

Literatur

- 1 12. Mitt.: J. Schnekenburger und H. Riedel, Arch. Pharm. (Weinheim) 316, 27 (1983).
- 2 10. Mitt.: J. Schnekenburger und H. Riedel, Arch. Pharm. (Weinheim) 315, 825 (1982).
- 3 11. Mitt.: J. Schnekenburger und H. Riedel, Arch. Pharm. (Weinheim) 316, 21 (1983).
- 4 Th. Severin, D. Bätz und H. Lerche, Chem. Ber. 103, 1 (1970).
- 5 H. Pauls und F. Kröhnke, Chem. Ber. 110, 1294 (1977).
- 6 J. Schnekenburger, D. Heber und E. Heber-Brunschweiler, Justus Liebigs Ann. Chem. 1976, 1799.
- 7 Y. Angelhova und Ch. Ivanov, Chem. Ber. 106, 2643 (1973).
- 8 R. Behrend, Justus Liebigs Ann. Chem. 314, 209 (1901).
- 9 J.N. Collie, Justus Liebigs Ann. Chem. 226, 309 (1884).
- 10 E. Benary, F. Reiter und H. Sonderup, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 42, 3912 (1909).
- 11 A.G. Sanchez und M.T. Aldave, J. Chem. Soc. (C) 1968, 2570.

[Ph 545]

Arch. Pharm. (Weinheim) 316, 068-075 (1983)

Ungesättigte Oxime, 25. Mitt.¹⁾**Zur Umsetzung von 1-Aryl-4,4-dimethyl-1-penten-3-onen mit Hydroxylamin**

Bernard Unterhalt* und Hans Jürgen Reinhold**

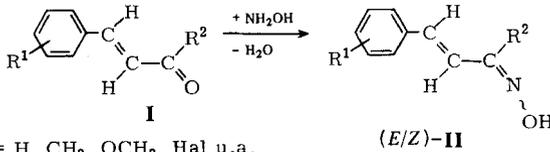
Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität, Marbacher Weg 6, D-3550 Marburg/Lahn
Eingegangen am 28. Dezember 1981

Die Reaktion von 1-Aryl-4,4-dimethyl-1-penten-3-onen mit Hydroxylaminhydrochlorid in neutraler Lösung führt zu Gemischen von 1-Aryl-4,4-dimethyl-1-penten-3-on-oximen und 1-Aminoxy-1-aryl-4,4-dimethyl-3-pentanon-oximen 1-5, deren Struktur geklärt wird.

Unsaturated Oximes, XXV: Reactions of 1-Aryl-4,4-dimethyl-1-penten-3-ones with Hydroxylamine

1-Aryl-4,4-dimethyl-1-penten-3-ones react with hydroxylammonium chloride in neutral solution to give mixtures of the 1-aryl-4,4-dimethyl-1-penten-3-one oximes and 1-aminoxy-1-aryl-4,4-dimethyl-pentan-3-one oximes 1-5.

Umsetzungen von α,β -ungesättigten Ketonen der allgemeinen Struktur **I** mit Hydroxylaminhydrochlorid/Bariumcarbonat in Ethanol bei pH 4,5-5,0 führten zu den Oximgemischen (*E/Z*)-**II**, die dc getrennt und u. a. spektroskopisch charakterisiert wurden²⁾.



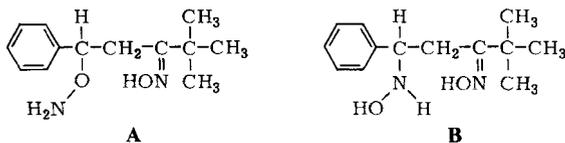
$\text{R}^1 = \text{H}, \text{CH}_3, \text{OCH}_3, \text{Hal u. a.}$

$\text{R}^2 = \text{CH}_3, \text{n-Alkyl}$

Ersetzen wir R^2 in **I** durch sterisch anspruchsvolle Reste, beispielsweise durch Isopropyl, tert. Butyl oder Phenyl, so erhielten wir unter den o. a. Bedingungen allein die *syn*-Vinylformen³⁾. Arbeiteten wir in Gegenwart von überschüssigem Bariumcarbonat bei pH 6,0–6,5, so konnten wir beim Einsatz von 4,4-Dimethyl-1-phenyl-1-penten-3-on (**I**: $\text{R}^1 = \text{H}$; $\text{R}^2 = \text{tert. Butyl}$) neben dem erwarteten Oxim in etwa gleich hoher Konzentration ein zweites Produkt **1** durch DC und $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie nachweisen. Das Oxim war aus dem zunächst öligen Rohprodukt durch einmaliges Umkristallisieren zu entfernen, und es blieben farblose Kristalle zurück, deren Schmp. bei 146–148° lag. Im IR-Spektrum (KBr-Preßling) fehlte die Carbonylbande, gegen 3280 cm^{-1} erschien eine starke Hydroxyl- bzw. Aminschiwingung. Lösten wir **1** in Chloroform, so beobachteten wir bei 3580 cm^{-1} die freie neben der gebundenen OH-Valenzschwingung bei 3280 cm^{-1} .*).

Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum in Deuteriochloroform zeigte ein ABX-System mit den Zentren bei $\delta = 2,40$, 3,10 und 4,50 ppm ($J_{\text{AB}} = 14 \text{ Hz}$; $J_{\text{AX}} = 5 \text{ Hz}$; $J_{\text{BX}} = 8 \text{ Hz}$) sowie ein Singulett bei $\delta = 1,02 \text{ ppm}$, das in seiner Intensität den 9 Protonen der tert. Butylgruppe entsprach. Bei $\delta = 7,40 \text{ ppm}$ trat ein Singulett für die Phenylprotonen und bei $\delta = 7,17 \text{ ppm}$ ein Signal für drei Protonen in Erscheinung, dessen Lage sich in Abhängigkeit von der Konzentration änderte und das beim Schütteln mit Deuteriumoxid verschwand.

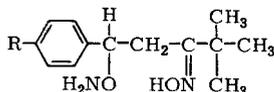
Aufgrund dieser Befunde, der Ausbildung eines Hydrochlorids mit Chlorwasserstoff, der Werte der Elementaranalyse und der Massenzahl m/e 236 sollte es sich bei dieser Verbindung **1** formal um ein Additionsprodukt von Hydroxylamin an **II** handeln, wobei bezüglich der addierten Gruppe die beiden Isomere **A** und **B** denkbar sind:



Während das in DMSO-d_6 aufgenommene $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum drei Signale für die beweglichen Protonen ($\delta = 5,83, 7,13, 10,56 \text{ ppm}$) anzeigte – durch dieses Lösungsmittel wird die Austauschgeschwindigkeit der Protonen so weit herabgesetzt, daß sie entspre-

*Nach 2- oder mehrmaligem Umkristallisieren aus Ethanol lag der Schmp. gegen 142°, im IR-Spektrum (KBr-Preßling) erschien eine starke Bande bei 3380 cm^{-1} und eine schwache Bande gegen 3260 cm^{-1} . Auch im Fingerprintbereich waren Abweichungen zu beobachten. Diese Unterschiede verschwanden jedoch in den Spektren der gelösten Substanz. In allen anderen Eigenschaften (u. a. Rf-Wert, $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum, Derivatbildung) sowie im Mischschmp. (144–145°) herrschte Übereinstimmung.

Im ^{15}N -NMR-Spektrum (DMSO-d_6 ; NH_4^+ : $\delta = 23.7$ ppm) liegt der Aminstickstoff bei $\delta = 135.5$ ppm und der Oximstickstoff bei $\delta = 357.9$ ppm. Zum Vergleich wurde das ^{15}N -NMR-Spektrum von O-Benzylhydroxylamin unter identischen Bedingungen aufgenommen. In diesem Fall liegt der Stickstoff bei $\delta = 139.9$ ppm und stimmt in seiner Lage gut mit dem von **1** überein.



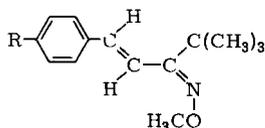
Somit ist der Strukturvorschlag **A** gesichert. Das gleiche Verhalten, z. B. gegenüber Benzaldehyd, zeigten die substituierten 4,4-Dimethyl-1-penten-3-one **2–5** (Tab. 1). Ringschlußversuche mit Phosgen bzw. Thiophosgen verliefen jedoch bisher wenig erfolgreich.

Tab. 1: 1-Aminoxy-1-aryl-4,4-dimethyl-3-pentanone-oxime

Nr.	R	Schmp.°	Ausb. %	Formel (MG)	Ber. C Gef.	H	N
1	H	146–148*(E)	28	$\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$ (236,3)	66,1 66,0	8,53 8,60	11,9 11,9
2	CH_3	166–167**(E)	10	$\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$ (250,3)	67,2 64,2	8,86 8,50	11,2 10,6
3	OCH_3	150–151 (E)	31	$\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$ (266,3)	63,1 62,9	8,33 8,50	10,5 10,5
4	Cl	167–168 (CHCl_3)	6	$\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{ClN}_2\text{O}_2$ (270,8)	57,7 57,3	7,07 7,02	10,3 10,4
5	Br	konnte nicht vom Oxim getrennt werden und wurde daher zu 5a (Exp. Teil) umgesetzt.					

*(E) = Ethanol; 1-HCl: Schmp. 210° (Zers.).

Trotz mehrerer Versuche waren keine besseren Analysenwerte zu erhalten; s. auch **2a (Exp. Teil).



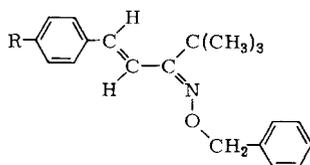
Bei der Umsetzung mit Hydroxylaminhydrochlorid in neutraler Lösung überrascht, daß nur eine Addition über den Sauerstoff und nicht auch über den Stickstoff erfolgt, wie sie

bei ähnlichen Reaktionen diskutiert wird⁵⁾. Näheren Aufschluß über dieses Verhalten sollte die Umsetzung von **I** ($R^1 = H$; $R^2 = \text{tert. Butyl}$) mit N-Methylhydroxylamin bzw. O-Methylhydroxylamin unter den o. a. Bedingungen geben. Während die Addition von N-Methylhydroxylamin an die Doppelbindung mühelos erfolgte – wir unterließen die Aufarbeitung der öligen Rohprodukte und begnügten uns mit deren IR- und NMR-Spektren, die die charakteristische ABX-Aufspaltung hatten, – wurden mit O-Methylhydroxylamin lediglich die einheitlichen O-Methyloxime **6–10** gebildet (Tab. 2), die als farblose destillierbare Öle anfielen.

Tab. 2: 1-Aryl-3-methoxyimino-4,4-dimethyl-1-pentene **6–10**

Nr.	R	Torr	Sdp.°	n_D°	Ausb. %	Formel (MG)	Ber. C Gef. C	H	N
6	H	0.05	82–84	21 _{1,5463}	71	C ₁₄ H ₁₉ NO (217.3)	77.4 77.4	8.81 8.77	6.4 *
7	CH ₃	0.01	93–96	26 _{1,5509}	74	C ₁₅ H ₂₁ NO (231.3)	77.9 77.7	9.15 9.20	6.1 6.0
8	OCH ₃	1.5	152–153	25 _{1,5735}	81	C ₁₅ H ₂₁ NO ₂ (247.3)	72.8 72.9	8.56 9.02	5.7 5.1
9	Cl	0.02	103–105	25 _{1,5619}	68	C ₁₄ H ₁₈ ClNO (251.8)	66.8 66.9	7.21 7.22	5.6 5.3
10	Br	0.01	110–115	25 _{1,5749}	47	C ₁₄ H ₁₈ BrNO (296.2)	56.8 56.2	6.13 6.12	4.7 4.7

*Trotz mehrerer Analysen waren bei richtigen CH-Werten nur N-Werte zwischen 5,2 und 5,4 % zu erzielen.



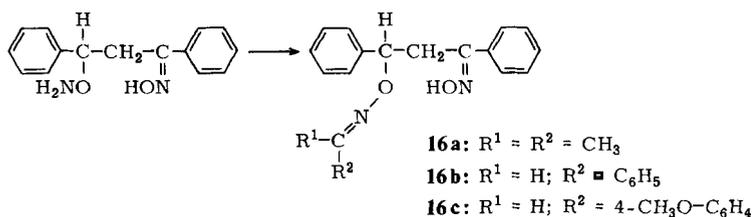
Diese zeigten die erwarteten ¹H-NMR-Spektren [OCH₃: $\delta = 3.87\text{--}3.90$ ppm; Vinylprotonen(AB-System): $\delta = 6.50\text{--}6.63$ und $7.30\text{--}7.40$ ppm, $J = 16$ Hz] und unterschieden sich im DC und GC. Ähnliche Ergebnisse lieferten die ebenfalls flüssigen O-Benzylderivate **11–15** (Tab. 3), so daß auch diese Befunde die mit einfachem Hydroxylamin gemachten Beobachtungen stützen.

Tab. 3: 1-Aryl-3-benzyloxyimino-4,4-dimethyl-1-pentene 11–15

Nr.*	R	Torr	Sdp. ^o	n _D ^o	Ausb. %	Formel (MG)	Ber. C Gef. C	H	H
11	H	0.1	145–147	21 _{1.5738}		C ₂₀ H ₂₃ NO (293.4)	81.9 81.9	7.90 7.92	4.8 4.7
12	CH ₃	0.03	150–155	22 _{1.5750}		C ₂₁ H ₂₅ NO (307.4)	82.0 82.1	8.20 8.23	4.6 4.7
13	OCH ₃	0.05	164–166	22 _{1.5877}		C ₂₁ H ₂₅ NO ₂ (323.4)	78.0 77.6	7.79 7.87	4.3 4.3
14	Cl	0.05	154–156	22 _{1.5828}		C ₂₀ H ₂₂ ClNO (327.9)	73.3 72.9	6.76 6.72	4.3 4.1
15	Br	0.04	161–162	21 _{1.5930}		C ₂₀ H ₂₂ BrNO (372.3)	64.5 64.3	5.96 5.97	3.8 3.7

*¹H-NMR-Spektren (CDCl₃): Methylenprotonen: δ = 5.10–5.15 ppm; Vinylprotonen: AB-System: δ = 6.50–6.60 u. 7.37–7.47 ppm, J = 16 Hz.

Schließlich ließen wir auf weitere Verbindungen des Typs I mit R¹ = H und R² = Isopropyl sowie R¹ = H und R² = Phenyl Hydroxylaminhydrochlorid in neutraler Lösung einwirken. Während die Isopropylverbindung nur das zugehörige ungesättigte Oxim II lieferte – das zu 1 analoge Produkt war nur in Spuren nachzuweisen –, gelang bei den Phenylverbindungen die Additions-Kondensations-Reaktion zu dem Rohprodukt 16, das über die Schiff'schen Basen 16a–c charakterisiert werden konnte.



Experimenteller Teil

Geräte: NMR-Spektrometer Varian XL 100 und T 60 (TMS int. Stand., 40°), Jeol JNM-FX 100 (¹⁵N-Messung); IR-Spektrometer Perkin Elmer 257; Massenspektrometer Varian MAT-111; GC Perkin Elmer 900, Säule OV17, N₂, FID-Detektor; Sofortschmp. auf dem Metallblock n. DAB 8 (unkorr.); 185-CHN-Autoanalyser „Hewlett Packard“, CH-Analysator „Salzer“; Desaga-Ausrüstung zur präp. DC: Methode⁶⁾, Fließmittel Benzol/Essigester.

Darstellung der 1-Aminoxy-1-aryl-4,4-dimethyl-3-pentanon-oxime 1–5

Allgemeine Vorschrift: 0,03 mol 1-Aryl-4,4-dimethyl-1-penten-3-on und 4,2 g (0,06 mol) Hydroxylaminhydrochlorid werden in etwa 70 ml Ethanol gelöst, mit überschüssigem Bariumcarbonat (6–9 g) versetzt und 14 h rückflußerhitzt. Nach dem Erkalten saugt man ab, wäscht den Rückstand mit Dichlormethan, engt ein, gibt Wasser hinzu und schüttelt mit Dichlormethan aus. Nach dem Trocknen über wasserfreiem Magnesiumsulfat wird das Lösungsmittel entfernt und der zunächst ölige Rückstand nach dem Erstarren umkristallisiert. Das Rohprodukt besteht laut ¹H-NMR-Spektrum durchweg zu etwa gleichen Teilen aus Oxim (mit hohem Rf-Wert) und gewünschtem Produkt (mit niedrigem Rf-Wert): Tab. 1.

1-Arylidenaminoxy-1-aryl-4,4-dimethyl-3-pentanon-oxime (s. Tab. 1)

2,5 mmol Aminoxyketoxim und 2,5 mmol arom. Aldehyd werden in 10 ml Ethanol 14 h unter Rühren rückflußerhitzt. Beim Erkalten kristallisiert das Produkt aus und wird abgetrennt. Erfolgt keine Abscheidung, so engt man ein und kristallisiert, evtl. nach vorheriger dc Trennung, um.

1a (R = OCH₃): Schmp. 135–136° (verd. Ethanol), 70 % Ausb. C₂₁H₂₆N₂O₃ (354,5) Ber.: C 71,2 H 7,39 N 7,9 Gef.: C 71,4 H 7,50 N 7,8.

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 1,03 (s, 9H); 3,80 (s, 3H, OCH₃); 3,07 (A); 3,65 (B); 5,85 (X), J_{AB} = 14 Hz, J_{AX} = 4,5 Hz, J_{BX} = 8 Hz; 7,2–7,9 (H-Phenyl); 6,93 + 8,27 (A₂B₂); 7,53 (-CH=); 9,46 (=NOH, breit).

1b (R = H): Schmp.: 177–178° (Ethanol), 85 % Ausb. C₂₀H₂₄N₂O₂ (324,4) Ber.: C 74,0 H 7,46 N 8,6 Gef.: C 73,7 H 7,47 N 8,9.

1c (R = NO₂): Schmp.: 168–170° (Ethanol), 85 % Ausb. C₂₀H₂₃N₃O₄ (369,4) Ber.: C 65,0 H 6,28 N 11,4 Gef.: C 64,6 H 6,12 N 11,3.

Die ¹H-NMR-Spektren von **1b** und **1c** wurden in DMSO-d₆ aufgenommen und zeigten das gleiche Aufspaltungsmuster wie das Spektrum von **1a**; das Oximproton lag bei δ = 10,85–10,95 ppm!

2a (R = H): Schmp.: 187–188° (Ethanol), 50 % Ausb. C₂₁H₂₆N₂O₂ (338,5) Ber.: C 74,5 H 7,74 N 8,3 Gef.: C 74,1 H 7,77 N 8,2.

¹³C-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) = 20,71 (qu, CH₃-C₆H₄); 27,49 [qu, -C(CH₃)₃]; 29,07 (tr, -CH₂); 36,99 (s, -C(CH₃)₃); 74,76 (d, CH); 127,5–137,5 (Caromat.); 161,92 u. 162,00 (C-Oxim).

3a (R = OCH₃): Schmp.: 153–154° (Ethanol), 55 % Ausb. C₂₂H₂₈N₂O₄ (384,5) Ber.: C 68,7 H 7,34 N 7,3 Gef.: C 68,7 H 7,66 N 7,0.

3b (R = H): Schmp.: 174–175° (Ethanol), 20 % Ausb. C₂₁H₂₆N₂O₃ (354,5) Ber.: C 71,2 H 7,39 N 7,9 Gef.: C 71,4 H 7,50 N 7,8.

Das ¹H-NMR-Spektrum von **3a** entspricht bis auf die zweite OCH₃-Gruppe bei δ = 3,77 ppm dem von **1a**.

5a (R = H): Schmp.: 188–189° (Ethanol), s. Tab. 1. C₂₀H₂₃BrN₂O₂ (403,3) Ber.: C 59,6 H 5,75 N 6,9 Gef.: C 59,4 H 5,77 N 6,8.

Darstellung der 1-Aryl-3-methoxyimino-4,4-dimethyl-1-pentene 6–10

Die Darstellung erfolgt analog 1–5 mit O-Methylhydroxylamin-HCl. Das Produkt ist nach dem Einengen zu destillieren (Tab. 2). **6–8** werden gc (s. Geräte) untersucht: Säulentemp. 180°, Injektorblock 210°, Papiervorschub 10 mm/min, 0,3 µl (Aceton), Retentionszeit t: **6** (80 s); **7** (120 s); **8** (260 s); Aceton (15 s).

Darstellung der 1-Aryl-3-benzyloxylimino-4,4-dimethyl-1-pentene 11–16

Die Darstellung erfolgt analog 1–5 mit O-Benzylhydroxylamin-HCl. Nach Vorversuchen wird der Anteil an O-Benzylhydroxylamin-HCl auf die Hälfte reduziert. Im Unterschied zu 1–5 ist die Dichlormethan-Phase mit verd. Schwefelsäure zu behandeln. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels wird fraktionierend destilliert, in der 1. Fraktion befindet sich immer noch O-Benzylhydroxylamin. Ausb.: 40–50 % nach mehrfacher Fraktionierung (s. Tab. 3).

11–13 werden gc (s. Geräte) untersucht: Säulentemp. 210°; Injektorblock 230°; Papiervorschub 10 mm/min., 0,2 µl (Aceton), Retentionszeit t: **11** (260 s); **12** (385 s); **13** (760 s); Aceton (12 s).

3-Aminoxy-1,3-diphenyl-1-propanon-oxim (16), Kondensationsprodukte 16a–c

Die Darstellung von **16** erfolgt analog 1–5, die Kondensation des Rohproduktes zu **16a–c** wird ebenso wie mit 1–5 durchgeführt. Das zunächst harzige Öl kristallisiert nach Zugabe von Petrolether.

16: ¹H-NMR des Rohprod. (CDCl₃): δ (ppm) = 2,8–3,3; 3,3–3,8; 4,2–4,5; ABX-System, 7–7,8: Phenyl.

16a: Schmp.: 170–172° (E) C₁₈H₂₀N₂O₂ (296,4) Ber.: C 72,9 H 6,80 N 9,5 Gef.: C 72,8 H 6,85 N 9,4.

16b: Schmp.: 204–205° (E) C₂₂H₂₀N₂O₂ (344,4) Ber.: C 76,7 H 5,85 N 8,1 Gef.: C 76,5 H 5,89 N 8,0.

16c: Schmp.: 150–152° (E) C₂₃H₂₂N₂O₃ (374,4) Ber.: C 73,8 H 5,92 N 7,5 Gef.: C 73,2 H 5,90 N 7,4.

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 3,73 (s, 3H, OCH₃); 3,4–4,2 u. 5,3–5,5 (3H, ABX), 6,7–8,3 (H aromat.).

Literatur

** Teilweise aus der Dissertation *H. J. Reinhold*, Marburg 1974.

24. Mitt.: B. Unterhalt und K. Weyrich, *Arch. Pharm. (Weinheim)* 313, 913 (1980).
- B. Unterhalt, *Arch. Pharm. (Weinheim)* 312, 129 (1979) und vorhergehende Mitt.
- B. Unterhalt, H. Koehler und H. J. Reinhold, *ibid.* 311, 604 (1978); B. Unterhalt, *Pharm. Zentralhalle Dtschl.* 107, 356 (1968).
- L. F. Johnson und W. C. Jankowski, *Carbon-13 NMR-Spectra*, Nr. 246, J. Wiley and Sons, New York – London – Sydney – Toronto 1972.
- T. M. Chau, C. Beaute, S. Cornuel und N. Thoai, *Tetrahedron Lett.* 1971, 4313; H. Stamm und H. Steudle, *ibid.* 1976, 3607; s. auch B. Zeeh und H. Metzger in *Methoden der Org. Chemie (Houben-Weyl)*, 4. Aufl., Bd. 10/1, S. 1112 ff, G. Thieme Verlag, Stuttgart 1971; s. aber A. Belly, F. Petrus und J. Verducci, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1973, 1395; C. Belžecki, B. Hintze und S. Kwiatkowska, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1970, 806; sowie G. Zinner, *Angew. Chem.* 71, 311 (1959).
- B. Unterhalt, *Arch. Pharm. (Weinheim)* 299, 274 (1966).