

Arch. Pharm. (Weinheim) 312, 129–133 (1979)

Ungesättigte Oxime, 21. Mitt.¹⁾¹H-NMR-spektroskopische Untersuchungen an 4-Phenyl-3-buten-2-on-oximen

Bernard Unterhalt

Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität Marburg/Lahn, Marbacher Weg 6,
3550 Marburg/Lahn
Eingegangen am 3. März 1978

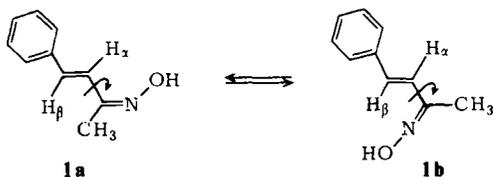
Die substituierten Ketone **4** sowie ihre Oxime **5** und **6** wurden dargestellt und ¹H-NMR-spektroskopisch untersucht. Im Gegensatz zu den unsubstituierten Verbindungen zeigen die Vinylwasserstoffe von **5a–c** AB-Aufspaltung, in den Ketonen **4** und den (*E*)-Oximen **5** liegen die β-Vinylwasserstoffe bei niedrigerer Feldstärke als die α-Vinylwasserstoffe.

Unsaturated Oximes, XXI:

¹H-NMR Spectroscopy of 4-Phenyl-3-butene-2-one Oximes

The substituted ketones **4** as well as their oximes **5** and **6** were synthesized, and studied by ¹H-nmr spectroscopy. Contrary to the unsubstituted compounds, the signals of the vinyl protons of **5a–c** form AB systems. In the ketones **4** and in the (*E*)-oximes **5** the β-vinyl protons are more deshielded than the α-vinyl protons.

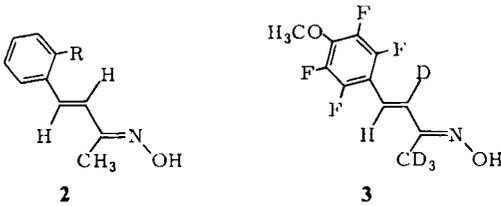
In jüngster Zeit häufen sich Publikationen über pharmakologisch aktive isomere Oxime und Oximether, die u. a. anticholinerg, cardiotrop und antiphlogistisch sowie als β-Blocker wirksam sind^{2–5}). Diese Entwicklung bestätigt unsere seit Jahren durchgeführten grundlegenden Untersuchungen auf dem Oximgebiet. In einer der letzten Mitteilungen konnten wir beispielsweise an ungesättigten (*Z*)-Oximen **1** ¹H-NMR-spektroskopisch anhand der Lage des α-Vinyl- bzw. des β-Vinyl-Wasserstoff sicherstellen, daß die *s-trans*-Konformation **1a** gegenüber der *s-cis*-Konformation **1b** bevorzugt ist⁶⁾).



* die andere Doppelbindung ist bei den Untersuchungen (*E*)-konfiguriert.

Bisher hatten wir aufgrund von UV-Daten⁷⁾ sowie in Analogie zu an α,β -ungesättigten Ketonen gemachten Beobachtungen **1b** favorisiert⁸⁾, obwohl uns aus Briegleb-Stuart-Kalottenmodellen bekannt war, daß **1a** spannungsfreier aufgebaut ist.

Noch nicht eindeutig geklärt schien uns die Zuordnung der AB-Systeme in den 2-substituierten (E)-Oximen **2** (R = F, Cl, Br) zu sein - - - die unsubstituierten und die in 3- bzw. 4-Stellung substituierten Verbindungen zeigen in den gebräuchlichen Lösungsmitteln Singulets - - -, obwohl wir im 4-Methoxy-tetrafluorophenylbutenon-oxim-d₄ **3** eine mögliche Bezugssubstanz ** - - in der nichtdeuterierten Verbindung erscheinen die Vinylwasserstoffe nämlich als AB-Systeme - - gefunden zu haben glaubten. In **3** liegt der β -Vinylwasserstoff bei $\delta = 6,85$ ppm⁹⁾.



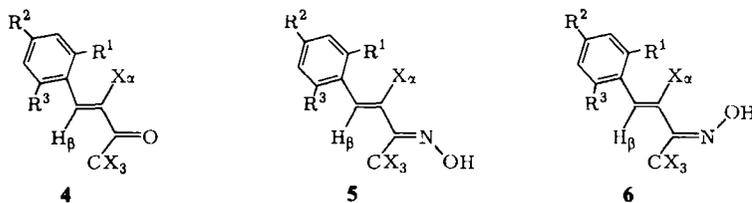
Um eine endgültige Aussage in dieser Frage zu erreichen, ersetzten wir R in **2** nicht nur durch Methyl (**5a** u. **5b**), sondern unterbanden die coplanare Einstellung des Aromaten völlig durch Methylsubstitution in 2,6-Stellung (**5c**). Zusätzlich deuterierten wir die α -Positionen, indem wir die substituierten Benzaldehyde mit Aceton-d₆ kondensierten, so daß insgesamt die Ketone **4** und ihre durch präp. DC getrennten Oxim-Isomere **5** und **6** einer genauen ¹H-NMR-Analyse unterzogen werden konnten. Die Ergebnisse sind in Tab. 1 zusammengefaßt.

Die in Tab. 1 aufgeführten Daten sind folgendermaßen zu deuten:

(E)-Formen **5**: Beide Vinylwasserstoffe erfahren durch Erhöhung der Zahl der Methylgruppen Hochfeldverschiebung. Wie bei den Ausgangsketonen **4** tritt der β -Vinylwasserstoff - - im Gegensatz zum Tetrafluoro-Derivat **3**⁹⁾ - - bei niedrigerer Feldstärke in Resonanz. Die Drehung des Aromaten aus der Molekülebene bewirkt somit die Entschirmung des β -ständigen Wasserstoffs gegenüber den planaren (E)-Oximen mit den in den üblichen Lösungsmitteln magnetisch äquivalenten Vinylwasserstoffen bei $\delta = 6,8-6,9$ ppm.

Es wird nun auch die Aufspaltung der Vinylprotonen in 2-halogensubstituierten Phenylbutenon-oximen **2** besser verständlich. Die großen Halogenatome Br und Cl verursachen eine stärkere Signaltrennung als das kleine Fluoratom, das eine fast planare Einstellung des Ringes erlaubt⁹⁾. Nach neueren Untersuchungen liegen z. B. die

** Die Befunde an den 2-halogensubstituierten tetra-deuterierten Oximen **2** waren zunächst nicht überzeugend, weshalb wir uns auf **3** bezogen.



a: $R^1 = \text{CH}_3$; $R^2 = R^3 = \text{H}$; $X = \text{H}$; b: $R^1 = R^2 = \text{CH}_3$; $R^3 = \text{H}$; $X = \text{H}$; c: $R^1 = R^2 = R^3 = \text{CH}_3$; $X = \text{H}$

a₁: $R^1 = \text{CH}_3$; $R^2 = R^3 = \text{H}$; $X = \text{D}$; b₁: $R^1 = R^2 = \text{CH}_3$; $R^3 = \text{H}$; $X = \text{D}$; c₁: $R^1 = R^2 = R^3 = \text{CH}_3$; $X = \text{D}$

Tab. 1: Lage der Vinylwasserstoffe in 4–6 (δ [ppm], TMS = 0 ppm, 40°)*

Ketone**			(E)-Oxime***			(Z)-Oxime***		
Nr.	α -H,	β -H	Nr.	α -H.	β -H	Nr.	α -H	β -H
4a	6,50	7,67	5a	6,70	7,47	6a	fällt mit H-aromat. zusammen	
4a ₁		7,65	5a ₁		7,47	6a ₁	7,55	
4b	6,50	7,67	5b	6,64	7,10	6b	7,53	7,13
4b ₁		7,65	5b ₁		7,10	6b ₁		7,15
4c	6,21	7,58	5c	6,33	6,98	6c	7,25	6,97
4c ₁		7,53	5c ₁		6,85– 6,90	6c ₁		6,93

* die Kopplungskonstante beträgt $J = 16\text{--}17$ Hz

** in Kohlenstofftetrachlorid, *** in Deuteriochloroform

Dubletts für das (E)-2-Chlor-oxim und für das (E)-2-Fluor-oxim bei $\delta = 6,80$ und $7,33$ ppm bzw. bei $\delta = 6,80$ und $7,13$ ppm, beim Deuterieren verschwinden die Signale bei $\delta = 6,80$ ppm.

(Z)-Formen 6: Beide Vinylwasserstoffe, deren Dubletts bei den planaren Oximen wegen des Anisotropie-Effektes der OH-Gruppe gut getrennt erscheinen ($\delta = 6,9$ und $7,6$ ppm)⁸⁾, nähern sich beim Klappen des Aromaten aus der gemeinsamen Ebene in ihrer Lage stark an und gehen bei 6c praktisch in ein Singulett über.

Frl. H. Bunk danke ich für ihre Mitarbeit.

Experimenteller Teil

Geräte: NMR-Spektrometer Varian A 60 A und T 60 (TMS als int. Stand., 40°); Zeiss-Spektralphotometer PMQ II und RPQ 20; Schmelzblock n. DAB 7 (unkorr.); 185 CHN-Analyser „Hewlett-Packard“; Desaga-Ausrüstung zur präp. DC: Methode s. ¹⁰⁾

Darstellung der substituierten Phenylbutenone 4 und der Oxime 5 und 6

Allg. Vorschrift: 5,0 g substituiertes Benzaldehyd, 10 ml Aceton (Aceton- d_6) und 1,0 ml 10proz. NaOH (NaOD) werden gemischt, über Nacht gerührt, mit Wasser versetzt und mit verd. Schwefelsäure neutralisiert. Man extrahiert mit Diethylether, trocknet, engt ein und destilliert bzw. kristallisiert um. Die Oxime werden nach der Bariumcarbonat-Methode gewonnen¹¹⁾ und durch präp. DC mit dem Fließmittel Benzol/Essigester = 9/1 in die (E)- und (Z)-Isomere aufgetrennt¹⁰⁾.

4a, 5a, 6a: s. unter ⁷⁾

4a₁: 2,2 g (32 % d. Th.) v. Sdp._{2,5} = 116–118°; 1,1 g **4a₁** liefern 0,9 g Oximgemisch: 300 mg **5a₁** v. Schmp. 110–111° (verd. Ethanol) und 100 mg **6a₁** v. Schmp. 92–93° (CCl₄/Pentan).

4b: 4,0 g (55 % d. Th.) v. Sdp._{1,6} = 115–118°; 1,8 g **4b** liefern 1,8 g Oximgemisch: 450 mg **5b** v. Schmp. 143–144° (Ethanol), λ_{\max} = 285 nm (Methanol) und 100 mg **6b** v. Schmp. 149–150° (CHCl₃), λ_{\max} = 293 nm (Methanol).

5b: C₁₂H₁₅NO (189,3) Ber.: C 76,2 H 7,99 N 7,4; Gef.: C 76,2 H 7,97 N 7,3.

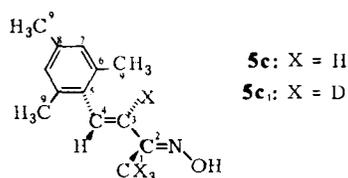
4b₁: 2,6 g (35 % d. Th.) v. Sdp._{2,0} = 130–135°; 1,3 g **4b₁** liefern 1,3 g Oximgemisch: 250 mg **5b₁** v. Schmp. 143° (Ethanol) und 100 mg **6b₁** v. Schmp. 149–150° (CHCl₃/Petrolether).

4c: Bei der Etherextraktion bleiben 1,0 g Bis-Kondensationsprodukt zurück, die eingeengte Etherphase liefert 1,7 g (21 % d. Th.) **4c** v. Schmp. 64–65° (Ethanol); 1,9 g **4c** ergeben 2,0 g Oximgemisch: 600 mg **5c** v. Schmp. 130–131° (verd. Ethanol), λ_{\max} = 274 nm (Methanol) und 100 mg **6c** v. Schmp. 110–111° (CCl₄), λ_{\max} = 285 nm (Methanol).

5c: C₁₃H₁₇NO (203,3) Ber.: C 76,8 H 8,43 N 6,9; Gef.: C 76,4 H 8,50 N 7,0.

4c₁: Bei der Etherextraktion bleiben 1,2 g Bis-Kondensationsprodukt zurück, die eingeengte Etherphase liefert 4,5 g Rohprodukt. 2,0 g **4c₁** (roh) ergeben 1,8 g Oximgemisch: 400 mg **5c₁** v. Schmp. 132–133° (verd. Ethanol) und 200 mg **6c₁** v. Schmp. 110° (CCl₄).

¹³C-NMR-Spektren (Varian XL 100) (CDCl₃)



5c₁: 7 Signale – [C-1 (9,15 ppm)]^{***}, C-2 156,9 (d, J = 6 Hz), [C-3 (131,4)]^{***}, C-4 131,8 (d, J = 152 Hz), C-5 133,1 C-6 136,2, C-7 129,1 (stark aufgesp. d, J = 154 Hz), C-8 137,0, C-9 21,19 (3 qu, J = 126 Hz).

5c: 9 Signale – C-1 9,82 ppm, C-3 130,9 ppm, die anderen Signale stimmen mit **5c₁** überein.

^{***} andeutungsweise zu erkennen.

Literatur

- 1 20. Mitt.: B. Unterhalt und H. Koehler, Arch. Pharm. (Weinheim) 311, 366 (1978).
- 2 W. G. Haney, R. G. Brown, E. I. Isaacson und J. N. Delgado, J. Pharm. Sci. 66, 1602 (1977).
- 3 J. Laforest und G. Thuillier, J. Heterocycl. Chem. 14, 793 (1977).
- 4 J. v. Dijk und J. M. A. Zwagemakers, J. Med. Chem. 20, 1199 (1977).
- 5 G. Leclerc, A. Mann, C.-G. Wermuth, N. Bieth und J. Schwartz, J. Med. Chem. 20, 1657 (1977).
- 6 B. Unterhalt, Arch. Pharm. (Weinheim) 310, 445 (1977).
- 7 B. Unterhalt, Arch. Pharm. (Weinheim) 299, 626 (1966); s. auch R. Mecke u. K. Noack, Chem. Ber. 93, 210 (1966).
- 8 B. Unterhalt, Arch. Pharm. (Weinheim) 301, 573 (1968).
- 9 B. Unterhalt und H. Koehler, Arch. Pharm. (Weinheim) 310, 787 (1977).
- 10 B. Unterhalt, Arch. Pharm. (Weinheim) 299, 274 (1966).
- 11 J. Schmidt und J. Söll, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 44, 4257 (1907).

[Ph 974]

Arch. Pharm. (Weinheim) 312, 133–138 (1979)

Reaktionen mit Aziridinen, 18. Mitt.²⁾**Amidoethylierung von Xanthen mit N-Acylaziridinen**Helmut Stamm* und Wolfgang Wiesert¹⁾

Pharmazeutisch-Chemisches Institut der Universität Heidelberg, Im Neuenheimer Feld 364,
6900 Heidelberg
Eingegangen am 6. März 1978

Nach Deprotonierung wird Xanthen mit äquimolaren Mengen der N-Acylaziridine **2a,b** ein- und zweimal in 9-Stellung zu den Verbindungen **5a,b** und **6a,b** amidoethyliert. Durch analoge Umsetzung mit 1-Ethoxycarbonylaziridin (**2c**) unter nachfolgender Erwärmung wird das Spiro[xanthen-9,3'-pyrrolidon] **8** erhalten.

Reactions with Aziridines, XVIII:²⁾**Amidoethylation of Xanthene with N-Acylaziridines**

After deprotonation, xanthene reacts with equimolar amounts of the l-acylaziridines **2a,b** to yield the compounds **5a,b** and **6a,b** which carry one or two amidoethyl groups at position 9. The spiro[xanthene-9,3'-pyrrolidone] **8** is obtained analogously by reaction with l-ethoxycarbonyl aziridine (**2c**) and subsequent heating.
