

B. Unterhalt und H. J. Reinhold

Zur Darstellung α,β -ungesättigter Ketone und ihrer Oxime

8. Mitt. über ungesättigte Oxime*)

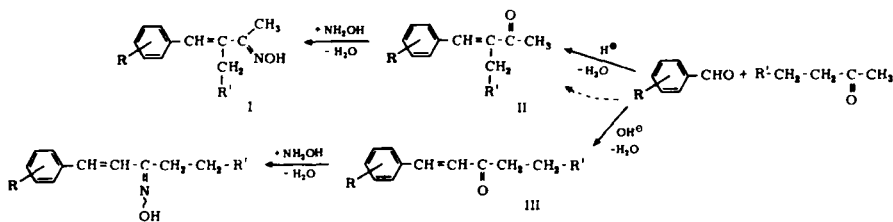
Aus dem Institut für Pharmazeutische Chemie und Lebensmittelchemie der Universität Marburg/Lahn
(Eingegangen am 16. Juli 1971)

Aromatische Aldehyde außer Furfural kondensieren im Säuren mit Butanon zu 4-Aryl-3-methyl-3-buten-2-onen (II). Im Alkalischen erhält man eine Mischung aus 4-Aryl-3-methyl-3-buten-2-on (II) und 1-Aryl-1-penten-3-on (III). Diese Mischung wird oximiert und durch präp. DC aufgetrennt.

The Synthesis of α,β -Unsaturated Ketones and Their Oximes

In the presence of acid aromatic aldehydes except furfural condense with butanone to 4-aryl-3-methyl-3-buten-2-ones (II). In alkaline solution one will get a mixture of 4-aryl-3-methyl-3-buten-2-one (II) and 1-aryl-1-penten-3-one (III). This mixture gives oximes which are separated by thin layer-chromatography.

Untersuchungen an ungesättigten Ketoximen, die in α -Stellung zur Oximino-Gruppe einen weiteren Rest tragen, beispielsweise I, hatten gezeigt, daß aus sterischen Gründen nur das (E)-Isomer existiert¹⁾²⁾. Die zugehörigen Ketone II sind i. a. durch Kondensation des (substituierten) Benzaldehyds mit Methylalkylketonen in Gegenwart von gasförmigem Chlorwasserstoff zu synthetisieren. Unter diesen Bedingungen verläuft die Reaktion *ausschließlich* an der Methylengruppe zu II. Die Tab. zeigt einige von uns kürzlich neu dargestellte Verbindungen.



*) 7. Mitt.: B. Unterhalt, Arch. Pharmaz. 304, 454 (1971).

1 B. Unterhalt, Arch. Pharmaz. 299, 608 (1966).

2a S. Goszczynski, W. Zielinski, Zesz. Nauk. Politech. Slask. Chem. Nr. 24, 239 (1964): C. A. 63, 11298b (1965).

2b C. Troszkiewicz, J. Suwinsky, Zesz. Nauk. Politech. Slask. Chem. Nr. 30, 29 (1966): C. A. 67, 11121 z (1967).

Ersetzt man Chlorwasserstoff jedoch durch wäßrige Alkalihydroxidlösung, so reagieren aliphatische Aldehyde zu II und III analogen Gemischen³⁾, während bei (substituierten) Benzaldehyden lediglich III entstehen soll⁴⁾⁵⁾.

Die letzte Angabe bedarf, wie wir nun fanden, einer Korrektur, indem es auch hier zur konkurrierenden Aldolkondensation kommt. Setzt man nämlich u. a. Benzaldehyd ($R=H$) mit Butanon ($R'=H$) und beispielsweise 0,5 proz. Natronlauge um und schüttelt 3 Tage, so kann man in Abhängigkeit von der Temperatur ein Gemisch von bis zu etwa 2 Teilen II auf 10 Teile III erhalten. Der Nachweis läßt sich mit Hilfe des Protonenresonanz-Spektrums führen, wie die Abb. zeigen soll:

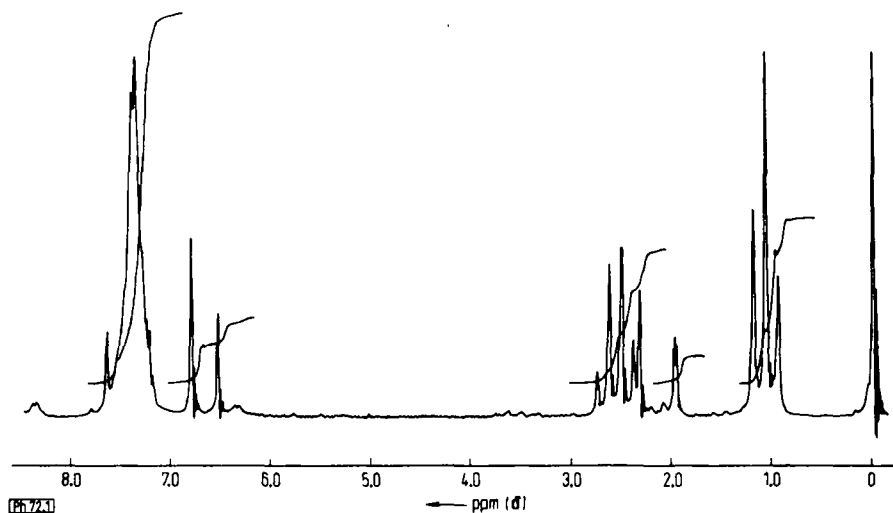


Abb. 1: Protonenresonanzspektrum von II + III ($R=R'=H$): Neben dem Triplett und Quadruplett der Äthylgruppe von III erscheint bei 2,30 ppm die endständige Methylgruppe von II sowie bei 1,97 ppm die allylständige Methylgruppe von II

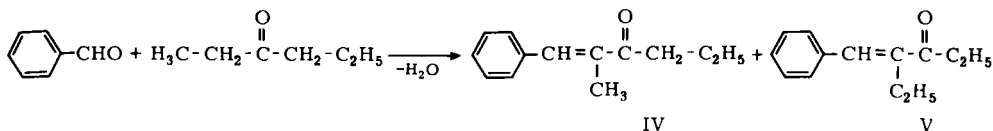
Tauscht man Butanon gegen 3-Hexanon aus, erhält man erwartungsgemäß ein Gemisch aus IV und V, das sowohl unter sauren als auch unter alkalischen Reaktionsbedingungen etwa 80 % IV aufweist.

3 S. z. B. B. H. Haeußler, J. Dijkema, Ber. dtsch. chem. Ges. 77, 601 (1944).

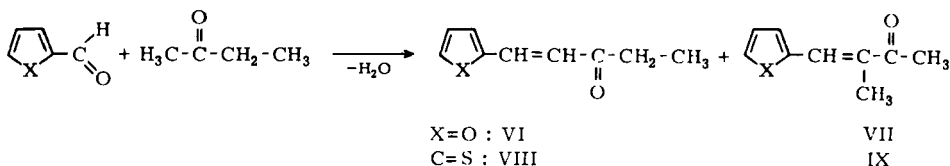
4a H. Becker, Einführung in die Elektronentheorie organisch-chemischer Reaktionen, S. 265 ff, VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin 1961.

4b J. D. Gettler, L. P. Hammett, J. Amer. chem. Soc. 65, 1824 (1943).

5 S. dazu H. Midorikawa, Bull. chem. Soc. Japan 27, 131 (1954); C. A. 50, 244e (1956)



Besonderes Interesse beanspruchen diese Untersuchungen im Hinblick auf die Kondensation von Furfural und Butanon, da wegen der Aufspaltung des Furan-Ringes in saurer Lösung nur im alkalischen Medium gearbeitet werden kann. Nach ⁶⁾ soll dabei das unverzweigte Produkt VI bevorzugt entstehen.



Wir erhielten dagegen mit wäßrigem Alkalihydroxid durch 3-täg. Schütteln bei Raumtemperatur ein Gemisch aus gleichen Anteilen VI und VII, was auch bei 0° durch anschließende Behandlung des z. T. entstandenen Adduktes mit Acetanhydrid erreicht werden konnte⁷⁾. Bei 80° und 7stdg. Reaktionsdauer verschob sich das Verhältnis zugunsten von VI (67 %).

• Behandelt man Thiophenalddehyd in entsprechender Weise, so fallen bei Raumtemperatur und bei Temperaturerhöhung 75 % VIII und 25 % IX an⁸⁾. Allerdings ist man nicht wie beim Furfural auf die alkalische Kondensation angewiesen, da die HCl-Methode ohne Zersetzung des Heterocyclus eindeutig IX liefert.

Die Ketone wurden als Rohprodukte oximiert und die anfallenden Gemische hauptsächlich durch präparative DC getrennt, die einheitlichen Oxime durch Schmp., UV-Spektrum, IR- und NMR-Spektrum charakterisiert. Sie sollen zur Klärung der früher beschriebenen Spaltungsreaktion beitragen¹⁾.

Beschreibung der Versuche

Geräte: NMR-Spektrometer T 60 (TMS als interner Standard, konz. Lösung in CCl₄, 40°). IR-Gerät 237 Perkin-Elmer, Schmelzblock nach DAB 7 (ohne Korrektur), Desaga-Ausrüstung zur DC

Kondensation substituierter Benzaldehyde mit Butanon in saurer Lösung (s. Tab..)

1. (IIa und IIe): In die Mischung von 0,1 Mol Aldehyd und 0,18 Mol Butanon wird langsam unter Eiskühlung bis zur hellroten Färbung HCl eingeleitet. Man läßt 24 Std. stehen, neutralisiert, schüttelt mit Dichlormethan aus, trocknet über Calciumchlorid, engt ein und destilliert i. Vak.

6 K. Thewalt, W. Rudolph, J. prakt. Chem. 298, 233 (1964), dort weitere Literaturangaben

7 S. H. Midorikawa, Bull. chem. Soc. Japan 26, 460 (1953); C. A. 49, 9607e (1955)

8 Vgl. V. S. Egorova, V. N. Ivanova, N. J. Putokhin, Zh. Obshch. Khim. 34, 4084 (1964); C. A. 62, 9089e (1965)

Tabelle 1: Substituierte 4-Phenyl-3-methyl-3-buten-2-on-oxime (Ia–f) und ihre Ketone (IIa–f)

$$\begin{array}{c}
 \text{R} - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{CH} = \text{C} - \text{C} - \text{CH}_3 \\
 \quad \quad \quad | \quad \quad \quad || \\
 \quad \quad \quad \text{CH}_3 \quad \text{X}
 \end{array}
 \begin{array}{l}
 \text{I : X = NOH} \\
 \text{II : X = O}
 \end{array}$$

	R	Summen- formel	MG	Analysendaten				Hal
				C	H	N		
Ia	m-CH ₃	C ₁₂ H ₁₅ NO	189,3	Ber.: 76,15	7,99	7,40		
				Gef.: 75,96	8,00	7,34		
IIa		C ₁₂ H ₁₄ O	174,2	Ber.: 82,72	8,10			
				Gef.: 82,73	8,01			
Ib	p-Nitro	C ₁₁ H ₁₂ N ₂ O ₃	220,2	Ber.: 59,99	5,49	12,72		
				Gef.: 60,23	5,53	12,82		
IIb		C ₁₁ H ₁₁ NO ₃	205,2	Ber.: 64,38	5,40	6,83		
				Gef.: 64,24	5,51	7,01		
Ic	p-N(CH ₃) ₂	C ₁₃ H ₁₈ N ₂ O	218,3	Ber.: 71,52	8,31	12,83		
				Gef.: 71,52	8,31	12,58		
IIc		C ₁₃ H ₁₇ NO	203,3	Ber.: 76,81	8,43	6,89		
				Gef.: 77,12	8,69	6,97		
Id	p-Brom	C ₁₁ H ₁₂ BrNO	254,1	Ber.: 51,99	4,76	5,51	31,44	
				Gef.: 51,59	4,81	5,51	29,81	
IIId		C ₁₁ H ₁₁ BrO	239,1	Ber.: 55,26	4,64		33,42	
				Gef.: 55,06	4,53		32,60	
Ie	m-Chlor	C ₁₁ H ₁₂ ClNO	209,7	Ber.: 63,01	5,77	6,68	16,91	
				Gef.: 63,39	5,96	6,64	16,49	
IIe		C ₁₁ H ₁₁ ClO	194,7	Ber.: 67,87	5,70		18,21	
				Gef.: 68,15	5,85		18,43	
If	o-Chlor	C ₁₁ H ₁₂ ClNO	209,7	Ber.: 63,01	5,77	6,68	16,91	
				Gef.: 62,85	5,78	6,59	16,45	
IIIf		C ₁₁ H ₁₁ ClO	194,7	Ber.: 67,87	5,70		18,21	
				Gef.: 66,58	5,23		18,04	

IIa: Sdp.₁₅ 142 – 145°, Ausb.: 62 % d. Th.

IIe: Sdp.₁₄ 156 – 158°, Ausb.: 38 % d. Th. (2malige Dest.)

2. (IIb):⁹ Die Mischung von 0,25 Mol p-Nitrobenzaldehyd und 0,5 Mol Butanon wird mit 40ml Äthanol und 20ml konz. Salzsäure versetzt, auf 80° erhitzt und über Nacht bei dieser Temperatur belassen. Man neutralisiert mit Natriumcarbonat und schüttelt mit Dichlormethan aus. Schmp.: 88 – 89°, Ausb.: 37 % d. Th. (2x aus Äthanol).

3. (IIc): 0,25 Mol p-Dimethylamino-benzaldehyd und 0,5 Mol Butanon werden mit 25ml konz. Salzsäure und 12 g wasserfreiem Magnesiumsulfat versetzt, 20 Std. unter leichtem Erwärmen gerührt und nach dem Erkalten mit Natriumcarbonat-Lösung alkalisiert. Man extrahiert mit Dichlor-

9 Zur Kondensation in 80proz. Schwefelsäure s. G. Heller, H. Lauth, A. Buchwaldt, Ber. dtsh. chem. Ges. 55, 488 (1922)

methan, trocknet über Calciumchlorid und entfernt das Lösungsmittel. Das schmierige braune Rohprodukt wird unter schwachem Erwärmen in wenig Äthanol gelöst. Nach dem Erkalten fällt man mit Wasser das gelbbraune Produkt aus und kristallisiert aus Äthanol um. Schmp. 116° (Zers.). 4. (IId und II $\bar{f}$): 0,1 Mol Aldehyd und 0,2 Mol Butanon werden nach der Zugabe von 0,55 g konz. Salzsäure und 4 g wasserfreiem Magnesiumsulfat 24 Std. bei Raumtemperatur gerührt und wie üblich aufgearbeitet.

IId: Sdp.₁₂ $171 - 173^{\circ}$, Schmp. $51 - 52^{\circ}$ (Äthanol) Ausb. 16 % d. Th.

II $\bar{f}$: Sdp.₁₅ $149 - 154^{\circ}$, Ausb. 10 % d. Th.

Darstellung der Oxime Ia – If

0,04 Mol Keton und 0,06 Mol Hydroxylamin-hydrochlorid werden in 40 ml Äthanol gelöst und mit 3,8 g Bariumcarbonat versetzt. Man beläßt 18 Std. im schwachen Sieden, entfernt nach dem Erkalten den größten T. des Lösungsmittels, versetzt mit Wasser und extrahiert mit Dichlormethan. Nach dem Trocknen über Calciumchlorid entfernt man das Lösungsmittel und kristallisiert aus Äthanol um.

Ia: Schmp.	$95 - 96^{\circ}$	Ausb.:	73 % d. Th.
Ib:	$171 - 72^{\circ}$		43 %
Ic:	$177 - 78^{\circ}$		41 %
Id:	$147 - 48^{\circ}$		53 %
Ie:	$96 - 97^{\circ}$		56 %
If:	$138 - 39^{\circ}$		74 %

Umsetzung von Butanon mit Benzaldehyd in alkalischer Lösung zu II und III ($R=R'=H$)

0,5 Mol Benzaldehyd werden mit 0,65 Mol Butanon und 250 ml 0,5proz. Natronlauge a) 3 Tage bei 0° gerührt, b) 3 Tage bei Raumtemperatur geschüttelt, c) 18 Std. bei 80° am Rückflußkühler erhitzt. Nach vorsichtigem Ansäuern mit verd. Schwefelsäure und nach dem Ausschütteln mit Dichlormethan wird das nach dem Trocknen über Calciumchlorid und nach dem Einengen am Rotationsverdampfer erhaltene braune Öl im Wasserstrahlvak. destilliert, Sdp.₁₄: $140 - 145^{\circ}$.

Ausbeute (Rohprodukt): a) 18 %, davon nach NMR etwa 20 % II

b) 18 %, davon nach NMR etwa 10 % II

c) 70 %, davon nach NMR etwa 15 % II

Das Rohprodukt erstarrt beim Stehenlassen, durch Umkristallisieren aus Äthanol läßt sich III rein gewinnen.

Darstellung von IV bzw. V

a) in saurer Lösung analog IIa und IIe, Sdp.₁₃ = $146 - 160^{\circ}$, Ausbeute: 62 % rohes Gemisch, das laut NMR-Spektrum 80 % IV enthält.

b) in alkalischer Lösung: 0,1 Mol Benzaldehyd, 0,1 Mol 3-Hexanon und 50 ml 3proz.äthanol. Natronlauge rührt man über Nacht bei Raumtemperatur und arbeitet wie gewöhnlich auf. Sdp.₁₅ $151 - 157^{\circ}$, Ausbeute: 38 % rohes Gemisch, das laut NMR-Spektrum 80 % IV enthält. Die Auftrennung des Gemisches erfolgte über die Oxime, die nach der Bariumcarbonat-Methode synthetisiert wurden. Ausb.: 87 %. Eine Trennung durch präp. DC gelang nicht, mehrfaches Umkristallisieren aus viel Äthanol führte zum reinen IV-Oxim. Schmp. $111 - 112^{\circ}$, Ausb.: 28 % d. Th.

$C_{13}H_{17}NO$ (203,3)

Ber.: C 76,81	H 8,43	N 6,89
Gef.: C 77,18	H 8,50	N 6,86

Umsetzung von Butanon mit Furfural bzw. Thiophenaldehyd zu VI–IX

0,5 Mol Furfural bzw. Thiophenaldehyd und 0,5 Mol Butanon werden mit 250 ml 0,25proz. Natronlauge behandelt und, ohne anzusäuern, aufgearbeitet.

1. (VI und VII): a) 3 Tage bei 0° rühren, Sdp.₁₃ 115 – 118°. Im IR-Spektrum erscheint eine breite OH-Bande, es wird deshalb mit 7 g Acetanhydrid 3 Std. bei 80° behandelt. Sdp.₁₅ 118 – 122°, das Gemisch enthält laut NMR-Spektrum etwa 55 % VII.
b) 3 Tage bei Raumtemperatur schütteln, Sdp.₁₃ 116 – 118°, das Gemisch enthält etwa 50 % VII.
c) 7 Std. bei 80° belassen, das Gemisch enthält etwa 35 % VII.
2. (VIII und IX): a) 3 Tage bei Raumtemperatur schütteln, Sdp.₁₄ 138 – 144°, das Gemisch enthält laut NMR-Spektrum etwa 25 % IX. b) 6 Std. bei 80° belassen, Sdp.₁₄ 143 – 146°, das Gemisch enthält laut NMR-Spektrum etwa 25 % IX.

Die Ketongemische werden in Äthanol gelöst und mit Hydroxylamin-hydrochlorid sowie überschüssigem Bariumcarbonat über Nacht am Rückflußkühler erhitzt. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels wird mit Wasser versetzt, mit Dichlormethan extrahiert, eingengt und das Rohprodukt der präp. DC unterworfen.

1. *Obere Zone*: 600 mg VII-Oxim, Schmp. 106 – 107°, $\lambda_{\max}$ = 295,5 nm. Reines VII-Oxim erhält man auch in etwa 8proz. Ausbeute durch 3maliges Umkristallisieren des Oxim-Rohproduktes mit Äthanol.

$C_9H_{11}NO_2$ (165,2)	Ber.: C 65,44	H 6,71	N 8,48
	Gef.: C 65,16	H 6,52	N 8,21

Mittlere Zone: 150 mg (E)-Isomer (VI-Oxim), das Produkt bleibt zähflüssig, beim Destillieren tritt Isomerisierung ein. $\lambda_{\max}$ = 296,5 nm

Untere Zone: 150 mg (Z)-Isomer (VI-Oxim), Schmp. 107 – 108°, $\lambda_{\max}$ = 303 nm

$C_9H_{11}NO_2$ (165,2)	Ber.: C 65,44	H 6,71	N 8,48
	Gef.: C 65,46	H 6,79	N 8,21

2. *Mittlere Zone*: 350 mg VIII-Oxim(E-Isomer), Schmp. 106 – 107°, $\lambda_{\max}$ = 305 nm

$C_9H_{11}NOS$ (181,2)	Ber.: C 59,66	H 6,12	N 7,73	S 17,66
	Gef.: C 58,87	H 6,24	N 7,79	S 19,01

Untere Zone: 150 mg VIII-Oxim(Z-Isomer), Schmp. 119 – 120°, $\lambda_{\max}$ = 314 nm

Die obere Zone enthält das IX-Oxim und wurde nicht eluiert, da sich IX durch Kondensation von Butanon mit Thiophenaldehyd beim Einleiten von HCl in 48proz. Ausbeute gewinnen läßt. Sdp.₁₄ 143 – 145°.

Das IX-Oxim erhält man nach der Bariumcarbonat-Methode in 85proz. Ausbeute, Schmp. 138 – 139°.

$C_9H_{11}NOS$ (181,2)	Ber.: C 59,66	H 6,12	N 7,73	S 17,66
	Gef.: C 59,66	H 6,02	N 7,78	S 18,17

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft, Bad Godesberg, danken wir herzlich für die großzügige Unterstützung dieser Arbeiten.