

Arch. Pharm. (Weinheim) 316, 063–068 (1983)

Reaktionen von *N*-Alkoxycycliminiumsalzen, 13. Mitt.¹⁾

Reaktionen nitrosubstituierter 2-Chlor-*N*-methoxy-pyridiniumsalze mit Carbanionen

Jörg Schnekenburger* und Heinz Riedel

Pharmazeutisches Institut der Universität Kiel, Gutenbergstr. 76–78, 2300 Kiel
Eingegangen am 28. Dezember 1981

Das von uns in den vorangehenden Mitteilungen beschriebene Reaktionsverhalten der Pyridiniumsalze **1a** und **1c** gegenüber *N*-Basen läßt sich auch auf ambidente CH-acide Verbindungen übertragen. Während **1a** durch Angriff an C-6, anschließende Ringöffnung und Bildung von Polyenderivaten **2** gekennzeichnet ist, entstehen aus **1c** durch nucleophile Substitution des Chloratoms vorwiegend in 2-Stellung substituierte Pyridiniumverbindungen **5**.

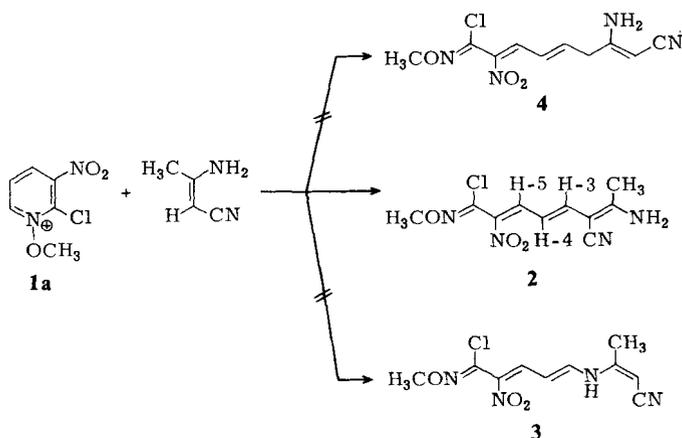
Reactions of *N*-Alkoxycycliminium Salts, XIII: Reactions of Substituted 2-Chloro-*N*-methoxy-pyridinium Salts with Carbanions

As with *N*-bases, the pyridinium salts **1a** and **1c** also react with ambident CH-acidic compounds. While **1a** is attacked at C-6 and reacts by ring cleavage to give the polyene derivatives **2**, the salt **1c** forms the 2-substituted pyridinium compounds **5** by nucleophilic substitution of the chlorine atom.

Angesichts der hohen Reaktivität der Pyridiniumsalze **1a** und **1c** gegenüber polaren Solventien²⁾ und *N*-Basen^{1,3)} waren entsprechende Umsetzungen mit CH-aciden Verbindungen vom β -Dicarbonyltyp überraschend wenig ergiebig. So führten Umsetzungen mit Malodinitril, Malonsäurediestern und Cyanessigester, bei denen *Severin*, *Bätz* und *Lerche*⁴⁾ sowie *Pauls* und *Kröhnke*⁵⁾ in Gegenwart von Triethylamin oder Ethyldiisopropylamin Pyridonmethidderivate in guter Ausbeute erhalten hatten, ohne Zusatz von Hilfsbasen zu keiner erkennbaren Reaktion. Nach Zusatz von Ethyldiisopropylamin bzw. anderer tertiärer Amine (als Hilfsbase) wirken diese jedoch nicht als Reaktionskatalysatoren, sondern treten mit der CH-aciden Komponente als Reaktand in Konkurrenz, wobei durch Angriff an der OCH₃-Gruppe und Abspaltung von Formaldehyd überwiegend die entsprechenden 2-Chlor-nitro-pyridine entstehen. Deutlich bessere Ergebnisse lieferten Umsetzungen mit ambidenten nucleophilen Reagenzien wie 3-Aminocrotonsäure- bzw. 3-Aminozimtsäurederivaten. Dieser Befund, der auch früheren Untersuchungen von *Schnekenburger* und *Heber-Brunschweiler*⁶⁾ an cyansubstituierten *N*-Methoxypyridiniumsalzen entspricht, bestätigt die bekannte Tatsache, daß sich bei Umsetzungen mit CH-aciden Ketonen die durch basische Katalysatoren bedingten Nebenreaktionen vermeiden lassen, wenn die entsprechenden Enamine eingesetzt werden. Umsetzungen von **1a** bzw. **1c** mit diesen Reagenzien waren auch deshalb von Interesse, weil letztere über 3 reaktive Zentren im Molekül verfügen. Beispiele für den Angriff der CH-aciden

Methylgruppe sind die von *Anghelova* und *Ivanov*⁷⁾ beschriebenen Kondensationen 3-substituierter Crotonsäureester mit aromatischen Aldehyden zu 2,4-Pentadiensäuren. Verschiedene andere Autoren^{8,9,10)} berichteten, daß 3-Amino-crotonsäureester von Alkylierungs- oder Acylierungsmitteln entweder am Stickstoffatom oder am α -C-Atom angegriffen werden können. Eine Bestätigung dieses variablen Reaktionsverhaltens lieferten ebenfalls Umsetzungen mit cyansubstituierten N-Methoxy-pyridiniumsalzen, die von *Schnekenburger* und Mitarb.⁶⁾ durchgeführt wurden. Die hier durch gleichzeitigen Angriff des α -C-Atoms (B) und der Aminogruppe (C) erhaltenen Gemische zeigten eine deutliche Abhängigkeit der relativen Bildungsrate beider Komponenten von den verwendeten Solventien.

Entsprechende Umsetzungen von **1a** und **1c**, die wegen der hohen Reaktivität dieser Verbindungen in polaren Solventien²⁾ und der guten Löslichkeit in Acetonitril durchgeführt wurden, zeigten hier jedoch, daß insbesondere bei tiefen Temperaturen (-10°) die Pyridiniumionen in allen Fällen überwiegend durch das CH -acide α -C-Atom angegriffen werden. Dies ist insofern überraschend, weil nach unserer Erfahrung aliphatische Amine und Chlornitropyridinium-Ionen¹⁾ äußerst leicht miteinander reagieren. Dagegen entsprechen die unterschiedlichen Angriffsorte von **1a** und **1c** am Pyridinring dem in den vorigen Mitt.¹⁾ beschriebenen Reaktionsschema dieser Verbindungen mit schwach basischen Aminen.



So reagiert 2-Chlor-3-nitro-N-methoxy-pyridinium-(perchlorat) (**1a**) mit einer Reihe von Derivaten der 3-Aminocrotonsäure und 3-Aminozimtsäure durch Angriff an C-6 zu ringoffenen Aminoheptatriencarbonsäurederivaten **2**, die ohne Hydrolyse der Aminfunktion in guter Ausbeute isoliert werden konnten. Da jedoch mit steigender Temperatur in geringfügiger Menge Nebenprodukte entstehen, kann die Bildung der alternativen Strukturen **3** und **4**, bzw. von Derivaten von **2** durch nucleophile Substitution des Chloratoms, nicht vollständig ausgeschlossen werden. Ihr mengenmäßiger Anteil ist jedoch unbedeutend.

Vergleicht man die ¹H-NMR-Spektren der Heptatriencarbonsäurederivate **2a-d** mit denen entsprechender aminsubstituierter Pentadienimine^{1,3)}, so fällt auf, daß die für

Tab. 1: Verbindungen **2**

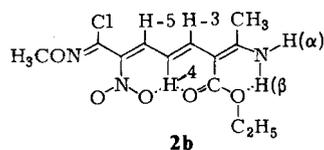
Verbind.	R ¹	R ²	Schmp. °	Ausb. (%)
2a	CN	CH ₃	162	57
2b	COOC ₂ H ₅	CH ₃	160	55
2c	COOCH ₃	CH ₃	151	51
2d	CN	C ₆ H ₅	155	38

letztere Verbindungen gegenüber Pyridinderivaten auffällige starke diamagnetische Verschiebung der Signale des zur NO₂-Gruppe β-ständigen Protons (in Schema 2 = H-4) in den Bereich 5–6 ppm (δ) deutlich weniger ausgeprägt ist.

Tab. 2: ¹HNMR-Spektren (in ppm gegen TMS) der Verb. **2a–d**

Verbindung	Solvens	H-3	H-4	H-5	N-H ₂	N-H _β	J _{3/4}	J _{4/5}
2a	CD ₃ CN (DMSO-d ₆)	7,65	6,06	8,15	8 (br)	8 (br)	14	13
2b	CD ₃ CN (DMSO-d ₆)	7,73	6,83	8,23	9,1	10,1	14	13
2c	CD ₃ CN (DMSO-d ₆)	7,76	6,8	8,26	9,1	10,0	14	13
2d	CD ₃ CN (DMSO-d ₆)	8,23	6,2	8,23	9	9	13	13

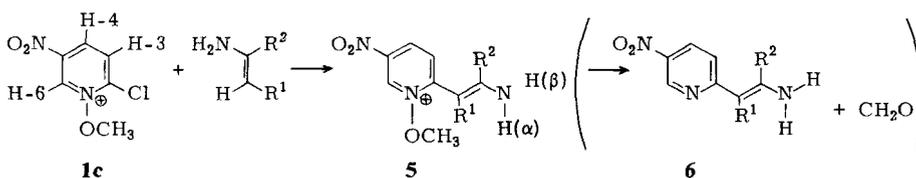
So liegt das H-4-Signal bei der mit Aminocrotononitril erhaltenen Verbindung **2a** bei 6,05 ppm, jenes der mit Aminocrotonsäureethylester erhaltenen Verbindung **2b** sogar bei 6,83 ppm. Für obige Verbindungen ist deshalb folgende durch intramolekulare Wasserstoffbrückenbindungen stabilisierte Struktur anzunehmen:



Ethoxycarbonyl- und Aminogruppe sind in **2b** vermutlich, wie oben dargestellt, *cis*-konfiguriert, da die starke Verschiebung der N-H-Protonen-Signale nach tiefem Feld (9–10 ppm) sowie deren Aufspaltung in 2 Singulets nur durch die Ausbildung von Wasserstoffbrückenbindungen zu erklären ist. Diese Annahme wird auch durch die IR-Spektren bestätigt (C=O 1670 cm⁻¹) und steht im Einklang mit IR- und NMR-spek-

trooskopischen Untersuchungen von Sanchez und Aldave¹¹⁾, wonach 3-Aminocrotonsäureester in Lösung vollständig in der *Z*-Konfiguration vorliegen.

Entsprechende Umsetzungen des 2-Chlor-5-nitro-*N*-methoxyppyridiniumsalzes **1c** sind gekennzeichnet durch Angriff an C-2 des Pyridinrings unter Substitution des Halogenatoms, wobei auch hier wieder die völlige Dominanz des CH-aciden Reaktionszentrums am Nucleophil bemerkenswert ist. Werden die Nucleophile nicht in der üblichen Konzentration ($0,2\text{--}0,5 \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$) in Acetonitril, sondern etwa 10-fach verdünnt in Dichlormethan vorgelegt, so fallen nach Zusatz einer Lösung von **1c** in Acetonitril die Pyridinverbindungen **5** spontan aus.



Tab. 3: Verbindungen 5

Verbind.	R ¹	R ²	Schmp. °	Ausb. (%)
5a	CN	CH ₃	181	81
5b	COOC ₂ H ₅	CH ₃	126	51
5e	CONH ₂	C ₆ H ₅	185	44
5f	COCH ₃	CH ₃	127	90

Unter veränderten Reaktionsbedingungen nimmt die Zahl der Nebenprodukte deutlich zu. So entstehen in konzentrierterer Lösung der Reaktanden nach mehrstündigem Stehen bei Raumtemperatur in zunehmendem Maße durch Abspaltung der OCH₃-Gruppe in 2-Stellung substituierte Pyridinderivate **6**. Weitere Nebenprodukte spielen quantitativ nur eine untergeordnete Rolle.

Tab. 4: Verbindungen 6

Verbind.	R ¹	R ²	Schmp. °	Ausb. (%)
6b	COOC ₂ H ₅	CH ₃	97	23
6e	CONH ₂	C ₆ H ₅	167	12

Tab. 5: ¹HNMR-Spektren der Verbindungen 5 und 6

Verbind.	Solvens	H-3	H-4	H-6	OCH ₃	NH ₂	J _{3/4}
5a	DMSO-d ₆	8,15	8,8	9,96	4,30	–	9,5
5b	CD ₃ CN	8,30	9,1	10,05	4,20	9,2 (br)	9,5
5e	DMSO-d ₆	7,65	8,65	10,28	4,26	9,3 (br)	9,5
5f	CD ₃ CN	8,25	9,05	9,85	4,2	10,7 (br)	9,5
6b	CDCl ₃	7,55	8,4	9,4	–	–	9
6e	CD ₃ CN	6,65	7,8	9,25	–	8,2 (br)	9

Den Fonds der chemischen Industrie sei für Sachbeihilfen herzlich gedankt.

Experimenteller Teil

Schmp. (unkorr.): Schmp.-Bestimmungsapparat nach TOTTOLI. *IR-Spektren*: PERKIN-ELMER Gitterspektrometer 237 (KBr-Peßlinge). ¹HNMR-Spektren: Varian Spektrometersystem EM 360-A (TMS als inn. Stand).

2-(1-Aminoethyliden)-7-chlor-7-methoxyimino-6-nitro-3,5-heptadiencarbonsäureethylester (2b)

290 mg (1,0 mmol) 2-Chlor-3-nitro-*N*-methoxypyridinium(perchlorat) (1a) werden in 4–5 ml absol. Acetonitril gelöst und auf –15° abgekühlt. Nach Zusatz von 258 mg (2,0 mmol) 3-Aminocrotonsäureethylester wird das spontan gebildete Heptatrienimin 2b sofort mit Eiswasser ausgefällt. Die Kristalle werden mit Wasser gewaschen, getrocknet, in wenig Acetonitril aufgenommen und nach Reinigung mit Aktivkohle erneut mit Eiswasser ausgefällt. Schmp.: 160°; Ausb.: 175 mg (55 % d. Th.); IR (KBr): 3380, 3280 (NH₂), 1670 (CO), 1550, 1290 cm⁻¹ (NO₂). Analog wurden 2a, 2c und 2d hergestellt.

2-(2-Amino-1-ethoxycarbonyl-propen-1-yl)-1-methoxy-5-nitro-pyridiniumperchlorat (5h)

776 mg (6,0 mmol) 3-Aminocrotonsäureethylester werden in 40 ml Dichlormethan gelöst und tropfenweise mit einer Lösung von 290 mg (1,0 mmol) 1c in 4–5 ml absol. Acetonitril versetzt. Die spontan einsetzende Fällung wird durch Etherzusatz und Eiskühlung vervollständig und nach Filtration und Trocknung aus Methanol/Ether umkristallisiert. Schmp.: 125–126°; Ausb.: 195 mg (51 % d. Th.); IR (KBr): 3480, 3270 (NH₂), 1690 (CO), 1540, 1365 (NO₂), 1100 cm⁻¹ (ClO₄). Analog wurden 5a, 5e und 5f dargestellt.

3-Amino-2-(5-nitropyridyl-2-)-crotonsäureethylester (6b)

290 mg (1,0 mmol) 1c werden in 4–5 ml absol. Acetonitril gelöst und mit 258 mg (2,0 mmol) 3-Aminocrotonsäureethylester versetzt. Nach 2–3 h bei Raumtemp. wird 6b sc (Kieselgel 60, Elutionsm. Chloroform) abgetrennt. Umkristallisation aus Ether/Petrolether, Schmp.: 97°, Ausb.: 58 mg (23 % d. Th.); IR (KBr): 3380, 3290 (NH₂) 1670 (CO), 1510, 1365 cm⁻¹ (NO₂). Analog wurde 6e dargestellt.

Literatur

- 1 12. Mitt.: J. Schnekenburger und H. Riedel, Arch. Pharm. (Weinheim) 316, 27 (1983).
- 2 10. Mitt.: J. Schnekenburger und H. Riedel, Arch. Pharm. (Weinheim) 315, 825 (1982).
- 3 11. Mitt.: J. Schnekenburger und H. Riedel, Arch. Pharm. (Weinheim) 316, 21 (1983).
- 4 Th. Severin, D. Bätz und H. Lerche, Chem. Ber. 103, 1 (1970).
- 5 H. Pauls und F. Kröhnke, Chem. Ber. 110, 1294 (1977).
- 6 J. Schnekenburger, D. Heber und E. Heber-Brunschweiler, Justus Liebigs Ann. Chem. 1976, 1799.
- 7 Y. Angelhova und Ch. Ivanov, Chem. Ber. 106, 2643 (1973).
- 8 R. Behrend, Justus Liebigs Ann. Chem. 314, 209 (1901).
- 9 J.N. Collie, Justus Liebigs Ann. Chem. 226, 309 (1884).
- 10 E. Benary, F. Reiter und H. Sonderup, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 42, 3912 (1909).
- 11 A.G. Sanchez und M.T. Aldave, J. Chem. Soc. (C) 1968, 2570.

[Ph 545]

Arch. Pharm. (Weinheim) 316, 068-075 (1983)

Ungesättigte Oxime, 25. Mitt.¹⁾**Zur Umsetzung von 1-Aryl-4,4-dimethyl-1-penten-3-onen mit Hydroxylamin**

Bernard Unterhalt* und Hans Jürgen Reinhold**

Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität, Marbacher Weg 6, D-3550 Marburg/Lahn
Eingegangen am 28. Dezember 1981

Die Reaktion von 1-Aryl-4,4-dimethyl-1-penten-3-onen mit Hydroxylaminhydrochlorid in neutraler Lösung führt zu Gemischen von 1-Aryl-4,4-dimethyl-1-penten-3-on-oximen und 1-Aminoxy-1-aryl-4,4-dimethyl-3-pentanon-oximen 1-5, deren Struktur geklärt wird.

Unsaturated Oximes, XXV: Reactions of 1-Aryl-4,4-dimethyl-1-penten-3-ones with Hydroxylamine

1-Aryl-4,4-dimethyl-1-penten-3-ones react with hydroxylammonium chloride in neutral solution to give mixtures of the 1-aryl-4,4-dimethyl-1-penten-3-one oximes and 1-aminoxy-1-aryl-4,4-dimethyl-pentan-3-one oximes 1-5.

Umsetzungen von α,β -ungesättigten Ketonen der allgemeinen Struktur **I** mit Hydroxylaminhydrochlorid/Bariumcarbonat in Ethanol bei pH 4,5-5,0 führten zu den Oximgemischen (*E/Z*)-**II**, die dc getrennt und u. a. spektroskopisch charakterisiert wurden²⁾.