

2-(p-Chlorphenyl)-3-methoxy-1H-benzocyclohepten-1-on (3b)

0,4 g (1,4 mmol) **4** werden in 10 ml trockenem Aceton gelöst. Zu dieser Lösung werden 0,48 g (3,5 mmol) Kaliumcarbonat gegeben und das Reaktionsgemisch bei Raumtemp. 1 h gerührt. Anschließend werden 0,3 g (21 mmol) Methyljodid zugetropft. Danach wird 3 h am Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird das Kaliumcarbonat abfiltriert und das Filtrat eingengt. Man erhält 0,36 g eines gelbgrünen Öls. Davon werden 0,18 g auf eine Dickschichtplatte aufgetragen (Merck Kieselgel F 254), die durch zweimalige Entwicklung in CH₃OH vorgereinigt war. Durch zweimalige Entwicklung in Chloroform/Benzol (1 + 1) erhält man 32 mg **3a** (Rf = 0,34) und 102 mg **3b** (Rf = 0,54). Ausb. **3a** und **3b**: 65 % d. Th. – **3b**: gelbe Kristalle, Schmp.: 155°. – C₁₈H₁₃ClO₂ (296,75) Ber. C 72,86 H 4,41 Gef. C 72,71 H 4,53. – IR (KBr): 3060 – 2840, 1720, 1630, 1580, 1550, 1485, 1460, 1380, 1230, 1140, 1090, 1005, 810, 730 cm⁻¹. – ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 8,3 (m, 1 H, 9-H), 7,7 – 6,6 (m, 8 H, arom., olefin.), 6,82 (d, 1 H, 4-H, J = 12 Hz), 3,80 (s, 3 H, OCH₃). Nach Zugabe von Eu(fod)₃ (Mol Eu(fod)₃/Mol **3a** = 0,5): 13,63 (dd, 1 H, 9-H, J = 8 Hz, J = 2 Hz), 11,83 (d, 2 H, 2'-H, 6'-H, J = 8 Hz), 4,96 (s, 3 H, OCH₃). – MS (70 eV): m/e = 296 (72 %, M⁺), 268 (77), 218 (100), 189 (30). – GC (OV 17 Dünnschichtkapsel, 250°): t_r = 36,8 min.

[Ph 888]

Anschrift: Prof. Dr. K. Rehse, Königin-Luise-Str. 2 + 4, 1000 Berlin 33.

Arch. Pharm. (Weinheim) 311, 604–608 (1978)

Bernard Unterhalt*), Hildegard Koehler und Hans Jürgen Reinhold

Ungesättigte Oxime, 19. Mitt.¹⁾

Einheitliche Styrylalkyloxime

Aus dem Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität Marburg/Lahn
(Eingegangen am 25. Juli 1977).

Die ungesättigten Oxime **2** und **3** werden dargestellt. Sie liegen nur in der (Z)-Form vor.

Unsaturated Oximes, XIX: Uniform Styrylalkyl Oximes

The unsaturated oximes **2** and **3** are synthesized. They exist as (Z)-isomers only.

* Meinem Lehrer, Herrn Prof. Dr. Dr. h. c. H. Böhme, zum 70. Geburtstag gewidmet.
1 18. Mitt.: B. Unterhalt, Arch. Pharm. (Weinheim) 311, 262 (1978).

In den bisherigen Mitteilungen dieser Reihe stand die Isomerentrennung der Styryl-alkyloxime im Vordergrund der Betrachtungen. Unsere Ergebnisse führten uns beinahe zwangsläufig zu der Überlegung, welche Bedingungen struktureller Art vorliegen müssen, um einheitliche Verbindungen, also solche mit reiner (E)- oder (Z)-Konfiguration bezüglich der Oximgruppe, zu erhalten. Dazu variierten wir das Grundmolekül in der Weise, daß wir in α -Stellung zur Oximfunktion mit Alkyl- oder Arylresten substituierten. Hierbei bildeten sich ausschließlich die (E)-Isomere **1**, deren Reaktionen wir bereits mehrfach beschreiben konnten²⁾.

Tab. 1: 4-Methyl-1-phenyl-1-penten-3-on-oxime **2**

Nr.	R	Ausb.* (%)	Schmp. °**	Formel (MG)	Analysen		
					C	H	N
2a	H	90	134 – 135a)	C ₁₂ H ₁₅ NO (189,3)	Ber.: 76,16 Gef.: 76,56	7,99 8,05	7,40 7,56
2b	2-CH ₃	40	113 – 114	C ₁₃ H ₁₇ NO (203,3)	Ber.: 76,81 Gef.: 76,56	8,43 8,22	6,89 6,85
2c	3-CH ₃	32	109 – 110		Gef.: 76,69	8,66	6,77
2d	4-CH ₃	47	145 – 146		Gef.: 76,81	8,51	6,87
2e	2-OCH ₃	11	109 – 110	C ₁₃ H ₁₇ NO ₂ (219,3)	Ber.: 71,21 Gef.: 71,26	7,81 7,91	6,39 6,35
2f	3-OCH ₃	34	106 – 107		Gef.: 71,15	8,39	6,28
2g	4-OCH ₃	90	156 – 157		Gef.: 71,16	7,70	6,46
2h	2-F	20	108 – 110	C ₁₂ H ₁₄ FNO (207,2)	Ber.: 69,55 Gef.: 69,34	6,81 6,84	6,76 6,87
2i	3-F	42	115 – 116		Gef.: 69,38	6,84	6,96
2k	4-F	19	116 – 117		Gef.: 69,78	7,00	6,83
2l	2-Cl	44	103 – 104	C ₁₂ H ₁₄ ClNO (223,7)	Ber.: 64,43 Gef.: 64,29	6,31 6,34	6,26 6,34
2m	3-Cl	15	100 – 101		Gef.: 64,32	6,25	6,27
2n	4-Cl	90	133 – 134		Gef.: 64,47	6,51	6,35
2o	2-Br	41	113 – 114	C ₁₂ H ₁₄ BrNO (268,2)	Ber.: 53,75 Gef.: 53,59	5,26 5,27	5,22 5,30
2p	3-Br	29	104 – 106		Gef.: 53,78	5,33	5,23
2r	4-Br	22	129 – 131		Gef.: 53,65	5,28	5,24

* nicht optimiert

** aus (verd.) Äthanol, unkorrigiert

a) A. Lapworth und A.C.O. Hann, J. Chem. Soc. Trans., 87, 1489 (1902), finden 131 – 132 °.

2 B. Unterhalt und H.J. Reinhold, Arch. Pharm. (Weinheim) 308, 346 (1975) und vorhergehende Mitt.

Eine weitere Möglichkeit, die Entstehung des 2. Isomers zu verhindern, erblickten wir in der Veränderung der Alkylkette R^2 von 1 ($R^1 = H$). Während die Anwesenheit der Äthyl- und n-Propylgruppe noch zu E/Z-Gemischen führte³⁾, unterdrückte schon der Isopropylrest in 2 die Ausbildung der (E)-Form, wie NMR-Daten und die Untersuchungen zeigten. Die gleichen Ergebnisse lieferte die Substitution durch tert. Butyl in 3 und auch die durch Phenyl, die wir schon früher beschrieben hatten⁴⁾. Die untersuchten Oxime sind in den Tab. 1 und 2 zusammengestellt.

Tab. 2: 4,4-Dimethyl-1-phenyl-1-penten-3-on-oxime 3

Nr.	R ^{a)}	Ausb.* (%)	Schmp. °**	Formel (MG)	Analysen		
					C	H	N
3a	2-CH ₃	23	107 – 108	C ₁₄ H ₁₉ NO (217,3)	Ber.: 77,38	8,81	6,45
					Gef.: 77,90	8,70	6,35
3b	3-CH ₃	13	94 – 95		Gef.: 77,50	8,90	6,50
3c	4-CH ₃	75	124 – 125	C ₁₄ H ₁₉ NO ₂ (233,3)	Gef.: 77,35	8,97	6,47
3d	2-OCH ₃	25	136 – 137		Ber.: 72,07	8,21	6,00
					Gef.: 72,11	8,14	6,00
3e	3-OCH ₃	22	87 – 88	C ₁₃ H ₁₆ FNO (221,3)	Gef.: 71,88	8,28	5,95
3f	4-OCH ₃	80	120 – 121		Gef.: 71,00	8,04	5,55
3g	2-F	37	105 – 106		Ber.: 70,57	7,29	6,33
					Gef.: 70,83	7,59	6,42
3h	3-F	17	90 – 91	C ₁₃ H ₁₆ ClNO (237,7)	Gef.: 70,93	7,31	6,33
3i	4-F	10	104 – 105		Gef.: 71,10	7,30	6,33
3k	2-Cl	31	114 – 115		Ber.: 65,68	6,78	5,89
					Gef.: 65,43	6,98	5,88
3l	3-Cl	34	111 – 112	C ₁₃ H ₁₆ BrNO (282,2)	Gef.: 65,63	6,84	5,83
3m	4-Cl	80	125 – 126		Gef.: 65,54	6,79	5,85
3n	2-Br	25	103 – 104		Ber.: 55,33	5,72	4,96
					Gef.: 54,70	5,63	5,09
3o	3-Br	35	110 – 111	C ₁₃ H ₁₆ N ₂ O ₃ (248,3)	Gef.: 54,99	5,69	5,00
3p	4-Br	10	127 – 128		Gef.: 54,71	5,48	4,80
3r	4-NO ₂	60	186 – 187		Ber.: 62,89	6,50	11,28
					Gef.: 63,08	6,59	11,29
3s	4-CN	10	136 – 137	C ₁₄ H ₁₆ N ₂ O (228,3)	Ber.: 73,66	7,06	12,27
					Gef.: 73,53	7,39	12,12

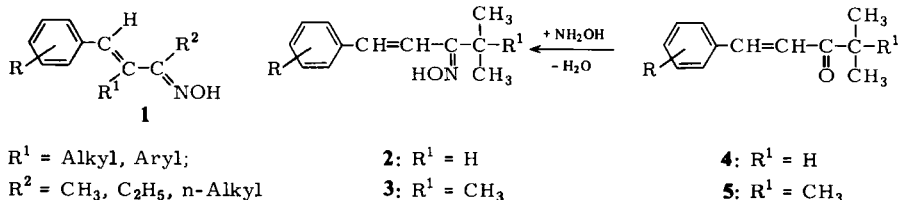
* nicht optimiert

** aus (verd.) Äthanol, unkorrigiert

a) R=H: s. u.a. 4. Mitt.: B. Unterhalt, Arch. Pharm. (Weinheim) 301, 573 (1968).

3 s. u.a. B. Unterhalt und U. Pindur, Arch. Pharm. (Weinheim) 306, 813 (1973).

4 B. Unterhalt, Pharm. Zentralhalle Dtschl. 107, 356 (1968).



Im DC ist jeweils nur ein Fleck zu sehen, im ^1H -NMR-Spektrum erscheinen erwartungsgemäß im Bereich von $\delta = 6,6 - 7,8$ ppm neben den Phenylprotonen die Dubletts für die trans-ständigen Vinylwasserstoffe. Das ^{13}C -NMR-Spektrum läßt ebenfalls nur eine einzige Form erkennen, deren α -Vinyl-Kohlenstoff im entkoppelten Spektrum für **2** bzw. **3** ($\text{R}=\text{H}$) bei $\delta = 116,2$ ppm bzw. $\delta = 116,8$ ppm liegt. Dieser Befund deckt sich mit den Ergebnissen an anderen (Z)-Oximen, wohingegen der α -Vinyl-Kohlenstoff von (E)-Oximen, beispielsweise von **1** ($\text{R}=\text{R}^1=\text{H}$, $\text{R}^2=\text{CH}_3$), bei $\delta = 126,7$ ppm zur Resonanz kommt. Darüber soll später im einzelnen berichtet werden.

Die erforderlichen Ketone **4** und **5** sind durch Aldolkondensation im Alkalischen darzustellen (s. exp. Teil) und nach der Bariumcarbonatmethode⁵⁾ zu **2** und **3** zu oximieren. Einige von ihnen besitzen eine gewisse Fungitoxizität, andere wirken narkoseverstärkend und antikonvulsiv⁶⁾ 7).

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft danken wir für Sachbeihilfen.

Experimenteller Teil

NMR-Spektrometer A 60 A, T 60, XL 100 (TMS als int. Standard), Schmelzblock n. DAB 7 (ohne Korr.), 185 CHN-Analyzer „Hewlett-Packard“; Oxime n. der Bariumcarbonat-Methode⁵⁾.

Darstellung der 4-Methyl-1-phenyl-1-penten-3-one **4**

0,2 mol Aldehyd und 0,25 mol 3-Methyl-2-butanon werden mit 400 ml 0,5proz. Kalilauge 3 d bei Raumtemp. geschüttelt. Man neutralisiert mit verd. Schwefelsäure, extrahiert mit Dichlormethan, trocknet über wasserfreiem Magnesiumsulfat, engt ein und destilliert.

Nr.	R	Ausb. %	Sdp. ° (Torr)	Nr.	R	Ausb. %	Sdp. ° (Torr)
4b	2-CH ₃	40	72–73 (0,01)	4l	2-Cl	39	163–167 (17)
4c	3-CH ₃	30	185–187 (35)	4m	3-Cl	17	173–175 (17)
4h	2-F	43	144–148 (17)	4o	2-Br	29	175–178 (11)
4i	3-F	21	157–158 (21)	4p	3-Br	20	183–185 (17)
4k	4-F	26	105–106 (0,4)	4r	4-Br	36	180–185 (15)

5 J. Schmidt und J. Söll, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **44**, 4257 (1907).

6 G. Baluja, A.M. Municio und S. Vega, Chem. Ind. (London) **1964**, 2053.

7 Unicler S.A. Fr. Demande 2.253.505, cit. n. C.A. **84**, 73906u (1976).

4a, 4d – g, 4n sind bereits beschrieben (R: s. Tab. 1); **4b, 4c, 4k, 4r** wurden analysenrein gewonnen ($C \pm 0,3$, $H \pm 0,4$), die übrigen Ketone als Rohprodukte oximiert.

$^1\text{H-NMR}$ (CCl_4): δ (ppm) = 1,12 – 1,15 (d, $J = 7$ Hz, 6 H), 2,80 – 2,85 (sept., $J = 7$ Hz, 1 H), 6,60 – 6,85 (d, $J = 16$ Hz, $\alpha\text{-H}$), 7,45 – 7,95 (d, $J = 16$ Hz, $\beta\text{-H}$), 6,9 – 7,7 (m, 4 $\text{H}_{\text{arom.}}$).

Darstellung der 4,4-Dimethyl-1-phenyl-1-penten-3-one 5

0,3 mol Aldehyd und 0,3 mol 3,3-Dimethyl-2-butanon werden in 100 – 150 ml Äthanol gelöst, mit 20 ml 10proz. wäßrig-äthanol. Kalilauge versetzt und 14 Std. bei 50–70° gerührt. Man läßt erkalten, neutralisiert mit verd. Schwefelsäure, schüttelt mit Dichlormethan aus, trocknet, engt ein und destilliert bzw. kristallisiert um.

Nr.	R	Ausb. (%)	Sdp. ° (Torr) Schmp. °	Nr.	R	Ausb. (%)	Sdp. ° (Torr) Schmp. °
5a	2- CH_3	45	56– 57	5i	4-F	68	37– 38
5b	3- CH_3^*	50	152–155 (13)	5l	3- Cl^*	32	165–168 (17)
5d	2- OCH_3	66	145–150 (13)	5n	2-Br	46	49– 50
5e	3- OCH_3^*	64	165–170 (13)	5o	3-Br	64	170–174 (14)
5g	2-F	59	145–148 (13)	5p	4- Br^*	43	93– 94
5h	3- F^*	61	43– 44	5s	4-CN	43	132–133

5c, 5f, 5k, 5m, 5r sind bereits beschrieben, die mit einem Stern versehenen Verbindungen sind ohne nähere Angaben unter V.I. Savin, R.G. Gainullina, V.V. Zverev und Y.P. Kitaev, Zh. Org. Khim. 1975, 1169, cit. n. C.A. 83, 96263a (1975), zu finden.

Analysen: $C \pm 0,6$, $H \pm 0,3$, bei **5s** C zwischen 75,91 u. 77,11 (th. Wert: C 78,84), $H \pm 0,2$, $N \pm 0,3$.

$^1\text{H-NMR}$ (CCl_4): δ (ppm) = 1,20 (s, 9 H), 6,90 – 7,15 (d, $J = 16$ Hz, $\alpha\text{-H}$), 7,50 – 7,95 (d, $J = 16$ Hz, $\beta\text{-H}$), 6,8 – 7,8 (m, 4 $\text{H}_{\text{arom.}}$).