

Synthesen von Heterocyclen, 112. Mitt.:

Zur Chemie der Ketoximäther

Von

E. Ziegler und K. Belegatis

Aus dem Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie
der Universität Graz

(Eingegangen am 5. März 1968)

Oximäther hydroaromatischer Ringketone reagieren mit monosubstituierten Malonsäurechloriden zu cyclischen Hydroxamsäure-Derivaten (**8 a** bis **8 f**). Ferner können Malonsäuren in Ac_2O oder auch Malonester als Komponenten eingesetzt werden.

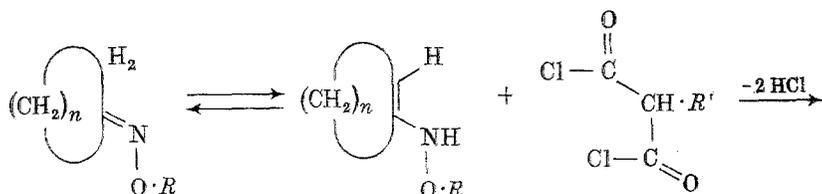
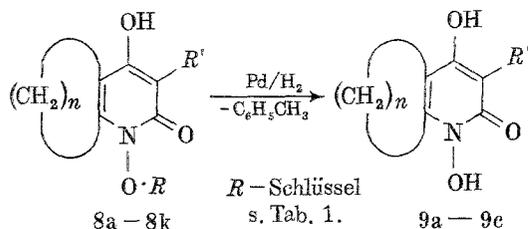
Oxime ethers of cyclic ketones react with monosubstituted malonyl chlorides, alkyl malonates, or malonic acids to yield the cyclic hydroxamic acid derivatives **8 a** to **8 f**.

In einer vorhergehenden Mitteilung¹ ist u. a. gezeigt worden, daß der Diäthylketoxim-O-benzyläther mit Benzyl-malonylchlorid unter Abgabe von 2 HCl zum 6-Äthyl-3-benzyl-1-benzyloxy-4-hydroxy-5-methyl-2-pyridon reagiert.

In der vorliegenden Abhandlung soll gezeigt werden, daß Reaktionen dieser Art an Oximäthern hydroaromatischer Ringketone völlig analog verlaufen. Zu diesem Zwecke setzt man die entsprechenden Oximäther **1** bis **4** in siedendem Benzol mit Malonsäurechloriden (**5** bis **7**) um und gewinnt die gebildeten, cyclischen Hydroxamsäure-Derivate **8 a** bis **8 f** nach Entfernen des Lösungsmittels durch Umfällen aus verd. NaOH/HCl.

Für die Grundstruktur der Endprodukte sprechen folgende spektroskopische Daten, die an der Verbindung **8 c** ermittelt worden sind:

¹ E. Ziegler und K. Belegatis, Mh. Chem. **99**, 995 (1968).

1: $n = 3$, $R = \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ 2: $n = 4$, $R = \text{C}_2\text{H}_5$ 3: $n = 4$, $R = \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ 4: $n = 5$, $R = \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ 5: $R' = \text{CH}_3$ 6: $R' = \text{C}_2\text{H}_5$ 7: $R' = \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ 

8a — 8k

 R -Schlüssel
s. Tab. 1.

9a — 9c

Zwischen 3100 K und 2800 K tritt eine breite O—H-Streckschwingung auf. Die Bande der Carbonylgruppe liegt bei 1620 K, die konjugierten Doppelbindungen zeigen ihre Absorption bei 1580 K. Das UV-Spektrum läßt bei 292 nm ein Maximum ($\log \epsilon$ 3,83) erkennen.

An Stelle der Malonsäurechloride kann aber auch Malonsäure in Essigsäureanhydrid/ POCl_3 als Komponente eingesetzt werden, wobei in 3-Stellung unsubstit. Derivate (8 i und 8 k) entstehen.

Die Verbindungen 8 c, 8 k und 8 f lassen sich in Eisessig mit H_2 -Pd/Kohle zu den N-Hydroxyderivaten 9 a—9 c spalten. Im Prinzip könnten diese Produkte auch in der tautomeren N-Oxidform vorliegen, was aber in diesem Falle nicht zutrifft, wie aus den spektroskopischen Daten zu ersehen ist. Ferner geben die Körper 9 a—9 c die für Hydroxamsäuren spezifische, intensiv rotviolette FeCl_3 -Reaktion²⁻⁵.

Das Auftreten einer Carbonylbande bei 1620 K sowie das Maximum bei 293 nm ($\log \epsilon$ 3,84) stellen den IR-UV-spektroskopischen Nachweis für das Vorliegen der vorgeschlagenen Struktur dar. Das Kernresonanzspektrum weist

² G. T. Neubold und F. S. Spring, J. Chem. Soc. [London] **1948**, 1864.

³ K. G. Cunningham, G. T. Neubold, F. S. Spring und J. Stark, J. Chem. Soc. [London] **1949**, 2091.

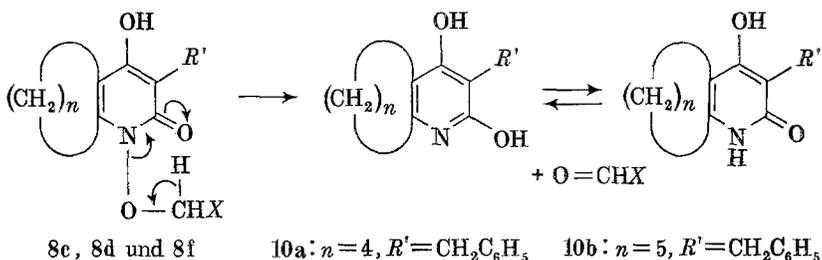
⁴ F. Arndt, L. Ergener und O. Kutlu, Chem. Ber. **86**, 957 (1953).

⁵ L. A. Paquette, Tetrahedron [London] **22**, 25 (1966).

(in **9 a**) das Vorhandensein der Benzylgruppe und auch des Cyclohexenringes aus.

1-Benzyl-4-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydrocarbostyryl (**8 k**) läßt sich mit Diazomethan leicht in 1-Benzyl-4-methoxy-5,6,7,8-tetrahydrocarbostyryl überführen, welches dann hydrierend zum 1-Hydroxy-4-methoxy-5,6,7,8-tetrahydrocarbostyryl gespalten werden kann. Ferner vermag man **8 k** mit Phenyl diazoniumchlorid zur entsprechenden 3-Phenylazoverbindung zu koppeln.

Beim Erhitzen solcher 1-Alkoxy- (bzw. Aralkoxy)-Verbindungen **8 c**, **8 d** und **8 f** im Vakuum über ihren Schmelzpunkt tritt ein Zerfall in Acetaldehyd bzw. Benzaldehyd und in N-unsubstit. 4-Hydroxy-5,6-polymethylen-2-pyridone **10 a** und **10 b** ein. Diese Beobachtung steht im Einklang mit dem Verhalten des 6-Äthyl-3-benzyl-1-benzyl-4-hydroxy-2-pyridons¹, welches bei der Thermolyse ebenfalls Benzaldehyd abgibt. Diese Zerfallsreaktion mag etwa im folgenden Sinne ablaufen:



Verbindungen des Typs **10** können aber auch direkt aus Cyclohexanonoxim-O-äthyläther (**2**) bzw. aus Cycloheptanonoxim-O-benzyläther (**4**) durch Erhitzen mit Benzylmalonsäure-diäthylester auf 240—250° erhalten werden, da bei diesen hohen Reaktionstemperaturen nach der Cyclisierung die Abspaltung der Aldehydkomponente sofort erfolgt.

Für die Unterstützung dieser Arbeit sind wir der Fa. *I. R. Geigy AG*, Basel, zu Dank verpflichtet.

Experimenteller Teil

1. Synthese der Oximäther

Oximäther lassen sich einfach nach der Vorschrift von *Janny*⁶ synthetisieren.

⁶ *A. Janny*, Ber. dtsch. chem. Ges. **16**, 170 (1883).

a) *Cyclopentanonoxim-O-benzyl-äther (1)*

Zu 5 g Cyclopentanonoxim in 10 ml absol. Äthanol werden 1,1 g Na in 10 ml Äthanol und anschließend 6,3 g Benzylchlorid zugegeben und diese Mischung 1 Stde. unter Rückfluß erhitzt. Nach Entfernen des NaCl und des Äthanols wird der Rückstand destilliert. Ausb. 3 g (28% d. Th.); Sdp._{0,2} 100,2°.

C₁₂H₁₅NO.

Ber. C 76,15, H 7,98, N 7,39.

Gef. C 76,45, H 8,05, N 7,34.

b) *Cyclohexanonoxim-O-benzyl-äther (3)*

Analog aus 30 g Cyclohexanonoxim, 6 g Na und 32,5 g Benzylchlorid. Sdp._{0,08} 118°; Ausb. 30 g (50% d. Th.).

C₁₃H₁₇NO.

Ber. N 6,89. Gef. N 7,07.

c) *Cycloheptanonoxim-O-benzyl-äther (4)*

Aus 7,6 g Cycloheptanonoxim, 1,4 g Na und 7,6 g Benzylchlorid entstehen 6 g **4** (46% d. Th.) vom Sdp._{0,2} 114°.

C₁₄H₁₉NO.

Ber. N 6,44. Gef. N 6,41.

2. *1-Alkoxy-(Aralkoxy)-3-R'-4-hydroxy-5,6-polymethylen-2-pyridone 8a bis 8f*

Es werden jeweils die berechneten Mengen an Cyclanonoxim-äther **1** bis **4** mit den entsprechenden Malonsäurechloriden **5** bis **7** in Benzol (bei **8d** in THF) gelöst und etwa 2 bis 3 Stdn. zum Sieden erhitzt. Nach Entfernen des Lösungsmittels fällt man das Rohprodukt aus verd. NaOH/HCl um und kristallisiert aus Äthanol. Ausb., Schmp. und Analysendaten s. Tab. 1.

Tabelle 1. 1-Alkoxy-(Aralkoxy)-3-R'-4-hydroxy-5,6-polymethylen-2-pyridone

Nr.	Substituenten R	R'	-(CH ₂) _n	Umkrist. aus	Ausb., % d.Th.	Schmp., °C	Summen- formel	Ber.			Gef.		
								C	H	N	C	H	N
8a	CH ₂ C ₆ H ₅	CH ₂ C ₆ H ₅	3	Äthanol St	75	210	C ₂₂ H ₂₁ NO ₃	76,06	6,00	4,02	76,09	5,94	4,07
8b	CH ₂ C ₆ H ₅	C ₂ H ₅	4	Äthanol St	50	156	C ₁₈ H ₂₁ NO ₃	72,22	7,07	4,67	72,07	7,12	4,73
8c	CH ₂ C ₆ H ₅	CH ₂ C ₆ H ₅	4	verd. „ B	92	167	C ₂₃ H ₂₃ NO ₃	76,43	6,41	3,87	76,21	6,48	3,43
8d	C ₂ H ₅	CH ₂ C ₆ H ₅	4	Äthanol P	67	207	C ₁₈ H ₂₁ NO ₃	72,22	7,07	4,67	72,15	7,05	4,69
8e	CH ₂ C ₆ H ₅	CH ₃	5	Äthanol N	34	199	C ₁₈ H ₂₁ NO ₃	72,22	7,07	4,67	72,41	7,01	4,77
8f	CH ₂ C ₆ H ₅	CH ₂ C ₆ H ₅	5	Äthanol B	45	179	C ₂₄ H ₂₃ NO ₃	76,78	6,71	3,72	76,91	6,90	3,73
8i	C ₂ H ₅	H	4	Äthanol St	36	241	C ₁₁ H ₁₅ NO ₃	63,14	7,22	6,69	63,02	7,30	6,67
8k	CH ₂ C ₆ H ₅	H	4	Äthanol St	56	237	C ₁₆ H ₁₇ NO ₃	70,83	6,31	5,15	71,01	6,37	5,24

3. *1-Äthoxy-4-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydrocarbostyryl (8 i)*

Zu 2,8 g **2** in 10 ml Ac_2O werden 2 g Malonsäure zugefügt, der Ansatz vorerst 24 Stdn. bei 20° belassen und dann mit 2 ml $POCl_3$ versetzt. Anschließend läßt man 4 Stdn. bei 20°, darauf 24 Stdn. bei — 15° stehen. Die anfallenden Kristalle werden isoliert und aus Äthanol gereinigt. Aus dem Filtrat kann durch Zugabe von H_2O noch zusätzlich **8 i** gewonnen werden. Ausb. 1,5 g (36% d. Th.); Schmp. 241°.

4. *1-Benzyl oxy-4-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydro-carbostyryl (8 k)*

Analog Vers. 3. aus 1 g Malonsäure und 2 g **3** in $Ac_2O/POCl_3$ (s. Tab. 1).

5. *1,4-Dihydroxy-3-benzyl-5,6,7,8-tetrahydrocarbostyryl (9 a)*

Man fügt zu 2 g **8 c** in 150 ml Eisessig Pd-Kohle hinzu und hydriert. Dabei wird die ber. Menge H_2 aufgenommen. Nach Entfernen des Katalysators und des Lösungsmittels verbleiben 1,5 g (96% d. Th.) **9 a**, Schmp. 189°. Aus Äthanol bzw. Dioxan Prismen.

$C_{16}H_{17}NO_3$. Ber. C 70,83, H 6,31, N 5,15.
Gef. C 70,93, H 6,48, N 5,25.

6. *1,4-Dihydroxy-5,6,7,8-tetrahydrocarbostyryl (9 b)*

Analog Vers. 5. aus 1 g **8 k**. Das Rohprodukt wird aus Dioxan kristallisiert. Ausb. 0,6 g (92% d. Th.); Schmp. 206°.

$C_9H_{11}NO_3$. Ber. C 59,66, H 6,11, N 7,73.
Gef. C 59,78, H 6,23, N 7,72.

7. *1,4-Dihydroxy-3-benzyl-5,6-pentamethylen-2-pyridon (9 c)*

Analog Vers. 5. aus 1,2 g **8 f**. Aus Äthanol Plättchen vom Schmp. 165°. Ausb. 0,9 g (98,5% d. Th.).

$C_{17}H_{19}NO_3$. Ber. N 4,90. Gef. N 4,92.

8. *1-Benzyl oxy-4-methoxy-5,6,7,8-tetrahydrocarbostyryl*

2 g **8 k** werden mit äther. Diazomethanlösung 24 Stdn. bei 0° stehengelassen. Nach Einengen fallen 2 g (95% d. Th.) Substanz an. Aus Äther Prismen vom Schmp. 123°.

$C_{17}H_{19}NO_3$. Ber. C 71,56, H 6,71, N 4,90.
Gef. C 71,49, H 6,89, N 5,03.

9. *1-Hydroxy-4-methoxy-5,6,7,8-tetrahydrocarbostyryl*

Die im Vers. 8. beschriebene Verbindung (1,6 g) läßt sich in Eisessig mit Pd-Kohle hydrierend spalten. Aus Äthanol Plättchen vom Schmp. 173°. Ausb. 1 g (90% d. Th.).

$C_{10}H_{15}NO_3$. Ber. N 7,17. Gef. N 7,30.

10. *1-Benzyl oxy-3-benzolazo-4-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydrocarbostyryl*

1,35 g **8 k** werden in verd. Lauge gelöst und auf die übliche Art mit Phenyl-diazoniumsalzlösung gekuppelt. Das amorphe Rohprodukt läßt sich aus

Äthanol kristallin erhalten. Feine, gelbe Nadeln vom Schmp. 158°. Ausb. 1,8 g (95% d. Th.).

$C_{22}H_{21}N_3O_3$. Ber. N 11,19. Gef. N 11,28.

11. *3-Benzyl-4-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydrocarbostyri*l (**10 a**)

a) 1,5 g **8 c** werden bei 14 mm Druck durch 5 Min. auf 200° erhitzt und der freiwerdende Benzaldehyd im Kugelrohr abgefangen. Der Rückstand kristallisiert aus Chlorbenzol in Plättchen vom Schmp. 236°. Ausb. 1,4 g (100% d. Th.).

b) Aus 1 g **8 d** bilden sich nach 10 Min. 0,7 g **10 a** (82% d. Th.). Hier wird Acetaldehyd frei.

c) 1,4 g Cyclohexanonoxim-O-äthyläther (**2**) und 2,5 g Benzylmalonsäure-diäthylester werden 1 Stde. hindurch auf 210—240° erhitzt. Nach Anreiben der Schmelze mit Äther und Reinigung des Rohproduktes aus Äthanol bzw. Chlorbenzol erhält man 1,1 g (43% d. Th.) Kristalle vom Schmp. 236°.

$C_{16}H_{17}NO_4$. Ber. C 75,27, H 6,71, N 5,48.
Gef. C 74,95, H 6,51, N 5,45.

12. *3-Benzyl-4-hydroxy-5,6-pentamethylen-2-pyridon* (**10 b**)

a) Analog Vers. 11. aus 1 g **8 f**; 5 Min. bei 210°. Das Rohprodukt reibt man mit Aceton an und reinigt dann aus Dioxan. Ausb. 0,7 g (98% d. Th.); Schmp. 238°.

b) 4,4 g Cycloheptanonoxim-O-benzyläther (**4**) und 5 g Benzylmalonsäure-diäthylester werden 90 Min. auf 240—250°, dann noch 5 Min. auf 280° erhitzt. Rohprodukt mit Cyclohexan anreiben. Ausb. 4 g (74% d. Th.), Kristalle vom Schmp. 238°.

$C_{17}H_{19}NO_4$. Ber. N 5,20. Gef. N 5,07.