

*1-[[Tetrahydro-2,2-bis(4-methoxyphenyl)-4-furanyl]-methyl]-piperidin (3d)*

Das aus 4-Methoxyphenylmagnesiumbromid und **1a**<sup>3)</sup> erhaltene Rohprodukt wird i. Vak. fraktioniert. 16.8 g (44 %) farbloses Öl, Sdp. 210–230°/0.2 Torr. IR (KBr): 2940, 2840, 1610, 1515 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 1.50 (mc, 6H, -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-), 2.1–2.8 (m, 8H, N-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>, Ar<sub>2</sub>C-CH<sub>2</sub>), 4.27 (mc, 1H, O-CH), 1.2–2.1 (m, 2H, O-CH-CH<sub>2</sub>), 3.72 (s, 6H, OCH<sub>3</sub>), 6.7–7.4 (2 A<sub>2</sub>B<sub>2</sub>-Systeme, 8H, arom.). C<sub>24</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>3</sub> (381.5) Ber. C 75.6 H 8.19 N 3.7 Gef. C 75.9 H 8.27 N 3.7.

**Literatur**

- 1 11. Mitt.: J. Lehmann, K. M. Ghoneim, B. A. El-Fattah und A. A. El-Gendy, Arch. Pharm. (Weinheim) (Ph 173).
- 2 J. Lehmann, Arch. Pharm. (Weinheim) 315, 241 (1982).
- 3 J. Lehmann, Arch. Pharm. (Weinheim) 317, 126 (1984).
- 4 I. Monkovic, Y. G. Perron, R. Martel, W. J. Simpson und J. A. Gylys, J. Med. Chem. 16, 403 (1973).
- 5 J. Wolinski und T. Lempke, Acta Pol. Pharm. 39, 47 (1982); C.A. 99, 22354q (1983).

[KPh 396]

---

Arch. Pharm. (Weinheim) 319, 666–671 (1986)

**Ungesättigte Oxime, 28. Mitt.<sup>1)</sup>**

**Notiz zur Darstellung α-verzweigter Zimtaldehyde und ihrer Oxime**

**The Synthesis of α-branched Cinnamyl Aldehydes and of their Oximes**

Bernard Unterhalt\* und Sulaiman Eljabour

Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität, Hittorfstr. 58/62, D-4400 Münster  
Eingegangen am 18. Februar 1986

Vor kurzem berichteten wir über das Acetal-Vinylether-Verfahren zur Darstellung substituierter Zimtaldehyde<sup>2)</sup>, die wir u. a. in ihre Oxime überführten. Wir erhielten nach der Bariumcarbonat-Methode Isomerenmischungen, die durch präp. DC mit dem Fließmittel Toluol(Benzol)/Essigester (9:1) getrennt wurden<sup>3)</sup>. Inzwischen gelang es uns, sowohl die (E)-Formen (NaOH-Methode) als auch die (Z)-Formen (HCl-Methode) gezielt darzustellen<sup>4)5)</sup> und somit die Trennung zu vermeiden, was am 4-Fluorzimtaldehyd **1** und seinen Oximen **2** gezeigt sei (Exp. Teil).



Tab. 1:  $\alpha$ -Substituierte Zimtaldehyde 3 und 4 sowie ihre Oxime 5 und 6

Nr.	R	Sdp <sup>o</sup> /Torr Schmp. <sup>o</sup>	Nr.	Schmp. <sup>o</sup>	$\lambda_{\text{max.}}$ (nm)	Summenf. (Molmasse)	Ber.: Gef.:	Analysen
3a	CH <sub>3</sub>	73–75/0,1 (118/5) <sup>7</sup>	5a	137	280	C <sub>11</sub> H <sub>13</sub> NO (175,2)	Ber.: C 75,4 Gef.: 75,5	H 7,48 N 8,0 7,59 7,9
3b	OCH <sub>3</sub>	108/0,1 (106–109/0,1) <sup>8,9</sup>	5b	128–130	289	C <sub>11</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>2</sub> (191,2)	Ber.: C 69,1 Gef.: 68,9	H 6,85 N 7,3 6,92 7,2
3c	F <sup>10</sup>	65–70/0,1	5c	129	273	C <sub>10</sub> H <sub>10</sub> FNO (179,2)	Ber.: C 67,0 Gef.: 66,9	H 5,62 N 7,8 5,89 7,6
3d	Cl	123/0,8 (120–125/0,8) <sup>11</sup>	5d	150–152	280	C <sub>10</sub> H <sub>10</sub> ClNO (195,7)	Ber.: C 61,4 Gef.: 61,3	H 5,15 N 7,2 5,14 7,0
3e	Br <sup>12</sup>	104–105/0,1	5e	154–156	280	C <sub>10</sub> H <sub>10</sub> BrNO (240,1)	Ber.: C 50,0 Gef.: 50,0	H 4,20 N 5,8 4,13 5,8
3f	NO <sub>2</sub>	112–114	5f	165–167	241, 328	C <sub>10</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> (206,2)	Ber.: C 58,3 Gef.: 57,8	H 4,89 N 13,6 4,86 13,5
4a	CH <sub>3</sub>	96–100/0,02 (137,5/11,5) <sup>14</sup>	6a	112	281	C <sub>12</sub> H <sub>15</sub> NO (189,3)	Ber.: C 76,2 Gef.: 76,0	H 7,99 N 7,4 7,98 7,4
4b	OCH <sub>3</sub>	114–115/0,01 (102–104/0,1) <sup>9</sup>	6b	115	291	C <sub>12</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>2</sub> (205,3)	Ber.: C 70,2 Gef.: 70,2	H 7,37 N 6,8 7,46 6,7
4c	F	80–83/0,01	6c	104	274	C <sub>11</sub> H <sub>12</sub> FNO (193,2)	Ber.: C 68,4 Gef.: 68,3	H 6,26 N 7,3 6,27 7,3
4d	Cl	49	6d	100	281	C <sub>11</sub> H <sub>12</sub> ClNO (209,7)	Ber.: C 63,0 Gef.: 62,5	H 5,77 N 6,7 5,87 6,6

Forts. Tab. 1:

Nr.	R	Sdp°/Torr Schmp.	Nr.	Schmp.°	$\lambda_{\text{max.}}$ * (nm)	Summenf. (Molmasse)	Ber.:	Gef.:	Analysen
4e	Br	105-108/0,01	6e	120-121	282	$\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{BrNO}$ (254,1)	C 52,0 N 5,5	H 4,76 4,81	5,6 5,6
4f	$\text{NO}_2$	95-96	6f	172-173	242, 329	$\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3$ (220,2)	C 60,0 N 12,7	H 5,49 5,51	12,6 12,6
4g	CN	76-77	6g	166	291	$\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}$ (200,2)	C 72,0 N 14,0	H 6,04 6,00	13,9 13,9

\* in Methanol

## Experimenteller Teil

<sup>1</sup>H-NMR-Spektren: Varian T 60 und Bruker WH 90 (TMS als int. Stand., 40°). – Massenspektren: MAT 44S Finnigan – UV-Spektren: Perkin Elmer 555 – Elementaranalysen: CHN-Autoanalyser Hewlett-Packard – Schmp.: Metallblock DAB 7 (unkorr.).

### Darstellung von (E)-4-Fluorzimtaldoxim (E)-2 (NaOH-Methode)

3,0g 4-Fluorzimtaldehyd **1** werden in 5,0 ml 20proz. NaOH-Lösung eingetragen und unter Rühren portionsweise mit 1,5g Hydroxylamin-HCl versetzt. Nach 30min Rühren bei Raumtemp. wird filtriert, das Filtrat mit Wasser versetzt und mit festem CO<sub>2</sub> gesättigt. Man extrahiert mit Diethylether, trocknet über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> und kristallisiert nach Einengen aus EtOH um. Schmp.: 113–114°, λ<sub>max</sub> = 280 nm (Methanol), Ausb.: 1,8g (55% d.Th.). <sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): δ(ppm) = 6,91 (d, J=4Hz, 2H); 7,0–7,7(m, 4H); 7,93(t, J=4Hz, 1H); 11,10(s, 1H). – MS:m/e = 165(66%, M<sup>+</sup>), 164(100%), 148(39%), 147(30%), 133(14%), 120(15%), 101(36%), 75(20%). C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>FNO (165,2) Ber.: C 65,4 H 4,88 N 8,5; Gef.: C 65,1 H 4,95 N 8,4.

### Darstellung von (Z)-4-Fluorzimtaldoxim (Z)-2 (HCl-Methode)

1,5g 4-Fluorzimtaldehyd werden in 30ml MeOH mit 1,0g Hydroxylamin-HCl 3h rückflußerhitzt. Nach Erkalten entfernt man das Lösungsmittel i.Vak., schüttelt mit absol. Diethylether, filtriert schnell ab und wäscht mit Ether nach. Man schüttelt das Salz 1 min mit Eiswasser, filtriert, löst sofort in Ether und trocknet über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Nach Entfernen des größten Teils des Ethers wird Petroleumbenzin (Sdp.: 40–60°) hinzugegeben und das kristallin ausfallende Produkt nach Absaugen aus EtOH umkristallisiert. Schmp.: 140–142°. – λ<sub>max</sub> = 283 nm (Methanol), Ausb.: 1,0g (60% d.Th.). – <sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): δ(ppm) = 6,90 (d, J=16Hz, H<sub>B</sub>); 7,1–7,8(m, 6H); 11,22(s, 1H). – MS:m/e = 165(33%, M<sup>+</sup>), 164(100%), 148(47%), 147(30%), 133(19%), 120(18%), 101(77%), 75(22%). C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>FNO (165,2) Ber.: C 65,4 H 4,88 N 8,5; Gef.: C 65,4 H 4,97 N 8,3.

### Darstellung der ungesättigten Aldehyde **3** und **4**

0,1 mol aromatischer Aldehyd und 0,1 mol Propanal bzw. Butanal werden in 100 ml EtOH gelöst, mit 500 ml Wasser und 10 ml 10proz. NaOH-Lösung versetzt und 24 h bei Raumtemp. gerührt. Man neutralisiert mit verd. HCl, extrahiert mit Dichlormethan, trocknet über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, engt ein und destilliert im Feinvak. bzw. kristallisiert aus EtOH um. Ausbeuten bei **3**: 20 bis 30% (**3f**:60%), bei **4**: 70 bis 90% (bei **4b** ist 14h auf 80° zu erhitzen: Ausb.:30%).

Die Oxime **5** und **6** (s. Tab.) werden nach der Bariumcarbonat-Methode gewonnen<sup>3)</sup>.

## Literatur

27. Mitt.: B. Unterhalt, S. Eljabour und H. Milsmann, Arch. Pharm. (Weinheim), im Druck. [Ph 170]
- B. Unterhalt, S. Eljabour und K. Weyrich, *ibid.* 316, 574 (1983).
- B. Unterhalt, *ibid.* 303, 661 (1970).
- A.I. Vogel, *Practical Organic Chemistry*, 4. ed., Longman Group, London and New York 1978, S. 810.
- G. Zvilichovsky und L. Heller, *Synthesis* 1972, 563.
- M. Bengler und O.L. Brady, *J. Chem. Soc.* 1953, 3612.
- N.O. Pastushak und A.V. Dombrovskii, *Zh. Organ. Khim.* 1, 323 (1965); *C.A.* 62, 16099 (1965).
- C.J. Schmidle und P.G. Barnett, *J. Am. Chem. Soc.* 78, 3209 (1956).

- 9 K. Rustemeier und E. Breitmaier, *Angew. Chem.* 92, 841 (1980).
- 10 S.C. Cherkofsky, U.S. US4.267.190; C.A. 96, 68810 (1982); keine näheren Angaben.
- 11 J.A. Claisse, G.I. Gregory und W.K. Warburton, *S. African* 6801.861; C.A.72, 21696 (1970); T.E. Goodwin, D.G. Ratcliff, C.M. Crowder und N.K. Seitzinger, *J. Org. Chem.* 47, 818 (1982).
- 12 J. Elguero, R. Jacquier und C. Marzin, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1969, 1367.
- 13 Y. Hirata, H. Nakata, K. Yamada, K. Okuhara und T. Naito, *Tetrahedron* 14, 252 (1961).
- 14 M.T. Bogert und G. Powell, *Am. Perfumer* 25, 617 (1930); C.A. 25, 1230 (1931).

[KPh 397]

## Buchbesprechungen

**Progress in Drug Research**, Vol. 29, herausgeg. von E. Jucker, 503 S., Preis DM 298,00, Birkhäuser Verlag, Basel – Boston – Stuttgart 1985.

Der Ende 1985 erschienene 29. Band der Reihe enthält 10 Beiträge, die wie üblich unterschiedlichen Sachgebieten angehören. Vom pharmazeutischen Standpunkt aus sind davon insbesondere die folgenden vier von Interesse: 1. E.J. Lien (Los Angeles): Structure, properties and disposition of drugs (30 S., 93 Lit.). Es wird das pharmakokinetische Verhalten von Pharmaka in Abhängigkeit von der Struktur dargestellt (Pharmazeutische, pharmakokinetische und pharmakodynamische Phase). Ein erweitertes allgemeines mathematisches Modell wird diskutiert. 2. B.K. Bhat und A.P. Bhaduri (Lucknow): Recent advances in drugs against hypertension (62 S., 289 Lit.). Der Beitrag unterrichtet über klinische Untersuchungen, pharmakologische Fortschritte und neue Wirkstoffe. Da die Hochdrucktherapie bisher trotz Fortschritten nicht voll befriedigen kann, nimmt es nicht wunder, daß laufend neue Substanzen aus verschiedenen chemischen Klassen erprobt werden, u.a. Angiotensin-Converting-Enzym-Inhibitoren, Vasodilatoren, Diuretika in unterschiedlichen Kombinationen. Eine Liste enthält die Strukturformeln der in den letzten 4 Jahren entwickelten Substanzen. 3. J.G. Cannon (Iowa): Dopamine agonists: Structure-activity-relationships (112 S., 385 Lit.). Es werden hauptsächlich besprochen  $\beta$ -Phenethylamine, Aporphine, Aminotetraline, Ergolinderivate und -fragmente, Chinoline und Isochinoline. Dieser chemischen Vielfalt entspricht eine entsprechend große Anzahl verschiedener Rezeptoren. Chirale Agonisten wirken konfigurationspezifisch. 4. H. Rommelspacher und R. Susilo (F.U. Berlin): Tetrahydroisoquinolines and  $\beta$ -carbolines: putative natural substances in plants and mammals (46 S., 202 Lit.). Ob Vertreter der beiden in Pflanzen verbreiteten Alkaloidklassen auch in Säugetieren aus entsprechenden physiologischen Praecursoren entstehen, wird seit einiger Zeit kontrovers diskutiert, denn die als Praecursoren infragekommenden Neurotransmitter kommen in 1000mal höherer Konzentration als die genannten Alkaloide in Säugetieren vor, so daß sie eventuell auch aus dem Futter stammen können. Es wird vermutet, daß endogene Isochinolin- und  $\beta$ -Carbolinderivate bei verschiedenen Krankheiten, z.B. Parkinson, Alkoholismus und Phenylketonurie, eine Rolle spielen.

Der Band enthält ein Verzeichnis der Artikel der im Laufe von 26 Jahren erschienenen Bände 1–29 nach Sachgebieten und ein alphabetisches Register der Autoren und Artikel dieser Reihe. Das Werk bedarf keiner besonderen Empfehlung.

J. Knabe, Saarbrücken

[B 123]