

## Umsetzung CH-acider Verbindungen mit Dichloracetaldehyd-oxim zu (Hydroxyimino)ethyliden-Derivaten

Holger Lerche, Josef Treiber und Theodor Severin \*

Institut für Pharmazie, Pharmazeutische Arzneimittellehre und Lebensmittelchemie der Universität München, Sophienstr. 10, D-8000 München 2

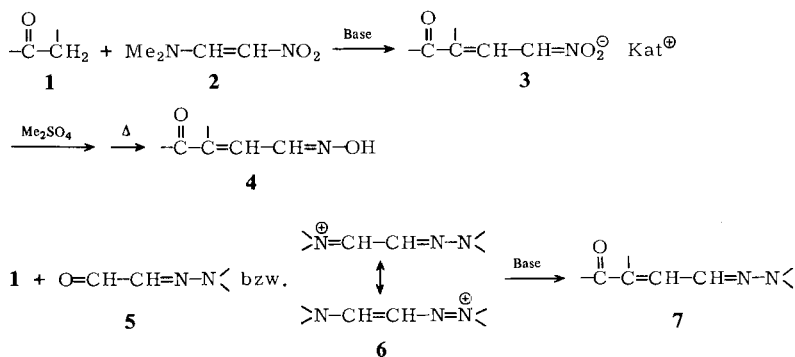
Eingegangen am 12. Dezember 1979

CH-acide Verbindungen lassen sich mit Dichloracetaldehyd-oxim (**15**) und Piperidinium-acetat zu (Hydroxyimino)ethyliden-Derivaten **20** umsetzen. Verbindungen wie 2-Formylcyclohexanon reagieren dabei unter Abspaltung der Formylgruppe. Aus Enaminen und **15** erhält man die gleichen Produkte.

### (Hydroxyimino)ethylidene Derivatives of CH-acidic Compounds by Reaction with Dichloroacetaldehyde Oxime

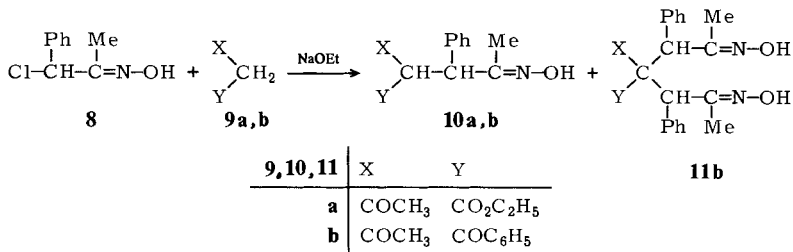
CH-acidic compounds react with dichloroacetaldehyde oxime (**15**) and piperidinium acetate to give (hydroxyimino)ethylidene derivatives **20**. Compounds like 2-formylcyclohexanone react thereby under elimination of the formyl group. The same products are available from enamines and **15**.

Aldehyde, Ketone sowie auch andere CH-acide Verbindungen mit  $\alpha$ -ständiger Methylengruppe (**1**) lassen sich mit 1-Dimethylamino-2-nitroethylen (**2**) zu *aci*-Nitroethyliden-Derivaten **3** umsetzen<sup>1)</sup>. Hydrazoneoethyliden-Derivate (**7**) erhält man durch Kondensation von **1** mit Glyoxalmonohydrazonen **5** oder Hydrazoneiminiumsalzen **6**<sup>2)</sup>. Im Prinzip verlängert man damit die methylenaktive Komponente um zwei Methingruppen und jeweils eine endständige Heterofunktion, die zu vielseitigen Reaktionen fähig ist. So kann man z.B. *aci*-Nitrogruppen über eine *O*-Alkylierung in Oxime umwandeln<sup>1)</sup>.

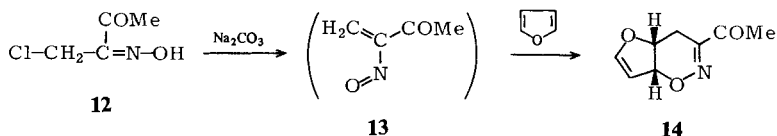


Wie wir im folgenden zeigen, lassen sich (Hydroxyimino)ethyliden-Derivate CH-acider Verbindungen auf einfachere Weise mit Hilfe von Dichloracetaldehyd-oxim darstellen.

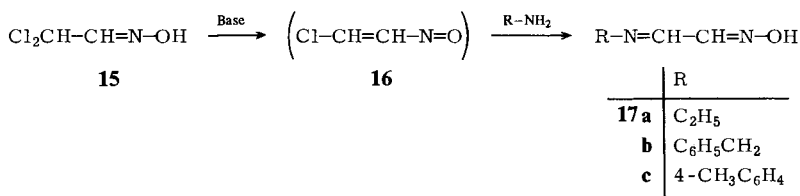
Umsetzungen von  $\alpha$ -mono-Chloroximen mit Carbanionen wurden bereits beschrieben. *Dornow* und *Jordan*<sup>3)</sup> erhielten aus Acetessigester oder Benzoylacetone und dem  $\alpha$ -Chloroxim **8** mit Alkoholat als Base die Substitutionsprodukte **10** und **11**. Es ist anzunehmen, daß dabei ein Nitrosoolefin als Zwischenprodukt auftritt. Derartige Reaktionen wurden später nur vereinzelt zu Synthesen herangezogen<sup>4)</sup>.



Umsetzungen mit dem Grundkörper der Reihe, dem  $\alpha$ -Chloracetaldehyd-oxim, wurden bisher nicht beschrieben. *Gilchrist* und *Roberts*<sup>5)</sup> haben 1-Acetyl-2-chloracetaldehyd-oxim (**12**) nach Abspaltung von Chlorwasserstoff an einige elektronenreiche Heterocyclusen nach Art einer Heterodiensynthese angelagert ( $\rightarrow$  **14**).



Dichloracetaldehyd-oxim (**15**)<sup>6b)</sup> ist aus Dichloracetaldehyd<sup>6a)</sup> und Hydroxylamin leicht zugänglich. Bei Einwirkung von Aminen, auch schon mit Ammoniumacetaten, spaltet **15** Chlorwasserstoff ab. Das wahrscheinlich zunächst gebildete (nicht isolierte) Chlornitrosoethylen (**16**), das man formal als vinyloges Nitrosylchlorid ansehen kann, reagiert mit Basen rasch weiter. Aus **15** und Alkylaminen erhielten wir die stabilen Monoxime **17a** – **c**. Es gelang uns dagegen bisher nicht, nach Umsetzung mit Piperidin oder Morpholin ein stabiles Nitrosoenamin zu isolieren.

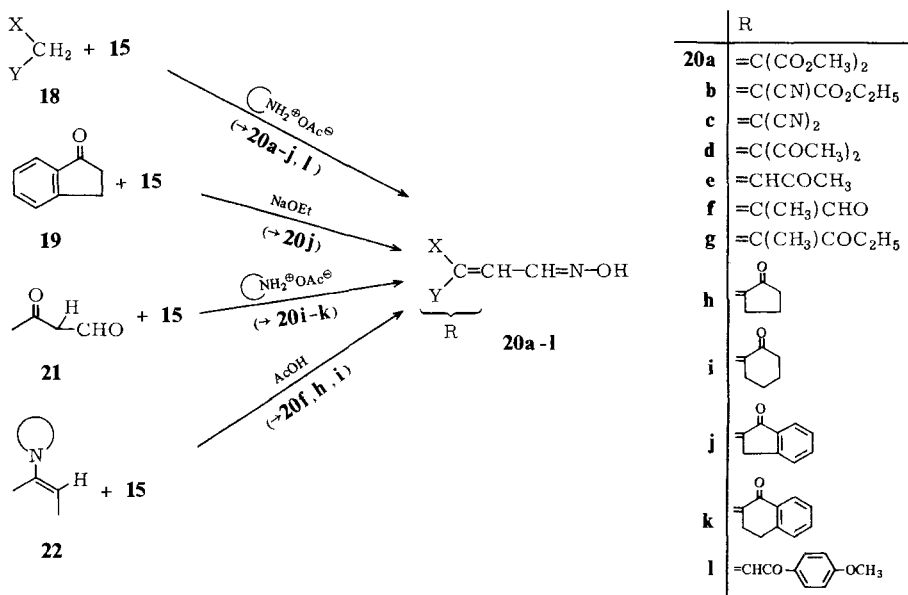


Erhitzt man Malonsäure-dimethylester mit **15** und Piperidinium-acetat in wasserfreiem Tetrahydrofuran, so erhält man in hoher Ausbeute das (Hydroxyimino)ethyliden-Derivat **20a**. Auf die gleiche Weise lassen sich andere stark CH-acide Verbindungen, wie Cyanessigsäure-ethylester und Acetylacetone umsetzen. Mit Alkoholat anstelle von Piperidinium-acetat sind die Ausbeuten wesentlich schlechter.

Dieses Verfahren brachte bei einfachen Ketonen nicht den gewünschten Erfolg. Das noch verhältnismäßig reaktionsfähige 1-Indanon (**19**) ergibt mit **15** und Alkoholat ein (Hydroxyimino)ethyliden-Derivat **20j** in nur 30proz. Ausbeute. Ähnlich ungünstig ist das Ergebnis bei der Umsetzung von Cyclohexanon mit **15** und Piperidinium-acetat

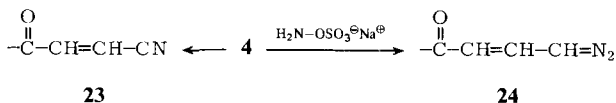
(28% Ausbeute an **20i**). Es ist daher notwendig, die Reaktivität einfacher Ketone zu erhöhen.

Regitz und Mitarbb.<sup>7)</sup> haben zur Einführung der Diazogruppe in Ketone, wie Cyclohexanon, zunächst formyliert und dann mit Tosylazid umgesetzt. Unter Abspaltung der Formylgruppe bildet sich dabei Diazocyclohexanon. Diese Form der Ketonaktivierung ist auch für Umsetzungen mit Dichloracetaldehyd-oxim geeignet. Aus 2-Formylcyclohexanon, 2-Formyl-1-indanon und 2-Formyl-1-tetralon erhält man mit **15** und Piperidinium-acetat die (Hydroxyimino)ethyliden-Derivate **20i – k** weitgehend frei von Nebenprodukten.



Auch Enamine lassen sich mit **15** umsetzen. Dabei ist es von Vorteil, wenn das durch die Enamin Komponente basische Reaktionsmedium durch Zugabe von Essigsäure neutralisiert wird. Auf diesem Wege wurden von uns die Verbindungen **20f, h, i** erhalten.

Mit den früher aus *aci*-Nitroverbindungen des Typs **3** dargestellten (Hydroxyimino)ethyliden-Derivaten **4** von Ketonen haben wir bereits einige weitere Umsetzungen ausgeführt. So erhält man aus **4** durch Abspaltung von Wasser (2-Cyanvinyl)ketone **23**<sup>1)</sup>.



Mit Hydroxylamin-*O*-sulfonsäure lassen sich Diazoverbindungen der allgemeinen Konstitution **24** darstellen. Durch die Gesamtreaktion kann man damit eine Diazoeethyliden-Gruppe in *CH*-acide Verbindungen einführen<sup>8)</sup>. Da die Oxime **20** mit Hilfe von **15** nunmehr leicht zugänglich sind, dürfte dieser Weg zur Synthese ungesättigter Diazoketone von Interesse sein.

Umsetzungen von Hydrazoneethyliden-Derivaten der Konstitution **7** haben wir schon früher eingehend untersucht<sup>2,9</sup>). Auf Grund dieser Ergebnisse kann man erwarten, daß sich die ähnlichen ungesättigten (Hydroxyimino)ketone der Konstitution **20** zur Darstellung von 4-Ketoaldehyden, 4-Ketocarbonsäuren, Pyrrolen, Pyrrolinen und Pyrrolidinen eignen. Über derartige und weitere Folgereaktionen werden wir gesondert berichten.

Dem *Fonds der Chemischen Industrie* danken wir für die Förderung dieser Arbeit.

## Experimenteller Teil

IR-Spektren: Perkin-Elmer 197, KBr-Preßlinge. – <sup>1</sup>H-NMR-Spektren: Varian-T 60-Gerät (innerer Standard Tetramethylsilan,  $\delta = 0.00$ ), Lösungsmittel CDCl<sub>3</sub>. – Massenspektren: Varian CH 7-Gerät bei 70 eV und 200°C, Ionenquellentemp. – Säulenchromatographie: Kieselgel, Akt.-St. III (Woelm), Trockensäulenchromatographie, Säulenlänge 10 cm,  $\varnothing$  2 cm. – Präparative Schichtchromatographie: PSC-Fertigplatten Kieselgel 60 F<sub>254</sub> (Merck). – Alle Oxime sind farblos und kristallisieren aus Ethanol.

*Dichloroacetaldehyd*: Darstellung nach Lit.<sup>6a</sup>), wobei statt Benzoesäureanhydrid Phthalsäureanhydrid verwendet wird.

*Dichloroacetaldehyd-oxim (15)*: Darstellung nach Lit.<sup>6b</sup>). Isomerengemisch, die Integration der Signale bei  $\delta = 6.30$  und  $7.68$  (2d,  $J = 8$  Hz, 2CH) sowie  $6.87$  und  $7.13$  (2d,  $J = 7$  Hz; 2CH) (insgesamt 2H) verhält sich wie 2:1;  $8.37$  (s, breit; 1H, OH).

*Allgemeine Darstellung der Verbindungen 17a–c*: Die Lösung von 127 mg (1.0 mmol) Dichloroacetaldehyd-oxim in 30 ml absol. Tetrahydrofuran wird mit 3.0 mmol des betreffenden Amins versetzt und nach 1/2 h bei Raumtemp. filtriert und i. Vak. eingedampft. Der Rückstand wird in Methylenchlorid gelöst, die Lösung mit Wasser gewaschen, über CaCl<sub>2</sub> getrocknet und erneut i. Vak. eingedampft.

*2-(Ethylimino)acetaldehyd-oxim (17a)*: Aus Ethylamin. Schmp. 96°C, Ausb. 78 mg (78%). – IR: 3200–2700, 1650 cm<sup>-1</sup>. – <sup>1</sup>H-NMR:  $\delta = 1.38$  und  $3.73$  (t und q,  $J = 7$  Hz; 3 und 2H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>),  $8.03$  (s; 2H, 2CH),  $11.67$  (s, breit; 1H, OH).

C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>O (100.1) Ber. C 47.99 H 8.05 N 27.98  
Gef. C 48.21 H 8.16 N 28.11 Molekülmasse 100 (MS)

*2-(Benzylimino)acetaldehyd-oxim (17b)*: Aus Benzylamin. Schmp. 107°C, Ausb. 140 mg (86%). – IR: 3300–2700, 1640 cm<sup>-1</sup>. – <sup>1</sup>H-NMR:  $\delta = 4.73$  (s, verbreitert; 2H, CH<sub>2</sub>),  $7.39$  (mc; 5H, Aromaten-H),  $7.84$  (d,  $J = 9$  Hz; 1H, CH),  $8.23$  (d, Linien verbreitert,  $J = 9$  Hz; 1H, CH).

C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O (162.2) Ber. C 66.65 H 6.21 N 17.27  
Gef. C 66.45 H 6.19 N 17.11 Molekülmasse 162 (MS)

*2-(4-Methylphenylimino)acetaldehyd-oxim (17c)*: Aus *p*-Toluidin. Schmp. 127°C, Ausb. 136 mg (84%). – IR: 3300–2200, 1620 cm<sup>-1</sup>. – <sup>1</sup>H-NMR:  $\delta = 2.33$  (s; 3H, CH<sub>3</sub>),  $7.19$  (mc; 4H, Aromaten-H),  $8.08$  und  $8.28$  (2d,  $J = 8$  Hz; 2H, 2CH).

C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O (162.2) Ber. C 66.65 H 6.22 N 17.27  
Gef. C 66.53 H 6.11 N 17.08 Molekülmasse 162 (MS)

### Methoden zur Darstellung der Oxime 20a–l

A) In 30 ml absol. Tetrahydrofuran löst man nacheinander 1 mmol der betreffenden CH-aciden Verbindung, 127 mg (1 mmol) **15**, 120 mg (2 mmol) Eisessig sowie 170 mg (2 mmol) Piperidin und erhitzt 0.5 h unter Rückfluß. Die Lösung wird filtriert und i. Vak. eingedampft. Den Rückstand löst man in 50 ml Essigsäure-ethylester, wäscht 2mal mit je 20 ml Wasser, trocknet

über  $\text{CaCl}_2$  und dampft erneut i. Vak. ein. Das halbkristalline Produkt wird nach a) mit getrocknetem Ether geschüttelt und abgesaugt, nach b) mit Methylchlorid bzw. Essigsäure-ethylester durch SC gereinigt oder nach c) durch präparative Schichtchromatographie mit Petrolether/Essigsäure-ethylester (2 + 1) getrennt (Zone bei  $R_F = 0.4/0.5$ ). Die Ausbeuten wurden nach den Reinigungsschritten a) – c) bestimmt.

B) Man löst nacheinander 1 mmol des betreffenden Enamins, 120 mg (2 mmol) Eisessig und 127 mg (1 mmol) **15** in 30 ml absol. Tetrahydrofuran und rührt 0.5 h a) bei Raumtemp., b) im Methanol/ $\text{CO}_2$ -Bad. Das Filtrat wird wie unter A) aufgearbeitet.

C) Statt des Ketons setzt man das betreffende  $\alpha$ -Formylketon nach Methode A) in 30 ml absol. Ether um.

D) Die Lösung von 127 mg (1 mmol) **15** und 1 mmol des betreffenden Ketons in 30 ml Ethanol wird mit 46 mg (2 mmol) Natrium, gelöst in 5 ml Ethanol, versetzt und 10 min unter Rückfluß erhitzt. Man verdünnt mit Wasser und extrahiert mehrmals mit Methylchlorid. Die Extrakte werden mit Wasser gewaschen, über  $\text{CaCl}_2$  getrocknet und i. Vak. eingedampft. Reinigung erfolgt nach A), a) – c).

**3-Hydroxyimino-1-propen-1,1-dicarbonsäure-dimethylester (20a)**: Aus Malonsäure-dimethylester nach A). Schmp. 71 °C, Ausb. 150 mg (80%). – IR: 3350, 1740, 1720, 1620  $\text{cm}^{-1}$ . –  $^1\text{H-NMR}$ :  $\delta = 3.83$  (s; 6H, 2 $\text{CH}_3\text{O}$ ), 6.30 und 7.61 (2d,  $J = 8$  Hz; 2H, 2CH), 9.4 (s, breit; 1H, OH).

$\text{C}_7\text{H}_9\text{NO}_5$  (187.2) Ber. C 44.93 H 4.85 N 7.48

Gef. C 44.91 H 4.71 N 7.38 Molekülmasse 187 (MS)

**1-Cyan-3-hydroxyimino-1-propen-1-carbonsäure-ethylester (20b)**: Aus Cyanessigsäure-ethylester nach A). Schmp. 98 °C, Ausb. 130 mg (77%). – IR: 3350, 2230, 1720, 1605  $\text{cm}^{-1}$ . –  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta = 1.44$  und 4.41 (t und q,  $J = 7$  Hz; 3 und 2H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 7.93 und 8.23 (2d,  $J = 9$  Hz; 2H, 2CH).

$\text{C}_7\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_3$  (168.2) Ber. C 50.00 H 4.80 N 16.66

Gef. C 49.91 H 4.94 N 16.47 Molekülmasse 168 (MS)

**3-Hydroxyimino-1-propen-1,1-dicarbonitril (20c)**: Aus Malonodinitril nach A). Schmp. 91 °C, Ausb. 86 mg (71%). – IR: 3550–2700, 2250, 1630  $\text{cm}^{-1}$ . –  $^1\text{H-NMR}$  ( $[\text{D}_6]\text{Aceton}$ ):  $\delta = 8.01$  und 8.27 (2d,  $J = 10$  Hz; 2H, 2CH).

$\text{C}_5\text{H}_3\text{N}_3\text{O}$  (121.1) Ber. C 49.59 H 2.50 N 34.70

Gef. C 49.51 H 2.48 N 34.47 Molekülmasse 121 (MS)

**3-Acetyl-5-hydroxyimino-3-penten-2-on (20d)**: Aus Acetylaceton nach A). Schmp. 167 °C, Ausb. 106 mg (68%). – IR: 3500–2800, 1720, 1620  $\text{cm}^{-1}$ . –  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta = 2.13$  (s; 6H, 2 $\text{CH}_3$ ), 6.51 und 7.57 (2d,  $J = 8$  Hz; 2H,  $\text{CH}_2$ ).

$\text{C}_7\text{H}_9\text{NO}_3$  (155.2) Ber. C 54.19 H 5.85 N 9.03

Gef. C 54.10 H 5.63 N 9.01 Molekülmasse 155 (MS)

**5-Hydroxyimino-3-penten-2-on (20e)**<sup>8)</sup>: Aus Aceton nach A). Ausb. 43 mg (38%).

**4-Hydroxyimino-2-methyl-2-butenal (20f)**: Aus Propionaldehyd nach A), aus 1-Morpholino-1-propen nach B), b). Schmp. 51 °C, Ausb. nach A) 52 mg (46%), nach B) 66 mg (58%). – IR: 3600–2500, 1690, 1630  $\text{cm}^{-1}$ . –  $^1\text{H-NMR}$ :  $\delta = 2.00$  (d,  $J = 1$  Hz; 3H,  $\text{CH}_3$ ), 6.98 (dq,  $J = 10$  und 1 Hz; 1H, CH), 8.31 (d,  $J = 10$  Hz; 1H, CH), 9.63 (s; 1H, CHO).

$\text{C}_5\text{H}_7\text{NO}_2$  (113.1) Ber. C 53.10 H 6.24 N 12.38

Gef. C 53.48 H 6.21 N 12.21 Molekülmasse 113 (MS)

**6-Hydroxyimino-4-methyl-4-hexen-3-on (20g)**<sup>8)</sup>: Aus Diethylketon nach A). Ausb. 35 mg (25%).

2-[2-(Hydroxyimino)ethyliden]cyclopentanon (**20h**): Aus Cyclopentanon nach A) und aus 1-Pyrrolidino-1-cyclopenten nach B), a). Schmp. 142 °C, Ausb. nach A) 65 mg (47%), nach B) 71 mg (51%). – IR: 3600–2800, 1710, 1630 cm<sup>-1</sup>. – <sup>1</sup>H-NMR: δ = 1.7–3.0 (m; 6H, 3CH<sub>2</sub>), 6.98 (dt, *J* = 10 und 3 Hz; 1H, CH), 8.02 (d, *J* = 10 Hz; 1H, CH).

C<sub>7</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>2</sub> (139.2) Ber. C 60.42 H 6.52 N 10.07  
Gef. C 60.51 H 6.51 N 10.09 Molekülmasse 139 (MS)

2-[2-(Hydroxyimino)ethyliden]cyclohexanon (**20i**): Aus Cyclohexanon nach A), aus 1-Piperidino-1-cyclohexen nach B), a) und aus 2-Formylcyclohexanon nach C). Schmp. 148 °C, Ausb. nach A) 43 mg (28%), nach B) 90 mg (59%), nach C) 93 mg (61%). – IR: 3600–2800, 1710, 1660 cm<sup>-1</sup>. – <sup>1</sup>H-NMR: δ = 1.7–2.1 (m; 4H, 2CH<sub>2</sub>), 2.4–2.9 (m; 4H, 2CH<sub>2</sub>), 7.04 (dt, *J* = 10 und 2 Hz; 1H, CH), 8.08 (d, *J* = 10 Hz; 1H, CH).

C<sub>8</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>2</sub> (153.2) Ber. C 62.73 H 7.24 N 9.14  
Gef. C 62.61 H 7.18 N 9.04 Molekülmasse 153 (MS)

2-[2-(Hydroxyimino)ethyliden]-1-indanon (**20j**)<sup>1)</sup>: Aus 1-Indanon nach A) und D), aus 2-Formyl-1-indanon nach C). Ausb. nach A) 60 mg (32%), nach C) 89 mg (48%) und nach D) 56 mg (30%). – <sup>1</sup>H-NMR: δ = 3.68 (d, *J* = 2 Hz; 2H, CH<sub>2</sub>), 7.58 (dt, *J* = 11 und 2 Hz; 1H, CH), 7.4–8.0 (m; 4H, Aromaten-H), 8.15 (d, *J* = 11 Hz; 1H, CH).

2-[2-(Hydroxyimino)ethyliden]-3,4-dihydronaphthalin-1(2H)-on (**20k**): Aus 2-Formyl-1-tetralon nach C). Schmp. 173 °C, Ausb. 97 mg (48%). – IR: 3500–2800, 1695, 1610 cm<sup>-1</sup>. – <sup>1</sup>H-NMR: δ = 2.87 (s; 4H, 2CH<sub>2</sub>), 7.1–8.2 (m; 6H, Aromaten-H, 2CH).

C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>2</sub> (201.2) Ber. C 71.63 H 5.51 N 6.96  
Gef. C 71.54 H 5.49 N 6.91 Molekülmasse 202 (MS)

4-Hydroxyimino-1-(4-methoxyphenyl)-2-buten-1-on (**20l**)<sup>1)</sup>: Aus 4-Methoxyacetophenon nach A). Ausb. 72 mg (35%). – <sup>1</sup>H-NMR: δ = 3.95 (s; 3H, CH<sub>3</sub>O), 7.10 und 8.09 (2d, *J* = 9 Hz; 4H, Aromaten-H), 7.0–8.2 (m; 3H, 3CH).

## Literatur

- 1) <sup>1a)</sup> Th. Severin und B. Brück, Chem. Ber. **98**, 3847 (1965). – <sup>1b)</sup> Th. Severin und I. Ipach, ebenda **111**, 692 (1978), und vorhergehende Mitteilungen dieser Reihe.
- 2) <sup>2a)</sup> D. Carasco und F. Bartulin, Rev. R. Acad. Cienc. Exactas, Fis. Nat. Madrid **62**, 485 (1968) [Chem. Abstr. **70**, 28512n (1969)]. – <sup>2b)</sup> Th. Severin und R. Adam, Chem. Ber. **108**, 88 (1975). – <sup>2c)</sup> Th. Severin, R. Adam und H. Lerche, ebenda **108**, 1756 (1975).
- 3) A. Dornow und H. D. Jordan, Chem. Ber. **94**, 76 (1961).
- 4) <sup>4a)</sup> E. J. Corey, M. Petrzilka und Y. Ueda, Tetrahedron Lett. **1975**, 4343. – <sup>4b)</sup> Helv. Chim. Acta. **60**, 2294 (1977). – <sup>4c)</sup> W. Oppolzer, M. Petrzilka und K. Bättig, Helv. Chim. Acta **60**, 2964 (1977).
- 5) Th. L. Gilchrist und T. G. Roberts, J. Chem. Soc., Chem. Commun. **1978**, 847.
- 6) <sup>6a)</sup> A. Wohl und H. Roth, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **40**, 212 (1907). – <sup>6b)</sup> O. Routala und W. Neovius, ebenda **57**, 252 (1924).
- 7) <sup>7a)</sup> M. Regitz, F. Menz und J. Reiter, Tetrahedron Lett. **1967**, 739. – <sup>7b)</sup> M. Regitz, Diazoalkane, G. Thieme Verlag, Stuttgart 1977.
- 8) Th. Severin, P. Adhikary und I. Bräutigam, Chem. Ber. **109**, 1179 (1976).
- 9) Th. Severin und H. Poehlmann, Chem. Ber. **110**, 491 (1977).