

Arch. Pharm. (Weinheim) 316, 874–878 (1983)

Zur Reaktion von 2-Hydroxycarbohydroxamsäuren mit Benzaldehyddimethylacetal^{1a)}

Detlef Geffken

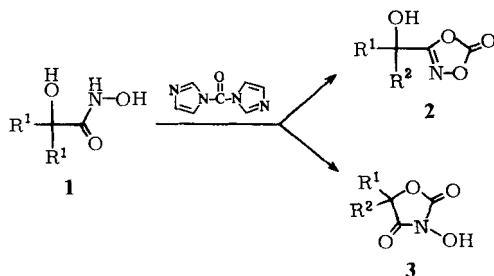
Institut für Pharmazeutische Chemie der Technischen Universität Braunschweig,
Beethovenstraße 55, 3300 Braunschweig
Eingegangen am 1. Oktober 1982

2-Hydroxycarbohydroxamsäuren **1** reagieren mit Benzaldehyd-dimethylacetal in mäßigen Ausbeuten zu O-(2-Hydroxyalkanoyl)-benzaldoximen **6**, deren Bildung über Intermediate mit N-Acyl-nitronstruktur gedeutet wird. N-Benzoyloxy-2-hydroxydiphenylacetamid (**10**) bildet mit Benzaldehyd-dimethylacetal das 4-Oxazolidonderivat **11**, aus dem durch katalytische Hydrierung 3-Hydroxy-2,5,5-triphenyloxazolidin-4-on (**7a**) entsteht.

The Reaction of 2-Hydroxycarbohydroxamic Acids with Benzaldehyde Dimethylacetal

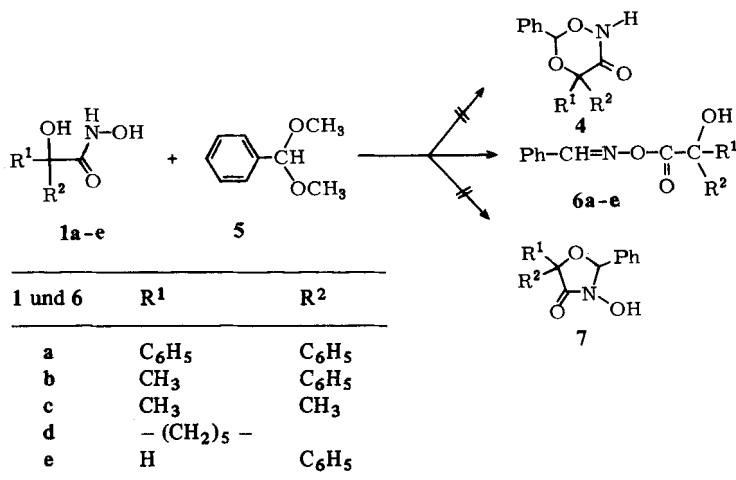
The reaction of 2-hydroxycarbohydroxamic acids **1** with benzaldehyde dimethylacetal produces O-(2-hydroxyalkanoyl)benzaldoximes **6** in moderate yields. Compounds **6** are considered to arise from the rearrangement of transient N-acyl nitrones. N-Benzoyloxy-2-(hydroxy)diphenylacetamide (**10**) reacts with benzaldehyde dimethylacetal to yield the 4-oxazolidone **11**, which is converted by catalytic hydrogenation into 3-hydroxy-2,5,5-triphenyloxazolidin-4-one (**7a**).

Vorangegangene Untersuchungen an 2-Hydroxycarbohydroxamsäuren **1** hatten gezeigt^{1b)}, daß bei deren cyclisierender Carbonylierung in Abhängigkeit von der Substitution der Seitenkette sowohl die „interne“ Cyclisierung der freien Hydroxamsäurefunktion zu **2**, als auch Ringschluß unter Beteiligung der alkoholischen Gruppierung zu **3** eintreten kann.

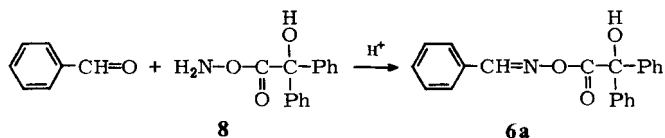


In Fortführung der Untersuchungen an bifunktionellen Hydroxamsäuren als Bausteine heterocyclischer Verbindungen interessierte nunmehr die Reaktion von **1a–e** mit Benzaldehyd-dimethylacetal, wobei a priori unter Berücksichtigung von Literaturergebnissen an N-subst. 2-Hydroxycarbohydroxamsäuren²⁾ und 2-Hydroxycarbonamiden³⁾ mit der Entstehung der Heterocyclen des Typs **4** und **7** gerechnet werden konnte. Wie

nachfolgend gezeigt wird, stehen indes die experimentellen Befunde dieser Umsetzungen in deutlichem Kontrast zu diesen Überlegungen: Erhitzte man eine benzolische Lösung von **1a-e** mit Benzaldehyd-dimethylacetal in Gegenwart katalytischer Mengen 4-Toluolsulfonsäure, so verblieben nach dem Verdampfen des Lösungsmittels zähflüssige Öle, aus denen durch Säulenchromatographie kristalline Substanzen isoliert werden konnten, die aufgrund ihrer Elementarzusammensetzung zwar als Kondensationsprodukte von **1** und **5** anzusehen waren, die spektroskopischen Daten ließen sich jedoch nicht mit den erwarteten Heterocyclen **4** bzw. **7** in Einklang bringen: in den $^1\text{H-NMR}$ -Spektren deutete ein 1-Protonensignal vielmehr auf die Anwesenheit einer Aldoximgruppierung⁴⁾ und die in den IR-Spektren beobachtete intensive (C=O)-Bande bei $1745\text{--}1760\text{ cm}^{-1}$ befand sich in guter Übereinstimmung mit den für O-Acyloxime⁵⁾ beschriebenen Frequenzen.



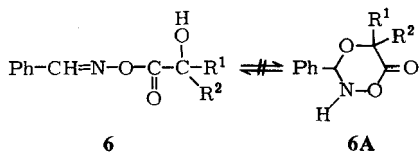
Aufgrund dieser Ergebnisse wurde den fraglichen Verbindungen die Konstitution **6** zugeordnet, die durch folgendes Experiment Bestätigung fand: Ließ man O-Benziloylhydroxylamin (**8**)⁶⁾ mit Benzaldehyd in Gegenwart eines Festsäure-Katalysators stehen, so erhielt man nach Chromatographie an Kieselgel in 35 % Ausb. eine Substanz, die sich als identisch mit **6a** erwies (IR, Schmp., $^1\text{H-NMR}$).



Eigenschaften der O-Acyloxime **6a-e**

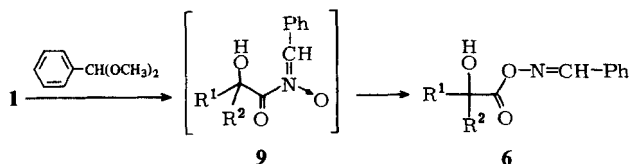
Die in Ausbeuten von 24–52 % anfallenden Acyloxime **6a-e** sind bei Ausschluß von Luftfeuchtigkeit und Aufbewahrung im Kühlschrank beständige Verbindungen; beim Stehenlassen an der Luft erleiden sie allmählichen Zerfall in nicht näher untersuchte Produkte.

Eine zu **6** mögliche⁷⁾ cyclotautomere Form **6A** wird dadurch ausgeschlossen, daß im ¹H-NMR-Spektrum kein Signal für das Methinproton des N,O-Acetals auftritt und auch im IR-Lösungsspektrum nur das für O-Acyloxime typische Estercarbonyl beobachtet wird.



Überlegungen zur Bildungsweise von **6**

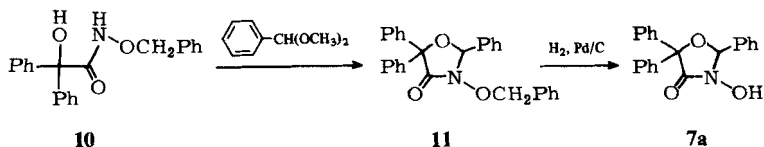
Die Entstehung der unerwarteten Ausweichprodukte **6** kann in Anlehnung an den von *Exner*⁸⁾ der Oximbildung aus Benzohydroxamsäure und Benzaldehyd-diethylacetal zugrunde gelegten Reaktionsmechanismus gedeutet werden: Danach dürfte die Hydroxamsäure **1** im ersten Schritt zum instabilen N-Acylnitron **9** reagieren, aus dem durch N→O-Acylgruppenwanderung das Oxim **6** hervorgeht; die hohe Umlagerungsgeschwindigkeit verhindert offenbar die in Analogie zu N-(2-Hydroxyalkyl)nitronen⁹⁾ denkbare intramolekulare Cycloaddition der Hydroxylfunktion an die Nitrongruppierung zum Oxazolidinderivat **7**.



Im Gegensatz zu heterocyclischen Systemen mit N-Acylnitronstruktur¹⁰⁾ sind offenkettige Vertreter dieses Typs m. W. bis zum heutigen Tage nicht isoliert worden; ihr Auftreten als reaktive Zwischenstufe bei Oxidationsreaktionen von Hydroxamsäuren darf indes aufgrund des vorliegenden, umfangreichen experimentellen Materials als gesichert gelten¹¹⁾.

Ein erstes Ergebnis aus laufenden Untersuchungen zur Reaktion der Alkoxyamide vom Typ **10** zeigt, daß Verbindungen des Typs **7** durch Reaktion mit Benzaldehyd-dimethylacetal in der nachfolgenden Reaktionssequenz erhältlich sind:

Aus **10** resultiert in 71 % Ausb. das 3-Benzyloxy-2,5,5-triphenyloxazolidin-4-on (**11**), aus dem durch Hydrogenolyse in 92 % Ausb. **7a** freigesetzt werden kann, das sich im IR-Spektrum durch eine (C=O)-Valenzschwingung bei 1720 cm⁻¹ und im ¹H-NMR-Spektrum durch ein Signal bei 5.96 ppm für das acetalische Proton deutlich von den spektroskopischen Daten der Verbindungen **6** abhebt.



Experimenteller Teil

IR: Pye Unicam SP 1100, KBr. – $^1\text{H-NMR}$: Varian EM 390, TMS als inn. Stand. – Schmp.: Mettler FP 61. – SC: Kieselgel Woelm 100–200, Akt. I, 20×1.5 cm.

1. Allgemeine Arbeitsvorschrift der Umsetzungen von **1a–e** mit Benzaldehyd-dimethylacetal

10 mmol **1** und 11 mmol Benzaldehyd-dimethylacetal werden in 50 ml wasserfreiem Benzol in Gegenwart von 100 mg 4-Toluolsulfonsäure 1 h rückfließend erhitzt. Die nach dem Verdampfen des Lösungsmittels verbleibenden Öle werden chromatographiert: Nach Durchlauf von 100 ml Benzol eluiert man mit 200 ml Dichlormethan, verdampft das Lösungsmittel i. Vak. und bringt die Rückstände durch Verreiben mit kaltem Petrolether zur Kristallisation.

b) O-Benziloylbenzaldoxim (**6a**): aus der Umsetzung von **1a**. Ausb. 30 %. – Schmp. $122\text{--}123^\circ$ (CCl_4 + Petrolether). – IR: 1760 cm^{-1} (C=O). – $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ (ppm) = 7.12–7.90 (m, 15 arom. H), 8.34 (s, CH=N-). $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{NO}_3$ (331.4) Ber.: C 76.1 H 5.17 N 4.2 Gef.: C 76.1 H 5.15 N 4.3.

b) O-(2-Hydroxy-2-phenylpropionyl)benzaldoxim (**6b**): Aus der Umsetzung von **1b**. Ausb. 52 %. – Schmp. 90° (CCl_4 + Petrolether). IR: 1750 cm^{-1} (C=O). IR (CHCl_3): 1760 cm^{-1} (C=O). – $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ (ppm) = 1.80 (s, CH_3), 6.28 (s, OH), 7.12–7.96 (m, 10 arom. H), 8.58 (s, CH=N-). $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NO}_3$ (269.3) Ber.: C 71.4 H 5.61 N 5.2 Gef.: C 71.6 H 5.67 N 5.3.

c) O-(2-Hydroxy-2-methylpropionyl)benzaldoxim (**6c**): Aus der Umsetzung von **1c**. Ausb. 34 %. – Schmp. 60° (Ether + Petrolether). – IR: 1755 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ (ppm) = 1.43 (s, CH_3 , 6H), 5.54 (s, OH), 7.40–7.87 (m, 5 arom. H), 8.70 (s, CH=N-). $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NO}_3$ (207.2) Ber.: C 63.8 H 6.32 N 6.8 Gef.: C 63.9 H 6.27 N 6.8.

d) O-(1-Hydroxycyclohexylcarbonyl)benzaldoxim (**6d**): Aus der Umsetzung von **1d**. – Ausb. 24 %. – Schmp. 84° (Ether + Petrolether). – IR: 1745 cm^{-1} (C=O). – $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ (ppm) = 1.03–2.00 (m, CH_2 , 10H), 7.40–7.90 (5 arom. H), 8.72 (s, CH=N-). $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_3$ (247.3) Ber.: C 68.0 H 6.93 N 5.7 Gef.: C 67.9 H 7.02 N 5.8.

e) O-Mandeloylbenzaldoxim (**6e**): Aus der Umsetzung von **1e**. Ausb. 31 %. – Schmp. 114° (CCl_4 + Petrolether). – IR: 1760 cm^{-1} (C=O). – $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ (ppm) = 5.30 (m, CH, 1H), 6.26 (d, OH), 7.22–7.83 (m, 10 arom. H), 8.83 (s, CH=N-). $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{NO}_3$ (255.3) Ber.: C 70.6 H 5.13 N 5.5 Gef.: C 70.1 H 5.06 N 5.4.

2) O-Benziloylhydroxylamin (**8**)

10 mmol Benzilsäureimidazolid (aus äquimol. Mengen Benzilsäure und 1,1'-Carbonyldiimidazol in wasserfreiem Dichlormethan) und 30 mmol fein verriebenes Hydroxylammoniumchlorid werden in 300 ml Chloroform 2 h bei Raumtemp. kräftig gerührt. Man extrahiert zunächst mit 50 ml eisgekühlter 1N-HCl und anschließend mit 50 ml ges. Natriumhydrogencarbonatlösung. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. bei 30° Badtemp. verdampft. Man erhält 1,60 g eines farblosen Öls, das im IR (Film) eine (C=O)-Bande bei 1735 cm^{-1} zeigt. Ein Teil des Öls wird in Dichlormethan gelöst und über Kieselgel filtriert. Nach dem Trocknen i. Vak. erhält man analysenreines **8**: $n_D^{20} = 1.5875$. $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{NO}_3$ (243.3). Ber.: C 69.1 H 5.39 N 5.8 Gef.: C 69.4 H 5.04 N 5.5.

3) Umsetzung von O-Benziloylhydroxylamin (**8**) mit Benzaldehyd

Eine Lösung von 5 mmol **8** und 5 mmol Benzaldehyd in 20 ml wasserfreiem Ether läßt man über 1 g Lewatit-Katalysator SC 108/H (Bayer-AG) unter gelegentlichem Umschütteln 4 d stehen. Nach dem Verdampfen des Lösungsmittels wird der Rückstand an Kieselgel chromatographiert. Elution mit

200 ml Dichlormethan liefert 0.43 g (35 %) O-Benziloylbenzaldoxim (**6a**), identisch mit der unter Vorschrift 1a) beschriebenen Substanz.

4) 3-Benzoyloxy-2,5,5-triphenyloxazolidin-4-on (**10**)

5 mmol N-Benzoyloxybenzilsäureamid¹²⁾ werden in 50 ml wasserfreiem Benzol mit 5 ml Benzaldehyd-dimethylacetal und 100 mg 4-Toluolsulfonsäure 45 min rückfließend erhitzt. Nach dem Verdampfen des Lösungsmittels i. Vak. wird der Rückstand an Kieselgel chromatographiert. Elution mit 300 ml Benzol liefert ein farbloses Öl, das aus Ether + Petrolether im Kühlschrank kristallisiert. Ausb. 1.5 g (71 %). – Schmp. 65° (CCl₄ + Petrolether). – IR: 1735 cm⁻¹ (C=O). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = AB-Signal (δ_A = 4.43, δ_B = 4.87, J = 12 Hz), 5.65 (s, O-CH-N), 7.00–7.76 (m, 20 arom. H). C₂₈H₂₃NO₃ (421.5) Ber.: C 79.8 H 5.50 N 3.3 Gef.: C 79.9 H 5.37 N 3.3.

5) 3-Hydroxy-2,5,5-triphenyloxazolidin-4-on (**7a**)

2 mmol **11** werden in 20 ml Ethylacetat gelöst und über 200 mg 10 % Pd/C hydriert. Nach Aufnahme der äquiv. Menge H₂ wird filtriert, das Lösungsmittel i. Vak. verdampft und der feste Rückstand umkristallisiert. Ausb. 92 %. – Schmp. 172° (Dichlormethan + CCl₄). – IR: 3500, 3100 und 2900 (OH), 1720 cm⁻¹ (C=O). – ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) = 5.96 (s, O-CH-N), 7.35–7.68 (m, 15 arom. H), 10.25 (s, N-OH). C₂₁H₁₇NO₃ (331.4) Ber.: C 76.1 H 5.17 N 4.2 Gef.: C 76.0 H 5.26 N 4.1.

Literatur

- 1a) Teilweise vorgetragen auf der Hauptversammlung der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft in Freiburg, 30.9.–4.10.1981. – 1b) D. Geffken, Justus Liebigs Ann. Chem. 1982, 211.
- 2 D. Geffken, Heterocycles 12, 519 (1979).
- 3 H. O. L. Fischer, G. Dangschat und H. Stettiner, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 65, 1032 (1932); J. W. Cornforth und R. H. Cornforth, J. Chem. Soc. 1949, 1028; T. Kametani, K. Kigasawa, M. Hiragi, N. Wagatsuma, T. Toshitaka und H. Inoue, Heterocycles 9, 819 (1978).
- 4 D. R. Dalton und H. G. Foley, J. Org. Chem. 38, 4201 (1973).
- 5 H. G. Werchan, R. I. Russew, P. Held und H. Schubert, J. Prakt. Chem. 321, 865 (1979).
- 6 Die Synthese von **8** erfolgte entsprechend Lit.¹³⁾ aus Benzilsäureimidazolid mit Hydroxyammoniumchlorid in Chloroform. Interessanterweise unterbleibt bei diesen Bedingungen die Bildung des „normalen“ N-Acylprodukts¹⁴⁾; allerdings lagert **8** erwartungsgemäß¹⁵⁾ allmählich in die stabilere Benzilohydroxamsäure **1a** um.
- 7 P. R. Jones, Chem. Rev. 63, 461 (1963).
- 8 O. Exner, Collect. Czech. Chem. Commun. 21, 1500 (1956).
- 9 W. Kliegel und H. Becker, Chem. Ber. 110, 2067, 2090 (1977).
- 10 H. Gnichtel und K. E. Schuster, Chem. Ber. 111, 1171 (1978); H. Gnichtel und M. Beier, Justus Liebigs Ann. Chem. 1981, 312.
- 11 D. Griller und M. J. Perkins, J. Am. Chem. Soc. 102, 1354 (1980); S. A. Hussain, A. H. Sharma und M. J. Perkins, J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1979, 289.
- 12 D. Geffken, Chemiker-Ztg. 103, 299 (1979).
- 13 D. Geffken, Arch. Pharm. (Weinheim) 313, 377 (1980).
- 14 G. Zinner und M. Hitze, Arch. Pharm. Ber. Dtsch. Pharm. Ges. 302, 788 (1969).
- 15 W. P. Jencks, J. Am. Chem. Soc. 80, 4581, 4585 (1958).