

Arch. Pharm. (Weinheim) 313, 913–918 (1980)

Ungesättigte Oxime, 24. Mitt.¹⁾

6-Phenyl-3,5-hexadien-2-one und 7-Phenyl-4,6-heptadien-3-one sowie deren Oxime

Bernard Unterhalt* und Klaus Weyrich**

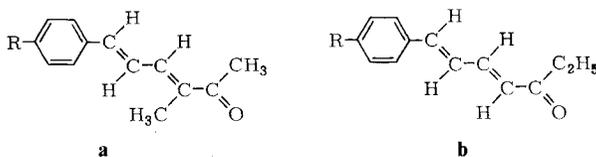
Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität, Marbacher Weg 6, 3550 Marburg/Lahn
Eingegangen am 17. Dezember 1979

Substituierte Zimtaldehyde werden mit Aceton und Butanon kondensiert und die Strukturen der ungesättigten Ketone und ihrer Oxime diskutiert.

Unsaturated Oximes, XXIV: 6-Phenyl-3,5-hexadien-2-ones, 7-Phenyl-4,6-heptadien-3-ones and Their Oximes

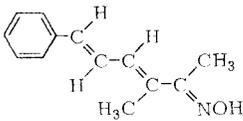
Substituted cinnamyl aldehydes are condensed with acetone and butanone. The structures of the resulting unsaturated ketones and their oximes are discussed.

Im Jahre 1944 beschrieben *Haeußler* und *Brugger* bei der Synthese östradiolähnlicher Verbindungen die Reaktion zwischen Zimtaldehyd sowie 4-Methoxyzimtaldehyd und Butanon im sauren und im alkalischen Medium und erhielten 6-Phenyl-3-methyl-3,5-hexadien-2-one **a** und nicht die isomeren 7-Phenyl-4,6-heptadien-3-one **b**²⁾.

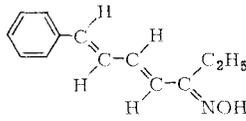
R = H, OCH₃

Während wir bei saurer Katalyse erwartungsgemäß nur **a** isolierten³⁾, fiel bei der Umsetzung in ethanol. Kalilauge im Gegensatz zu den Literaturangaben²⁾ ein Gemisch aus **a** und **b** an (R=H), das im Destillat, ¹H-NMR-spektroskopisch gemessen, bis zu 35 % methylverzweigtes Produkt **a** enthielt. Es gelang uns, nach der Oximierung die Verbindungen **c–e** durch die Trennung zu gewinnen⁴⁾. (Formel Seite 914)

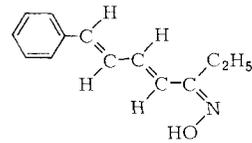
Diese Ergebnisse waren der Anlaß, die Kondensation zwischen einigen substituierten Zimtaldehyden⁵⁾ und Aceton bzw. Butanon systematisch zu bearbeiten.



c (Schmp. 165-166°)



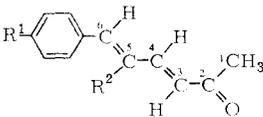
d (Schmp. 135-136°)



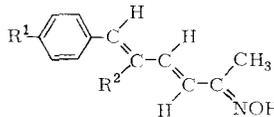
e (Schmp. 167-168°)

1. Substituierte Zimtaldehyde und Aceton

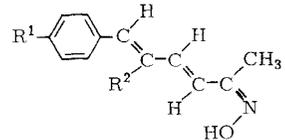
Wir kondensierten zunächst frisch destill. Zimtaldehyd mit Aceton in der von *Diehl* und *Einhorn* beschriebenen Weise und erhielten gelb gefärbtes, nicht allzu beständiges **1** vom Schmp. 65-66⁶⁾. Die Oximierung erbrachte nach der dc Trennung das (*E*)-Oxim **1a** sowie das bisher nicht beschriebene (*Z*)-Oxim **1b**. Analog gelangten wir zu den in Tab. 1 aufgeführten, nur in der Kälte einige Zeit haltbaren Ketonen und deren Oximen.***



1-4



1a-4a



1b-4b

Tab. 1: 6-Phenyl-3,5-hexadien-2-one und ihre Oxime

Nr.	R ¹	R ²	Ketone		(E)-Oxime		(Z)-Oxime			
			Schmp. °	λ max (nm)	Nr.	Schmp. °	λ max (nm)	Nr.	Schmp. °	λ max (nm)
1	H	H	65-66	320,5	1a	159-160 ⁷⁾	313	1b	91-92	314,5
2	CH ₃	H	58-59	330	2a	164-165	316,5	2b	180-181	320
3	CH ₃ O	H	105-106 ⁸⁾	346	3a	181-182	324	3b	195-196	331
4	H	CH ₃	70-71 ⁹⁾	310	4a	120-121 ¹⁰⁾	298	4b	146-147	304,5

Die ¹H-NMR-Spektren für die Ketone **1-3** lassen neben den Methylsingulets und den Phenylprotonen allein den Vinylwasserstoff am C-3 des Butadiensystems C-3/C-6 als Dublett (*J* = 16 Hz) gegen δ = 6,1 ppm eindeutig erkennen. Die übrigen Vinylprotonen fallen zusammen (Zentrum bei δ = 6,8 ppm) bzw. liegen unter den Phenylprotonen.**** In **4** kommt das Proton am C-6 als breites Singulett bei δ = 6,80 ppm zur Resonanz. Die ¹H-NMR-Spektren der getrennten Oxim-Isomere sind bezüglich der Vinylprotonen unübersichtlich und sollen nicht erörtert werden.

*** Die Doppelbindungen des „Butadiensystems C-3/C-6“ besitzen (*E/E*)-Konfiguration.

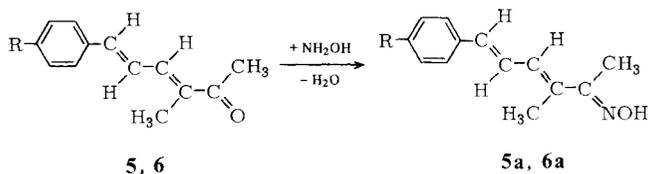
**** Über dieses Problem wird später berichtet.

^{13}C -NMR-Spektren wurden beispielsweise von **4a** und **4b** aufgenommen. In Übereinstimmung mit früheren Untersuchungen an 4-Phenyl-3-buten-2-on-oximen¹¹⁾ liegt der Methylkohlenstoff (C-1) für **4a** bei $\delta = 10,01$ ppm, für **4b** bei $\delta = 17,24$ ppm, der α -Vinylkohlenstoff (C-3) von **4a** bei $\delta = 125,32$ ppm, von **4b** bei $\delta = 116,47$ ppm ("steric compression shift"). Die Methylgruppe am C-5 erscheint in beiden Formen bei $\delta = 14,11$ ppm, der Oximkohlenstoff (C-2) bei $\delta = 157,14$ (**4a**) sowie $\delta = 153,71$ ppm (**4b**).

2. Substituierte Zimtaldehyde und Butanon

a. Saure Kondensation

4-Methyl- sowie 4-Methoxyzimtaldehyd wurden mit der äquimolaren Menge Butanon versetzt und ohne Verwendung eines Lösungsmittels mit trockenem Chlorwasserstoff bis zur Sättigung begast. Nach etwa 12 stg. Stehenlassen arbeiteten wir die dunkelbraun gefärbte, zähe Masse auf und unterwarfen sie einer Hochvak.-Destillation. Oberhalb 120° gingen bei 0,1 Torr allmählich gelbe Öle über, die in der Vorlage erstarrten. Diese waren die methylverzweigten Ketone **5** und **6** (Tab. 2), im ^1H -NMR-Spektrum erkennbar an dem Verschwinden der Vinylprotonen-Dubletts bei $\delta = 6,1$ ppm sowie an dem zusätzlichen Methylsignal bei $\delta = 1,9$ ppm. **5** und **6** ließen sich in die einheitlichen (*E*)-Oxime **5a** und **6a** überführen (Tab. 2).



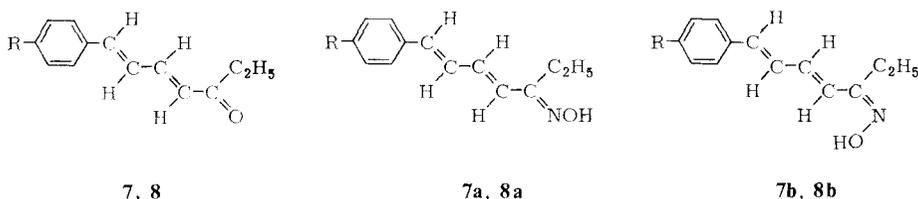
Tab. 2: 6-Phenyl-3-methyl-3,5-hexadien-2-one und ihre Oxime

Nr.	R	Schmp. °	λ max (nm)	Nr.	Schmp. °	λ max (nm)
5	CH ₃	74–76	328	5a	170–172	320
6	CH ₃ O	88–90 ²⁾	346	6a	180–181	328

b. Alkalische Kondensation

4-Methyl- sowie 4-Methoxyzimtaldehyd wurden mit einem etwa 50 proz. Überschuß an Butanon in wäßrig-ethanol. Kalilauge versetzt und lieferten nach 3 stg. Rühren gelbbraune, teilweise verharzte Rohprodukte, deren Aufarbeitung sich unterschiedlich gestaltete. So destillierte **7** (R=CH₃) i. Feinvak. als gelbes Öl über, erstarrte in der Vorlage und ergab nach der Reinigung eine hellgelbe kristalline Substanz, die zu etwa 50 % aus **5** bestand, wie sich ^1H -NMR-spektroskopisch zeigen ließ. Durch präp. DC konnte

schließlich **7** neben **5** rein dargestellt werden. **8** war erwartungsgemäß mit **6** durchsetzt, das nach dem Extrahieren des neutralisierten Reaktionsansatzes mit Dichlormethan überraschend beim Erkalten auskristallisierte. Das verbleibende gelbe Öl **8** wurde nach dem Destillieren fest. Bei der Darstellung der zugehörigen Oxime boten sich zwei Wege an: entweder wurden die bei der Synthese anfallenden Ketongemische zunächst getrennt und dann oximiert oder die Gemische sofort oximiert und anschließend durch DC getrennt. Wir entschieden uns bei **8** für den ersten Weg, bei **7** für den zweiten und konnten mit dem Fließmittel Benzol/Essigester die gesuchten (*E*)- und (*Z*)-Oxime isolieren (Tab. 3). Das verzweigte Oxim **5a** erschien in der obersten Zone der DC-Trennung.



Tab. 3: 7-Phenyl-4,6-heptadien-3-one und ihre Oxime

Ketone		<i>(E)</i> -Oxime			<i>(Z)</i> -Oxime				
Nr.	R	Schmp. ^o	λ_{\max} (nm)	Nr.	Schmp. ^o	λ_{\max} (nm)	Nr.	Schmp. ^o	λ_{\max} (nm)
7	CH ₃	88–90	328	7a	154–155	317	7b	179–181	320
8	CH ₃ O	80–82	346	8a	125–127	328	8b	147–148	331

In den ¹H-NMR-Spektren von **7** und **8** wird der α -Vinylwasserstoff wie bei **1–3** gegen $\delta = 6,1$ ppm registriert, die Ethylgruppe erscheint als Triplet bei $\delta = 1,10$ ppm ($-\text{CH}_3$) sowie als Quartett bei $\delta = 2,50$ ppm ($-\text{CH}_2-$). Die CH₃-Gruppen liegen bei $\delta = 2,33$ ppm bzw. $\delta = 3,80$ ppm, die restlichen Vinylprotonen fallen mit dem A₂B₂-System der Phenylprotonen zusammen. Die Spektren der Oxime erlauben hinsichtlich der Vinylprotonen keine genaueren Aussagen.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemie danken wir für die Förderung unserer Arbeit.

Experimenteller Teil

Geräte: NMR-Spektrometer Varian XL 100, A 60 A u. T. 60 (TMS als int. Stand., 40°); Zeiss-Spektralphotometer RPQ 20 und PMQ II; Schmelzblock DAB 7 und Linström-App. (unkorr.); 185 CHN-Autoanalyser „Hewlett-Packard“, CH-Analysator „Salzer“; Desaga-Ausr. zur präp. DC: Methode s. ¹²), Fließmittel Benzol/Essigester = 9/1; Oxime nach der Bariumcarbonat-Methode¹³).

*Darstellung der 6-Phenyl-3,5-hexadien-2-one 1–4**Allgemeine Vorschrift⁶⁾:*

5,0 g Aldehyd werden in 10 g Aceton gelöst und mit 300 ml Wasser versetzt. Man gibt 5 ml 10proz. Natronlauge hinzu und schüttelt 1–2 d. Das Kondensat wird abgetrennt, das Filtrat nach dem Neutralisieren mit Dichlormethan extrahiert, das Lösungsmittel vertrieben und der Rückstand mit dem Kondensat vereinigt. Dann wird destilliert bzw. aus Methanol oder Ethanol umkristallisiert. Die Ausb. der bei Raumtemp. unbeständigen Ketone liegen nach der Reinigung zwischen 30 und 60 %.

2: C₁₃H₁₄O (186,3) Ber.: C 83,8 H 7,58 Gef.: C 82,9 H 7,63.

3: C₁₃H₁₄O₂ (202,3) Ber.: C 77,2 H 6,98 Gef.: C 76,6 H 7,34.

Gewinnung der Oxime 1a/b–4a/b¹²⁾¹³⁾

3,5 g **1** ergeben 3,3 g Rohprodukt **1a/b**; nach der dc Trennung 0,5 g **1a** (verd. Methanol) und 0,1 g **1b** (CCl₄).

1,0 g **2** liefern 1,0 g Rohprodukt **2a/b**; nach der dc Trennung 0,3 g **2a** (verd. Methanol) und 0,1 g **2b** (Ethanol).

2a: C₁₃H₁₅NO (201,3) Ber.: C 77,6 H 7,51 N 7,0 Gef.: C 77,1 H 7,64 N 6,8.

2,0 g **3** ergeben 2,0 g Rohprodukt **3a/b**; nach der dc Trennung (sehr schwierig) 0,5 g **3a** (Ethanol) und 0,1 g **3b** (Ethanol).

3a: C₁₃H₁₅NO₂ (217,3) Ber.: C 71,9 H 6,96 N 6,5 Gef.: C 71,6 H 7,17 N 6,2.

2,0 g **4** liefern 2,0 g Rohprodukt **4a/b**; nach der dc Trennung 0,2 g **4a** (Methanol) und 0,1 g **4b** (Methanol).

4a: C₁₃H₁₅NO (201,3) Ber.: C 77,6 H 7,51 N 7,0 Gef.: C 77,6 H 7,59 N 6,9.

Darstellung der 6-Phenyl-3-methyl-3,5-hexadien-2-one 5–6

In die Lösung von 0,01 mol Aldehyd in 0,8 g Butanon wird langsam unter Eiskühlung trockener Chlorwasserstoff bis zur Sättigung eingeleitet. Nach 12 stdg. Stehenlassen gibt man Wasser hinzu, neutralisiert mit Natriumcarbonat, schüttelt mit Dichlormethan aus, trocknet über wasserfreiem Natriumsulfat und engt ein. Das Rohprodukt wird destilliert bzw. umkristallisiert.

5: 0,5 g (25 % d. Th.) Sdp._{0,1} = 120–125°, Schmp. 74–76° (Ethanol). C₁₄H₁₆O (200,3) Ber.: C 84,0 H 8,05 Gef.: C 82,9 H 8,07.

Oxim **5a:** Schmp. 170–172° (Ethanol). C₁₄H₁₇NO (215,3) Ber.: C 78,1 H 7,96 N 6,5 Gef.: C 78,1 H 7,99 N 6,7.

6: 0,9 g (45 % d. Th.) Sdp._{0,1} = 130–133°, Schmp. 88–90° (Ethanol). C₁₄H₁₆O₂ (216,3) Ber.: C 77,8 H 7,46 Gef.: C 77,8 H 7,31.

Oxim **6a:** Schmp. 180–181° (verd. Ethanol). C₁₄H₁₇NO₂ (231,3) Ber.: C 72,7 H 7,41 N 6,1 Gef.: C 72,1 H 7,79 N 6,0.

7-(4'-Methylphenyl)-4,6-heptadien-2-on (7)

6,0 g 4-Methylzimtaldehyd und 4,0 g Butanon werden mit 5 g 10proz. wäßriger Kalilauge in 20 ml Ethanol 3 Std. bei Raumtemp. gerührt. Man neutralisiert mit verd. Salzsäure, extrahiert mit Dichlormethan, trocknet über wasserfreiem Natriumsulfat, engt ein und destilliert: Sdp._{0,1} =

115–135°: 0,5 g Gemisch aus **7** + **5** (1 + 1 nach ¹H-NMR), dc Trennung liefert 0,1 g **7** und 0,2 g **5**.

7 (obere Zone der dc Trennung): Schmp. 88–90° (Ethanol). C₁₄H₁₆O (200,3) Ber.: C 84,0 H 8,05 Gef.: C 83,3 H 8,20.

¹H-NMR (CCl₄): δ (ppm) = 1,07 (tr, 3H, -CH₃), 2,34 (s, 3H, -CH₃), 2,50 (qu, 2H, -CH₂-), 6,14 (d, 1H, J = 16 Hz), 6,6–7,5 (m, 3H), 7,07 + 7,30 (A₂B₂, 4H).

Oximierung von **7** + **5**, dc Trennung: Einsatz: 0,7 g Gemisch, zweimalige Entwicklung: obere Zone: 250 mg **5a**, Schmp. 170–172°; mittlere Zone: 50 mg **7a**, Schmp. 154–155° (Ethanol). C₁₄H₁₇NO (215,3) Ber.: C 78,1 H 7,96 N 6,5 Gef.: C 77,6 H 8,18 N 6,3. – untere Zone: 100 mg **7b**, Schmp. 179–181° (Ethanol). C₁₄H₁₇NO (215,3) Ber.: C 78,1 H 7,96 N 6,5 Gef.: C 77,9 H 8,06 N 6,6.

7-(4'-Methoxyphenyl)-4,6-heptadien-2-on (**8**)

Analog **7** aus 4,0 g 4-Methoxyzimtaldehyd und 3,0 g Butanon. Beim Verdampfen des Dichlormethans fällt **6** kristallin aus. Die Destillation des flüssigen Anteils ergibt etwa 15 % **8**. Sdp_{0,2} = 140–170°, Schmp. 80–82° (Ethanol). C₁₄H₁₆O₂ (216,3) Ber.: C 77,8 H 7,46 Gef.: C 77,6 H 7,59.

¹H-NMR (CCl₄): δ (ppm) = 1,10 (tr, 3H, -CH₃), 2,50 (qu, 2H, -CH₂-), 3,80 (s, 3H, -OCH₃), 6,12 (d, 1H, J = 16 Hz), 6,6–7,4 (m, 3H), 6,75 + 7,34 (A₂B₂, 4H).

Oximierung von **8**, dc Trennung: 2,0 g **8** liefern 0,5 g **8a** + **8b**; obere Zone: 200 mg **8a**, Schmp. 125–127° (Ethanol). C₁₄H₁₇NO₂ (231,3) Ber.: C 72,7 H 7,41 N 6,1 Gef.: C 72,5 H 7,50 N 6,0.

untere Zone: 50 mg **8b**, Schmp. 147–148° (verd. Ethanol). C₁₄H₁₇NO₂ (231,3) Ber.: C 72,7 H 7,41 N 6,1 Gef.: C 72,1 H 7,38 N 6,0.

Literatur

** Teilweise aus der Dissertation K. Weyrich, Marburg 1979.

23. Mitt.: B. Unterhalt und M. Ghori, Z. Lebensm. Unters. Forsch. 170, 34 (1980).
- H. Haeußler und C. Brugger, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 77, 152 (1944).
- s. dazu u. a. H. Stetter in Houben-Weyl, Methoden der Org. Chemie, 4. Aufl., Bd. 7/2b, S. 1459, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1976.
- Dissertation H. J. Reinhold, Marburg 1974; die gefundenen C,H,N-Werte stimmen mit den berechneten überein (C ± 0,3 %, H ± 0,2 %, N ± 0,3 %).
- Zur Darstellung der Zimtaldehyde s. Literaturzusammenfassung in B. Unterhalt, Arch. Pharm. (Weinheim) 303, 661 (1970).
- L. Diehl und A. Einhorn, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 18, 2320 (1885), geben Schmp. 68° an.
- M. Scholtz, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 28, 1726 (1895), findet Schmp. 153°.
- T. Reffstrup und P. M. Boll, Acta Chem. Scand. Ser. B 30, 617 (1976), finden Schmp. 107–108°; s. auch P. Pfeiffer, Justus Liebigs Ann. Chem. 412, 327 (1917).
- R. H. Wiley u. Mitarb., J. Org. Chem. 27, 1992 (1962), geben Schmp. 72,5–73,5° an.
- M. Scholtz, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 32, 1937 (1899), beschreibt ein Oxim v. Schmp. 128°.
- B. Unterhalt und H. Koehler, Arch. Pharm. (Weinheim) 311, 366, (1978).
- B. Unterhalt, Arch. Pharm. (Weinheim) 299, 274 (1966).
- J. Schmidt und J. Söll, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 40, 4258 (1907).