

- 3 H. Hettler, Adv. Heterocyclic Chem., Vol. 15, pp. 233–276, Academic Press, New York-London 1973.
- 4 L. L. Bambas in The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A. Weissberger Ed., Vol. 4, pp. 297–353, Wiley (Interscience), New York 1952.
- 5 C. F. H. Allen und D. M. Burness, J. Org. Chem. 14, 163, (1949).
- 6 W. Merkel, D. Bormann, D. Mania, R. Muschaweck und M. Hropot, Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther. 11, 399, (1976).

[Ph 606]

Kurzmitteilungen

Arch. Pharm. (Weinheim) 316, 469–471 (1983)

Ungesättigte Oxime, 26. Mitt.¹⁾

Zur Umsetzung von Styrylalkyloximen mit 2-Chlor-1-dimethylaminopropan und 3-Chlor-1-ethylpiperidin

**Unsaturated Oximes, XXVI: Reactions of 4-Phenyl 3-Buten-2-one Oximes with
2-Chloro-N,N-dimethylpropanamine and 3-Chloro-1-ethylpiperidine**Bernard Unterhalt^{*)+)}, Hildegard Koehler und Edmar SeebachInstitut für Pharmazeutische Chemie der Universität, Marbacher Weg 6, D-3550 Marburg, und
Hittorfstr. 58/62, D-4400 Münster

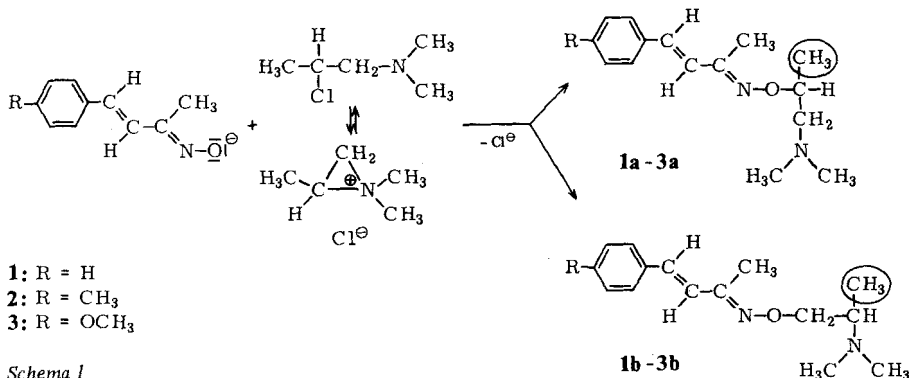
Eingegangen am 20. Dezember 1982

Sauerstoff-alkylierte Oxime gewinnen in der Arzneimittelsynthese zunehmend an Interesse. Als Beispiele seien die Antibiotika Cefuroxim (Zinacef®) und Cefotaxim (Claforan®), das Thymoleptikum Noxiptilin (Agedal®) und das Cardiotonikum Diclofurim²⁾ aufgeführt, von denen die letzten beiden am Oximsauerstoff aminoethyliert sind.

In Fortführung unserer Untersuchungen an basisch substituierten Styrylalkyloximen³⁾ setzten wir als Alkylierungsmittel 2-Chlor-1-dimethylaminopropan ein, das wie u.a. bei der Methadon- und Isoaminil-Synthese racem. Strukturisomere liefern sollte, deren Trennung oft erhebliche Schwierigkeiten bereitet⁴⁾.

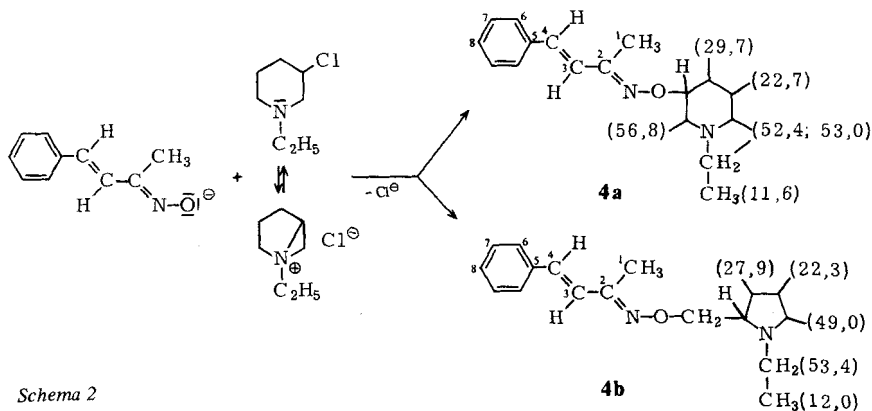
Beim Vereinigen des Natrium-Salzes von **1–3** mit 2-Chlor-1-dimethylaminopropan (Schema 1) erhielten wir ein Gemisch aus den praktisch reinen (*E*)-Formen **1a/1b – 3a/3b**. Die Trennung der Isomere **1a–3a** von **1b–3b** gelang durch präparative DC, die Zuordnung der beiden Formen war mit Hilfe der ¹H-NMR-Spektren in Kohlenstofftetrachlorid möglich.

+) Meinem verehrten Lehrer, Herrn Prof. Dr. Dr. h.c. mult. H. Böhme, zum 75. Geburtstag gewidmet.



Das Dublett der C-Methylgruppe in **1a-3a** kommt bei $\delta = 1,25$ ppm ($J = 7$ Hz), das der C-Methylgruppe in **1b-3b** bei $\delta = 1,00$ ppm zur Resonanz. Das O-ständige Methinproton in **1a-3a** erscheint als Sextett bei $\delta = 4,30-4,35$ ppm ($J = 6$ Hz), die Methylengruppe in **1b-3b** spaltet infolge des nachbarständigen chiralen Zentrums zum ABX-System (AB: $\delta = 3,7-4,4$ ppm; $J_{AB} = 10$ Hz; $J_{AX} = J_{BX} = 6$ Hz; X: $\delta = 2,6-3,2$ ppm, zusätzliche Koppelung mit der C-Methylgruppe). Die weiteren Signale entsprechen nach Lage und Intensität den Erwartungen und sind für die getroffene Zuordnung unerheblich⁹⁾.

Ließen wir anstelle von 2-Chlor-1-dimethylaminopropan 3-Chlor-1-ethylpiperidin auf **1** einwirken (Schema 2), so isolierten wir ein Gemisch aus **4a** und **4b**, dessen Trennung ebenfalls durch präparative DC glückte. Die Zuordnung erfolgte sowohl durch ¹H- als auch durch ¹³C-NMR-Spektroskopie.



Die Zahlen an den Ringkohlenstoffen sind gemessene ¹³C-Werte.

Das wichtigste Unterscheidungsmerkmal der Isomere im ¹H-NMR-Spektrum ist die in **4b** enthaltene O-Methylengruppe, die wie bei **1b-3b** als ABX-System erscheint (AB: $\delta = 3,9-4,5$ ppm; $J_{AB} = 10$ Hz; $J_{AX} = J_{BX} = 6$ Hz; X: $\delta = 2,6-3,4$ ppm, fällt mit anderen N-Alkyl-Protonen zusammen). In **4a** liegt zwischen $\delta = 4,1-4,6$ ppm das angedeutete Quintett ($J = 5$ Hz) des ringständigen O-Methinprotons.

Das ^{13}C -NMR-Spektrum von **4a** läßt den O-ständigen Kohlenstoff des Piperidinringes bei $\delta = 77,81$ ppm als Dublett ($J = 150$ Hz) erkennen, in **4b** kommt der O-Methylenkohlenstoff bei $\delta = 75,01$ ppm als Triplett ($J = 150$ Hz) zur Resonanz. Die übrigen Signale stimmen mit Ausnahme der Piperidin- bzw. Pyrrolidin-Ringkohlenstoffatome gut überein ($\Delta\delta = \pm 0,7$ ppm).

Experimenteller Teil

^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren: Varian T 60 und XL 100 (TMS als int. Stand., 40°); Sofortschmp. n. DAB 7 (Block, uncorr.); Desaga-Ausrüstung zur präp. DC: Methode s.⁶⁾, Fließmittel Benzol/Aceton/Essigester/ $\text{NH}_3 = 50/25/25/1$; CHN-Autoanalyser „Hewlett-Packard“.

Darstellung der Aminoalkyloxime **1a/1b–4a/4b**

0,1 mol 4-Phenyl-3-buten-2-on-oxim **1–3** werden unter Feuchtigkeitsausschluß in eine Lösung von 2,5 g Natrium in 200 ml Ethanol eingetragen und kurz auf 60° erwärmt. Man läßt erkalten, tropft 0,1 mol frisch dest. Chloralkylamin hinzu und rührt über Nacht bei $40\text{--}50^\circ$. Nach dem Einengen wird der Rückstand mit Wasser versetzt, mit Diethylether ausgeschüttelt und die Etherphase mit verd. Salzsäure extrahiert. Man stellt alkalisch, extrahiert wieder mit Diethylether, trocknet über Kaliumhydroxid, engt ein, destilliert den Rückstand und trennt durch präp. DC.

2 (für **1** $\rightarrow$ **1a/1b** s.³⁾) ergibt 9,0 g (35 % d. Th.) **2a/2b**, Sdp._{0,2} $140\text{--}142^\circ$; 3,1 g liefern 1,3 g **2a**: $n_D^{21} = 1,5495$; Perchlorat, Schmp. $126\text{--}128^\circ$, Pikrat, Schmp. $117\text{--}119^\circ$, und 1,5 g **2b**: $n_D^{21} = 1,5650$; Perchlorat, Schmp. $160\text{--}162^\circ$, Pikrat, Schmp. $132\text{--}134^\circ$. $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}$ (260,4) Ber.: C 73,8 H 9,29 N 10,8; Gef.: C 73,7 H 9,70 N 10,5.

3 ergibt 12,0 g (44 % d. Th.) **3a/3b**, Sdp._{0,8} $170\text{--}175^\circ$; 7,5 g liefern 0,35 g **3a**: $n_D^{22} = 1,5716$; Perchlorat, Schmp. $145\text{--}147^\circ$, und 1,85 g **3b**: Perchlorat, Schmp. $157\text{--}159^\circ$, Pikrat, Schmp. $121\text{--}123^\circ$. $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2$ (276,4) Ber.: C 69,5 H 8,75 N 10,1; Gef.: C 69,1 H 8,50 N 9,8.

4a/4b werden aus 0,025 mol **1** dargestellt: Ausb.: 5,0 g (74 % d. Th.), Sdp._{0,02} $138\text{--}141^\circ$; die Trennung von **4a/4b** (60 : 40 laut ^1H -NMR) erfolgt mit dem Fließmittel Benzol/Essigester/ $\text{NH}_3 = 50/50/1,5$.

4a: ^1H -NMR (CDCl_3): δ (ppm) = 1,13 (tr, $J = 7$ Hz, 3H), 2,05 (s, 3H), 2,50 (qu, $J = 7$ Hz, 2H), 6,90 (s, 2H), 7,2–7,6 (m, 5H), die Ring-Methylenprotonen liegen unaufgelöst zwischen 1,4–3,8 (s. auch theore. Teil). ^{13}C -NMR (CDCl_3): δ (ppm) = 10,49 (C-1), 155,7 (C-2), 126,4 (C-3), 132,7 (C-4), 136,7 (C-5), 128,8 (C-6), 126,9 (C-7), 128,3 (C-8); s. auch Schema 2.

4b: ^1H -NMR (CDCl_3): δ (ppm) = 1,17 (tr, $J = 7$ Hz, 3H), 2,06 (s, 3H), 6,90 (s, 2H), 7,2–7,6 (m, 5H) (s. auch theore. Teil). ^{13}C -NMR (CDCl_3): δ (ppm) = 10,42 (C-1), 156,4 (C-2), 125,7 (C-3), 133,4 (C-4), 136,4 (C-5), 128,8 (C-6), 126,9 (C-7), 128,5 (C-8); s. auch Schema 2.

Literatur

25. Mitt.: B. Unterhalt und H. J. Reinhold, Arch. Pharm. (Weinheim) **316**, 68 (1983).
- J. Laforest et al., J. Heterocycl. Chem. **14**, 793 (1977); s. auch B. Unterhalt, Pharm. Ztg. **125**, 364 (1980).
- B. Unterhalt, Arch. Pharm. (Weinheim) **304**, 454 (1971).
- B. Unterhalt et al., Pharm. Ztg. **119**, 769 (1974).
- Abb. 3 in Ref. 3), S. 458.
- B. Unterhalt, Arch. Pharm. (Weinheim) **299**, 274 (1966).
- Zur Zuordnung der ^{13}C -NMR-Daten s. B. Unterhalt und H. Koehler, Arch. Pharm. (Weinheim) **311**, 366 (1978). [KPh 252]