drei Methoden.

Die *syn*- und *anti*- α -Amino-acetophenon-oxime (1 und 2, a bis i) wurden über die entsprechenden α -Bromacetophenon-oxime (9) und (10) hergestellt. Bei der Umsetzung von α -Bromacetophenon mit Hydroxylamin entsteht ein Isomerenmisch, welches mehrheitlich aus einem Oxim vom Smp. 91° besteht¹⁴). Die *anti*-Konfiguration (9) dieser Verbindung folgt aus der Struktur der daraus abgeleiteten *anti*-Aminoketoxime (2) und aus dem UV.-Absorptionsmaximum in Äthanol bei $251\text{ m}\mu$. Für die *syn*-Form (10a) wäre ein λ_{max} $257\text{ m}\mu$ zu erwarten, indem *syn*-Acetophenonoxim ein λ_{max} $245\text{ m}\mu$ aufweist und α -Bromierung von Acetophenon und von *syn*-Acetophenon-oxim-benzoat jeweils eine bathochrome Verschiebung des Absorptionsmaximums um $12\text{ m}\mu$ bewirkt.



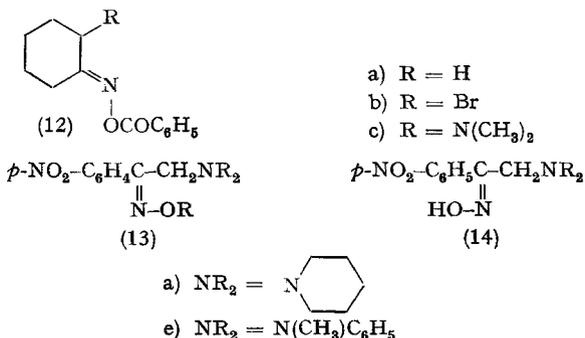
Anti- α -Bromacetophenon-oxim (9) setzte sich sehr rasch mit Piperidin, Dimethylamin, Methylbenzylamin, Morpholin, Pyrrolidin und Methylanilin-lithium in Äther zu den entsprechenden *anti*- α -Amino-acetophenonoximen (2a) bis (2f) um. Als freie Base reagierte Methylanilin erst in Methanol.

Die *syn*-Form des α -Bromacetophenonoxims (10a) lässt sich nur schwer durch Oximinierung von Phenacylbromid in reiner Form gewinnen. Die Herstellung erfolgte daher durch Bromierung von Acetophenon-oxim-benzoat, dessen *syn*-Konfiguration (11a) erwiesen ist¹⁰). Während Oxime durch Brom oder N-Bromsuccinimid (NBS) leicht oxydiert werden¹⁵), findet bei Oximester Bromierung in α -Stellung statt. So setzte sich Acetophenonoxim-benzoat (11b) mit NBS in Tetrachlorkohlendstoff glatt zu *syn*- α -Bromacetophenon-oxim-benzoat (10b) um. Bei der Substitution des Bromatoms durch Piperidin, Dimethylamin und Morpholin in Äther trat gleichzeitig Aminolyse des Oximesters unter Bildung der *syn*- α -Aminoacetophenon-oxime (2a), (2b) und (2d) ein. Im Falle von Methylbenzylamin blieb die Reaktion auf der Stufe des Benzoates von (1c) stehen, während Methylanilin in Äther überhaupt nicht reagierte. In Methanol trat hingegen Reaktion ein, doch besass das entstandene α -Methylanilin-acetophenon-oxim-benzoat die *anti*-Konfiguration (6e), wie durch Vergleich mit dem Benzoat von authentischem *anti*-Oxim (2e) gezeigt werden

¹⁴) H. KORTEN & R. SCHOLL, Ber. deutsch. chem. Ges. **34**, 1907 (1901).

¹⁵) L. HORNER & E. WINKELMANN, Angew. Chem. **71**, 349, (1959).

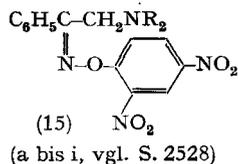
konnte. Eine Konfigurationsumkehr tritt auch bei der Umsetzung des *syn*- α -Bromacetophenon-oxim-benzoats (10b) mit Methylanilin-lithium in Äther ein, indem unter Aminolyse das *anti*-Methylanilino-acetophenon-oxim (2e) entsteht. α -Methylanilin-*p*-nitracetophenon liefert ebenfalls bei der Oximierung nur die *anti*-Form (14e), während das weniger gehinderte α -Amino-acetophenon das bereits beschriebene *syn*-Oxim (1g)¹⁶ ergibt.



Die Bromierung von Oximester mit NBS lässt sich auf Cyclohexanon-oxim-benzoat (12a) übertragen, welches dabei ein α -Bromcyclohexanon-oxim-benzoat lieferte. Da diese Verbindung mit Dimethylamin in *anti*-Dimethylaminocyclohexanon-oxim (12c¹⁷), OH statt COC₆H₅) überging, dürfte ihr ebenfalls die sterisch günstigere *anti*-Konfiguration (12b) zukommen.

Bei der Umsetzung eines Gemisches der isomeren α -Brom-*p*-nitracetophenon-oxime¹⁸) mit Piperidin in Äther entstanden die *syn*- und *anti*-Formen des α -Piperidin-*p*-nitracetophenon-oxims (13a) und (14a), welche durch fraktionierte Kristallisation getrennt werden konnten. Die meisten der hier beschriebenen α -Aminoketoxime wurden in Benzoesäure- bzw. substituierte Benzoesäure-ester übergeführt (vgl. Tab. 4), und zwar durch Umsetzung mit dem betr. Säurechlorid in Gegenwart von Pyridin. Im Falle leicht fragmentierbarer Ester¹) erfolgte die Acetylierung ohne Pyridin, so dass diese als Hydrochloride anfielen.

Schliesslich wurde eine Anzahl der *syn*- α -Amino-acetophenon-oxime (1) mit 2,4-Dinitrochlorbenzol und Natronlauge in die entsprechenden *syn*- α -Amino-acetophenon-oxim-2,4-dinitrophenyläther (15) übergeführt (vgl. Tab. 5). Bei der Herstellung des Äthers (15, NR₂ = NH₂) muss die primäre Aminogruppe vorübergehend durch Bildung des N-Trityl-Derivates (1h) geschützt werden.



Wir danken der CIBA AKTIENGESellschaft, Basel, für einen Forschungskredit.

¹⁶) C. GABRIEL & G. ESCHENBACH, Ber. deutsch. chem. Ges. 30, 1127 (1897).

¹⁷) A. J. BIRCH, J. chem. Soc. 1944, 314.

¹⁸) C. ENGLER & O. ZIELKE, Ber. deutsch. chem. Ges. 22, 204 (1889); Oximierung gemäss 14).

Experimenteller Teil

Die Smp. wurden auf dem KOFLER-Block bestimmt und sind korrigiert.

syn- α -Bromacetophenon-oxim-benzoat (10b). 10 g (42 mMol) *syn*-Acetophenon-oxim-benzoat (11b)¹⁹ wurden mit 1 g Dibenzoylperoxid und 7,5 g (42 mMol) NBS in 100 ml Tetrachlorkohlenstoff (über P_2O_5 destilliert) unter Bestrahlung mit einer UV.-Lampe solange unter Rückfluss gekocht, bis sich Succinimid quantitativ abgeschieden hatte (Dauer ca. 12 Std.). Nach dem Abkühlen auf 0° wurde abfiltriert und das braun-rötliche Filtrat im Vakuum eingedampft. Kristallisation des Rückstandes aus Benzol/Petroläther ergab 10 g (84%) rohes (10b), Smp. 85–90°. Aus Benzol/Petroläther rhombenförmige Kristalle, Smp. 89–90°.

$C_{15}H_{12}O_2NBr$ (318,17) Ber. C 56,62 H 3,80 Br 25,12% Gef. C 56,33 H 4,04 Br 25,12%

anti- α -Bromcyclohexanon-oxim-benzoat (12b). 22,5 g (104 mMol) Cyclohexanon-oxim-benzoat (12a)²⁰ wurden mit 2 g Dibenzoylperoxyd und 18,5 g (104 mMol) NBS in 150 ml Tetrachlorkohlenstoff 2 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach dem Abkühlen auf 0° wurde das ausgeschiedene Succinimid abfiltriert und das Filtrat im Vakuum eingedampft. Der ölige Rückstand (29,9 g) wurde aus Alkohol kristallisiert und ergab 21,6 g (70%) (12b), Smp. 127–128°.

$C_{13}H_{14}O_2NBr$ (296,27) Ber. C 52,71 H 4,76 Br 26,98% Gef. C 52,50 H 4,92 Br 26,83%

anti- α -Dimethylamino-cyclohexanon-oxim (12c). 29,6 g (0,1 Mol) *anti- α -Bromcyclohexanon-oxim-benzoat* in 200 ml abs. Äther wurden bei –18° mit 26 g (0,6 Mol) Dimethylamin versetzt und das Gemisch in einer Druckflasche 12 Std. bei 20° geschüttelt. Nach dem Waschen mit 100 ml Wasser wurde mit 2N Salzsäure extrahiert. Die Extrakte wurden mit fester Pottasche alkalisch gestellt und 10mal mit 100 ml Äther extrahiert. Die wässrige Lösung wurde im Rotationsverdampfer zur Trockene verdampft und der Rückstand nochmals mit 200 ml Äther extrahiert. Nach dem Trocknen der vereinigten Ätherextrakte mit Pottasche wurde eingedampft. Der Rückstand kristallisierte aus Benzol/Petroläther, 12,5 g (86%) (12c), Smp. 125–126°.

$C_8H_{16}ON_2$ (156,22) Ber. C 61,50 H 10,32 N 17,93% Gef. C 61,30 H 10,26 N 18,16%

anti- α -Amino-acetophenon-oxime (2). 0,1 Mol *anti- α -Bromacetophenon-oxim (9)*¹⁴ wurde in 200 ml abs. Äther gelöst. Unter Rühren wurde dann langsam eine Lösung von 0,22 Mol des sekundären Amins in 100 ml abs. Äther so zutropft, dass die Temperatur 25° nicht überschritt. Nach zweistündigem Stehen wurde die ätherische Lösung mehrmals mit je 50 ml Wasser gewaschen und anschliessend dreimal mit je 100 ml 2N Salzsäure extrahiert. Die Salzsäureextrakte wurden mit fester Pottasche gesättigt und die alkalische Lösung mehrmals mit je 100 ml Äther extrahiert. Die ätherische Lösung wurde mit Wasser gewaschen, über Pottasche getrocknet und eingedampft. Die zurückbleibenden rohen Aminoketoxime wurden in folgender Weise charakterisiert:

anti- α -Piperidino-acetophenon-oxim (2a). Aus Methanol feine Nadeln, Smp. 133–135°. (Lit.-Smp.⁴) 136–138,5°) Ausbeute 96%.

Hydrochlorid von (2a): Durch Einleiten von trockenem Chlorwasserstoff in eine abs. ätherische Lösung des Oxims. Nach dem Verdampfen des Äthers wurde der Rückstand aus Aceton umkristallisiert. Rhomben, Smp. 154–155°.

$C_{13}H_{19}ON_2Cl$ (254,66) Ber. C 61,25 H 7,47 N 11,03% Gef. C 61,20 H 7,37 N 11,31%

anti- α -Pyrrolidino-acetophenon-oxim (2f). Aus Äther-Petroläther Nadeln, Smp. 78–79°, Ausbeute 92%.

$C_{12}H_{16}ON_2$ (204,27) Ber. C 70,56 H 7,90 N 13,72% Gef. C 70,37 H 8,14 N 13,44%

anti- α -Dimethylamino-acetophenon-oxim (2b). Aus Benzol/Petroläther Plättchen, Smp. 82–84°, Ausbeute 97%.

$C_{10}H_{14}ON_2$ (178,23) Ber. C 67,38 H 7,92 N 15,72% Gef. C 67,16 H 7,98 N 15,93%

anti- α -Methylbenzylamino-acetophenon-oxim (2c). Viskoses Öl, Ausbeute 91%.

Hydrochlorid von (2c) aus Isopropanol/Äther, feine Nadeln, Smp. 183–186°.

$C_{16}H_{19}ON_2Cl$ (290,79) Ber. C 66,08 H 6,59 N 9,63% Gef. C 65,87 H 6,72 N 9,43%

anti- α -Morpholino-acetophenon-oxim (2d). Aus Methanol Plättchen, Smp. 116–120°, Ausbeute 71%.

$C_{12}H_{16}O_2N_2$ (220,26) Ber. C 65,43 H 7,32 N 12,72% Gef. C 65,43 H 7,44 N 12,55%

anti- α -Methylanilino-acetophenon-oxim (2e). Nach der obigen Vorschrift trat keine Reaktion ein.

a) 5 g (32 mMol) anti- α -Bromacetophenon-oxim¹⁴⁾ und 10 g (93 mMol) Methylanilin in 50 ml Methanol wurden einen Tag bei 25° stehengelassen. Nach Versetzen der Lösung mit Wasser bis zur Trübung kristallisierte (2e) bei -14° nach einiger Zeit aus. Aus Methanol/Wasser 4,9 g (85%), Smp. 129–131°²¹⁾.

C₁₅H₁₆ON₂ (240,29) Ber. C 74,97 H 6,71 N 11,66% Gef. C 74,85 H 6,42 N 11,63%

b) Zu 1,28 g (0,18 Mol) fein zerschnittenem Lithiumband in 50 ml abs. Äther wurden in einem Vierhalskolben unter Stickstoff 13 g (0,092 Mol) Methyljodid so langsam getropft, dass schwacher Rückfluss erfolgte. Nach dreistündigem Rühren wurden 10 g (0,092 Mol) frisch destilliertes Methylanilin in 50 ml abs. Äther zugetropft, wobei sich Methan entwickelte. Die grüngraue Lösung wurde durch ein mit Glaswolle gefülltes U-Rohr in einen anderen Vierhalskolben gepresst. Dazu wurde aus einem Tropftrichter bei 25° langsam eine Lösung von 5 g (0,016 Mol) syn- α -Bromacetophenon-oxim-benzoat (11b) in 50 ml abs. Äther zugetropft. Nach 1 Std. wurde die Lösung mit 15-proz. Salzsäure neutralisiert und extrahiert. Die Salzsäureextrakte wurden mit fester Pottasche alkalisch gestellt und mit Äther extrahiert. Nach dem Trocknen mit Pottasche und Verdampfen des Lösungsmittels wurde der ölige Rückstand aus Methanol/Wasser umkristallisiert. Ausbeute 3,5 g (92%) (2e), Smp. 128–130°.

c) anti- α -Methylanilino-acetophenon-oxim-benzoat (6e). 3,18 g (10 mMol) syn- α -Bromacetophenon-oxim-benzoat (11b) und 10,7 g (100 mMol) Methylanilin wurden in 50 ml Methanol einen Tag bei 25° stehengelassen, wobei 2,5 g (6e) auskristallisierten. Nach Zusatz von Wasser bis zur Trübung kristallisierten bei -14° weitere 0,41 g aus. Aus Methanol total 2,80 g (81%) (6e); lange Nadeln, Smp. 90–91°.

C₂₂H₂₀O₂N₂ (344,40) Ber. C 76,72 H 5,85 N 8,13% Gef. C 76,67 H 5,94 N 8,42%

Die Umsetzung des Benzoates (6e) mit Piperidin in Äther lieferte quantitativ das oben beschriebene anti- α -Methylanilinacetophenon-oxim (2e), Smp. 128–130°.

syn- α -Amino-acetophenon-oxime (7). 0,1 Mol (11b) syn- α -Bromacetophenon-oxim-benzoat wurde in 200 ml abs. Äther gelöst und unter Rühren langsam eine Lösung von 0,4 Mol des sekundären Amins in 100 ml abs. Äther so zugetropft, dass die Temperatur der Lösung 25° nicht überschritt. Nach 2 Std. wurde die ätherische Lösung mit 100 ml Wasser gewaschen und anschliessend dreimal mit 100 ml 2N Salzsäure extrahiert. Die salzsauren Extrakte wurden mit fester Pottasche gesättigt und mit Äther extrahiert. Die alkalische Lösung wurde mit Wasser gewaschen, über Pottasche getrocknet und eingedampft. Die zurückbleibenden α -Amino-ketoxime (bzw. α -Amino-ketoxim-benzoate) wurden folgenderweise charakterisiert:

syn- α -Piperidino-acetophenon-oxim (7a). Aus Methanol, Plättchen, Smp. 116–118°, (Lit.-Smp.⁴⁾ 117–118,5°), Ausbeute 93%.

syn- α -Morpholino-acetophenon-oxim (7d). Aus Methanol, Plättchen, Smp. 150–152°, (Lit.-Smp.⁴⁾ 147–149°; Misch-Smp. mit diesem Material 149–151°). Ausbeute 91%.

syn- α -Dimethylamino-acetophenon-oxim (7b). Aus Methanol, Plättchen, Smp. 118–120°, Ausbeute 93%.

C₁₀H₁₄ON₂ (178,23) Ber. C 67,38 H 7,92 N 15,72% Gef. C 67,19 H 8,20 N 15,60%

syn- α -Methylbenzylamino-acetophenon-oxim-benzoat (7c). Aus Methanol derbe Nadeln, Smp. 70–71°, Ausbeute 90%.

C₂₃H₂₂O₂N₂ (358,42) Ber. C 77,07 H 6,19 N 7,82% Gef. C 77,18 H 6,30 N 8,07%

syn- α -N-Benzoylamino-acetophenon-oxim (7i). 0,1 Mol syn- α -Aminoacetophenon-oxim¹⁶⁾ wurde mit 0,11 Mol Benzoylchlorid nach der allg. Vorschrift umgesetzt. Nadeln aus Alkohol/Wasser, Smp. 158–159°, Ausbeute 89%.

C₁₆H₁₆O₂N₂ (268,30) Ber. C 71,62 H 6,01 N 10,44% Gef. C 71,72 H 6,27 N 10,37%

¹⁹⁾ K. v. AUWERS & H. MÜLLER, J. prakt. Chem. 137, 81 (1933).

²⁰⁾ W. HÜCKEL & M. SACHS, Liebigs Ann. Chem. 498, 166 (1932).

²¹⁾ M. BUSCH & F. STRÄTZ, J. prakt. Chem. 150, 1 (1937). Der angegebene Smp. 114° konnte nicht bestätigt werden.

Fraktionierte Kristallisation von syn- und anti- α -Piperidinoacetophenon-oxim (1a) und (2a). Das Isomerenmisch wurde nach einer Vorschrift von CROMWELL⁴⁾ hergestellt. 15 g Gemisch wurden in 50 ml heissem Methanol gelöst. Beim langsamen Abkühlen kristallisierten zuerst Plättchen des *syn*-Oxims am Boden des Gefässes aus. Sobald in der Lösung feine Nadelchen auszufallen begannen, wurde filtriert. Dieser Prozess wurde mehrmals wiederholt. Die *syn*-Form wurde nochmals aus Dioxan/Wasser umkristallisiert, Smp. 117–118° (Lit.-Smp.⁴⁾ 117–118,5°). Ausbeute 4,8 g (32%).

Die Mutterlauge wurde bei 50° bis zur Trübung mit Wasser versetzt, worauf nach dem Abkühlen auf –12° 9,2 g (61%) Isomeren-Gemisch kristallisierte, das vorwiegend die *anti*-Form enthielt. Nach dem Abfiltrieren und Trocknen wurde das Gemisch in 35 ml heissem Benzol gelöst und unter vorsichtiger Zugabe von Petroläther der Zeitpunkt abgewartet, bei dem sich feine Nadelchen der *anti*-Form ausschieden. Sobald auch noch derbe Plättchen ausfielen, wurde sofort filtriert. Dieser Prozess wurde mehrmals wiederholt bis die *anti*-Form rein erhalten wurde, Smp. 133–135° (Lit. Smp.⁴⁾ 136–138,5°), Ausbeute 2,5 g (17%). Durch Eindampfen der Mutterlauge wurden noch 6,45 g Isomeren-Gemisch erhalten, Smp. 110–125°.

Fraktionierte Kristallisation von syn- und anti- α -Piperidino-p-nitro-acetophenon-oxim (13a) und (14a). 20 g Isomeren-Gemisch²²⁾ wurden in 250 ml heissem Äthanol gelöst. Bei 0° kristallisierten nach 12 Std. 8,1 g der *syn*-Form (Plättchen) aus. Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Alkohol wurden 6,05 g der *syn*-Form in reiner Form erhalten, Smp. 126–127°.

$C_{13}H_{17}O_3N_3$ (263,29) Ber. C 59,30 H 6,51 N 15,96% Gef. C 59,32 H 6,46 N 15,82%

Die vereinigten Mutterlauge wurden auf 120 ml eingeeengt, worauf nach dem Abkühlen und längerem Stehenlassen (12 Std.) weitere 3,5 g *syn*-Oxim, mit der *anti*-Form verunreinigt, ausfielen. Nach dem Filtrieren und nochmaligen Einengen des Filtrates auf die Hälfte kristallisierten nach dem Abkühlen weitere 3,6 g Isomeren-Gemisch aus, Smp. 108–119°. Nach dem Filtrieren wurde die Mutterlauge mit Wasser versetzt um das angereicherte *anti*-Oxim auszufällen; 4,4 g, Smp. 107–115°. Die rohe *anti*-Form wurde mehrmals aus Alkohol umkristallisiert, was 3,0 g Prismen, Smp. 113–116° ergab.

$C_{13}H_{17}O_3N_3$ (263,29) Ber. C 59,30 H 6,51 N 15,96% Gef. C 59,36 H 6,80 N 15,78%

syn- α -Tritylamino-acetophenon-oxim (1h). 79 g (0,52 Mol) *syn- α -Amino-acetophenon-oxim* (1g)¹⁶⁾ wurden in 800 g Methylchlorid suspendiert und mit 55,2 g (0,54 Mol) über KOH-Pillen destilliertem Triäthylamin versetzt. Unter Rühren wurde nun bei Zimmertemperatur eine Lösung von 140 g (0,54 Mol) Tritylchlorid in 200 ml Methylchlorid während einer Std. zugetropft. Nachdem alles Oxim in Lösung gegangen war, bildete sich ein weisser Niederschlag von Triäthylamin-hydrochlorid. Die Lösung wurde mit Wasser gewaschen und mit $MgSO_4$ getrocknet. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels im Vakuum wurde der ölige Rückstand mehrmals aus Benzol umkristallisiert; 141 g (71%) farblose Prismen, Smp. 132–134°.

$C_{27}H_{24}ON_2$ (392,48) Ber. C 82,62 H 6,16 N 7,14% Gef. C 82,64 H 6,22 N 6,87%

Benzoessäure-ester von α -Aminoacetophenon-oximen. – Methode A. 0,1 Mol α -Amino-oxim wurde in einem Vierhalskolben mit Rührer, Kühler und Tropftrichter in 50 ml abs. Pyridin gelöst, und die Lösung auf –15° (mit einer Eis-Kochsalz-Mischung) gekühlt. Während einer Std. wurde langsam 0,11 Mol Säurechlorid so zugetropft, dass die Temperatur der Lösung nicht über –5° stieg. Nach zweistündigem Stehen bei –5° wurde die Lösung auf Eiswasser (evtl. unter Zusatz von Soda bis Phenolphthalein-alkalisch) gegossen und das ausgeschiedene viskose Öl mehrmals mit Benzol extrahiert. Nach dem Trocknen der Benzolextrakte mit fester Pottasche wurde das Lösungsmittel im Vakuum verdampft und der Rückstand umkristallisiert. Die nach dieser und der folgenden Methode hergestellten Oxim-Derivate sind in der Tabelle 4 zusammengestellt.

Methode B. 0,1 Mol α -Amino-oxim wurde in 500 ml trockenem Aceton gelöst, bei –5° mit 0,1 Mol Benzoylchlorid versetzt und die Lösung 12 Std. bei 0° stehengelassen. Die ausgeschiedenen weissen Hydrochloride wurden filtriert, das Filtrat auf 80 ml eingedampft und erneut bei 0° stehengelassen, wobei der Rest des Produktes kristallisierte. Die vereinigten Filtrerrückstände wurden gemäss Tabelle 4 umkristallisiert.

²²⁾ Durch Umsatz eines Gemisches der *syn*- und *anti*-Form von α -Brom-p-nitroacetophenon-oxim¹⁸⁾ mit Piperidin erhalten.

Tabelle 4. Syn- und anti- α -Aminoketoxim-benzoessäure-ester

| Ox. Nr. | Derivat | Summenformel | Methode | Smp. | Ausbeute ^{a)} % | Gef. | | | Ber. | | |
|---------|-----------------------|------------------------|---------|----------|--------------------------|-------|------|-------|-------|------|-------|
| | | | | | | C% | H% | N% | C% | H% | N% |
| 1a | Benzoat | $C_{20}H_{22}O_2N_2$ | A | 86–87° | 95 B/P | 74,34 | 6,80 | 8,44 | 74,11 | 6,88 | 8,69 |
| 2a | Benzoat | $C_{20}H_{22}O_2N_2$ | A | 86–87° | 90 B/P | 74,84 | 6,99 | 8,59 | 74,51 | 6,88 | 8,69 |
| 2a | Benzoat, Hydrobromid | $C_{20}H_{23}O_2N_2Br$ | | 113–116° | Ac | 59,10 | 5,71 | 6,67 | 59,56 | 5,75 | 6,95 |
| 2b | Benzoat | $C_{17}H_{18}O_2N_2$ | B | 65–66° | 51 P | 72,24 | 6,53 | | 72,32 | 6,43 | |
| 2b | Benzoat, Pikrat | $C_{23}H_{21}O_9N_5$ | | 131–133° | Ac/Ae | 54,13 | 4,30 | 13,29 | 54,01 | 4,14 | 13,69 |
| 2c | Benzoat, Hydrochlorid | $C_{23}H_{23}O_2N_2Cl$ | B | 77–78° | 71 Ac/Ae | 69,70 | 5,98 | 6,89 | 69,95 | 5,87 | 7,09 |
| 1c | Benzoat | $C_{23}H_{22}O_2N_2$ | | 70–71° | 90 Meth. | 77,18 | 6,30 | 8,07 | 77,07 | 6,19 | 7,82 |
| 1d | Benzoat | $C_{19}H_{20}O_3N_2$ | A | 137–140° | 93 Meth. | 70,13 | 6,39 | 8,55 | 70,35 | 6,22 | 8,64 |
| 2d | Benzoat | $C_{19}H_{20}O_3N_2$ | A | 99–101° | 97 B/P | 70,65 | 6,37 | 8,82 | 70,35 | 6,22 | 8,64 |
| 2e | Benzoat | $C_{22}H_{20}O_3N_2$ | A | 90–91° | 93 Alk. | 76,67 | 5,94 | 8,42 | 76,72 | 5,85 | 8,13 |
| 2e | p-Methoxybenzoat | $C_{23}H_{22}O_3N_2$ | A | 83–84° | 88 Meth. | 73,74 | 6,14 | 7,67 | 73,78 | 5,92 | 7,48 |
| 2e | p-Nitrobenzoat | $C_{22}H_{19}O_3N_3$ | A | 90–91° | 90 B/P | 67,66 | 4,91 | 10,58 | 67,85 | 4,92 | 10,79 |
| 2e | 3,5-Dinitrobenzoat | $C_{22}H_{15}O_6N_4$ | A | 98–99° | 79 B/P | 61,12 | 4,41 | 12,69 | 60,82 | 4,18 | 12,90 |
| 2f | Benzoat, Hydrochlorid | $C_{19}H_{21}O_2N_2Cl$ | B | 114–115° | 86 Ac | 66,13 | 6,42 | 8,04 | 66,18 | 6,14 | 8,12 |
| 1i | Benzoat | $C_{22}H_{18}O_3N_2$ | A | 137–139° | 87 Be | 73,47 | 5,35 | 8,08 | 73,73 | 5,06 | 7,82 |
| 1h | Benzoat | $C_{24}H_{28}O_3N_2$ | A | 145–147° | 96 B/P | 82,44 | 5,82 | 5,80 | 82,23 | 5,68 | 5,64 |
| 13a | Benzoat | $C_{20}H_{21}O_4N_3$ | A | 138–139° | 80 B | 65,59 | 5,88 | 11,38 | 65,38 | 5,76 | 11,44 |
| 14a | Benzoat | $C_{20}H_{21}O_4N_3$ | A | 87–88° | 84 B/P | 65,40 | 5,85 | 11,22 | 65,38 | 5,76 | 11,44 |
| 14e | Benzoat | $C_{22}H_{19}O_4N_3$ | A | 120–121° | 91 Alk. | 68,08 | 5,21 | 16,66 | 67,86 | 4,92 | 16,44 |
| 13c | Benzoat, Hydrochlorid | $C_{16}H_{21}O_2N_2Cl$ | B | 93–95° | 98 Ac | 60,55 | 7,62 | 9,16 | 60,70 | 7,13 | 9,44 |

^{a)} Kristallisation aus: Ac: Aceton, Ae: Äther, Alk: Alkohol, Meth: Methanol, B: Benzol, P: Petroläther, W: Wasser.
^{b)} Sauerstoff

Tabelle 5. Syn- und anti- α -Amino-acetophenon-2,4-dinitrophenyläther

| Oxim-Nr. | Summenformel | Smp. | Ausbeute ^{a)} | Gef. | | | Ber. | | |
|----------|----------------------|----------|------------------------|-------|------|---------------------|-------|------|---------------------|
| | | | | C% | H% | N% | C% | H% | N% |
| 1a | $C_{19}H_{20}O_5N_4$ | 109–110° | 70% B | 59,53 | 5,27 | 14,67 | 59,37 | 5,24 | 14,58 |
| 1c | $C_{22}H_{20}O_5N_4$ | 82–83° | 56% B/P | 62,63 | 4,94 | 13,48 | 62,85 | 4,80 | 13,33 |
| 1d | $C_{18}H_{18}O_5N_4$ | 127–128° | 74% B | 55,75 | 4,70 | 24,80 ^{b)} | 55,95 | 4,70 | 24,85 ^{b)} |
| 1h | $C_{33}H_{26}O_5N_4$ | 148–149° | 80% B | 71,15 | 4,73 | 10,23 | 70,95 | 4,69 | 10,03 |
| 1g | $C_{14}H_{12}O_5N_4$ | 125–127° | 41% B | 53,22 | 3,98 | 17,83 | 53,16 | 3,82 | 17,72 |
| 11a | $C_{14}H_{11}O_5N_3$ | 178–179° | 92% B | 56,09 | 3,75 | 14,14 | 55,81 | 3,68 | 13,95 |
| 2e | $C_{21}H_{18}O_5N_4$ | 93–94° | 68% B/P | 62,17 | 4,47 | 13,62 | 62,06 | 4,46 | 13,79 |
| 13a | $C_{19}H_{19}O_7N_5$ | 121–123° | 85% B | 53,44 | 4,66 | 16,19 | 53,14 | 4,46 | 16,31 |

^{a)} kristallisiert aus: B: Benzol, P: Petroläther ^{b)} Sauerstoff

2,4-Dinitrophenyläther von α -Amino-acetophenon-oximen. 40 mMol *syn*-Oxim werden in 100 ml Aceton gelöst und nach Zugabe einer Lösung von 45 mMol NaOH in 10 ml Wasser bei 25° tropfenweise mit einer Lösung von 45 mMol 2,4-Dinitrochlorbenzol in 50 ml Aceton unter Rühren versetzt. Die rotbraun gefärbte Lösung wird nach 1 Std. im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird mit 300 ml Wasser versetzt, die ausfallenden gelben Kristalle werden entweder direkt filtriert und umkristallisiert oder mit Benzol extrahiert. Die mit Pottasche getrockneten Benzolextrakte werden eingedampft und der Rückstand umkristallisiert. Zur Herstellung des in alkalischer Lösung unbeständigen *anti*- α -Methylanilin-acetophenon-oxim-2,4-dinitrophenyläthers (15e) wurde das Oxim (2e) mit Natriumhydrid in abs. Äther in das Natriumsalz übergeführt und bei 20° mit 2,4-Dinitrofluorbenzol gerührt. Dann wurde wie oben aufgearbeitet. Die Äther sind in Tabelle 5 zusammengestellt.

syn- α -Amino-acetophenonoxim-2,4-dinitrophenyläther (15g). Obiges Oxim (1h) wurde wie üblich in den 2,4-Dinitrophenyläther (15h), Smp. 148–149° (vgl. Tabelle 5) übergeführt. 75 g dieses Äthers wurden pulverisiert und mit 250 ml konz. Salzsäure 24 Std. bei 22° geschüttelt. Der Niederschlag wurde abfiltriert und dann mit 200 ml heissem Benzol extrahiert, um Triphenylcarbinol zu entfernen. Das zurückbleibende Hydrochlorid wurde mit 136 ml 20-proz. Kaliumhydroxid 1 Std. geschüttelt, dann wurde die freigesetzte Base (15g) abfiltriert und mit Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen wurde aus Benzol umkristallisiert; 17,2 g (41%) gelbe Kristalle, Smp. 125–127°.

$C_{14}H_{12}O_5N_4$ Ber. C 53,16 H 3,82 N 17,72% Gef. C 53,22 H 3,98 N 17,83%

Die Mikroanalysen wurden teils im Mikrolabor des Institutes für Organische Chemie der Universität Basel (Leitung Herr E. THOMMEN), teils im mikroanalytischen Laboratorium der CIBA AKTIENGEWELLSCHAFT (Leitung Dr. H. GYSEL) ausgeführt.

SUMMARY

Several *syn* and *anti* α -amino acetophenone oximes have been prepared together with the corresponding benzoates and 2,4-dinitrophenyl ethers. Their configuration was determined unambiguously on the basis of UV.- and IR.-absorption spectra and their ability to form copper complexes. – Esters of ketoximes, e.g. the benzoates of cyclohexanone oxime and acetophenone oxime, are readily brominated in the α -position by N-bromo succinimide.

Institut für Organische Chemie der Universität Basel