

4-(2-Bromäthyl)-2-(4-pyridyl)-imidazol (5c)

3,0 g 3c · 2HCl wurden analog 5a umgesetzt und aufgearbeitet. Ausb. von 5c · 2HBr: 90 % d. Th.; Schmp. von 5c · 2Pikrinsäure 128° (Wasser); C₁₀H₁₀N₃Br · 2C₆H₃N₃O₇ (710,3) Ber.: C 37,20, H 2,27, N 17,75; Gef.: C 36,93, H 2,33, N 17,89.

4-(2-Aminoäthyl)-2-(4-pyridyl)-imidazol (6c)

5,3 g 5c · 2HBr wurden analog 6a umgesetzt und aufgearbeitet. Zers.-P. von 6c · 3HCl oberhalb 230° (Methanol/Äther); Ausb.: 84 % d. Th.; Schmp. von 6c · 3Pikrinsäure 206° (Wasser); C₁₀H₁₂N₄ · 3C₆H₃N₃O₇ (875,5) Ber.: C 38,41, H 2,42, N 20,82; Gef.: C 38,47, H 2,28, N 21,05.

4-(2-Aminoäthyl)-2-(4-piperidyl)-imidazol (7c)

0,85 g 6c · 3HCl wurden analog 7a umgesetzt. Aus der stark eingeeengten Reaktionslösung kristallisierte 7c · 3HCl von Zers.-P. oberhalb 282°; Ausb.: 67 % d. Th.; Zers.-P. vom 7c · 3Pikrinsäure oberhalb 270°; C₁₀H₁₈N₄ · 3C₆H₃N₃O₇ (881,6) Ber.: C 38,14, H 3,09, N 20,66; Gef.: C 37,79, H 3,11, N 20,41.

Anschrift: Prof. Dr. W. Schunack, 65 Mainz, Saarstr. 21

[Ph 478]

B. Unterhalt und H. J. Reinhold

Zur Synthese und zum Reaktionsverhalten von 4-Aryl-4-chlor-3,3-dimethyl-butanonen*

Aus dem Fachbereich Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität Marburg/Lahn
(Eingegangen am 3. September 1974)

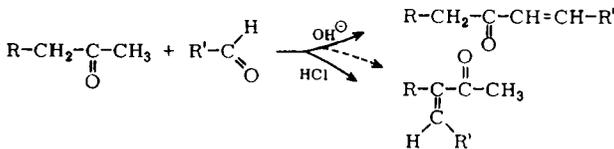
Die Reaktion zwischen 3-Methyl-2-butanon und aromatischen Aldehyden ergibt in Gegenwart von gasförmigem Chlorwasserstoff kaum α,β -ungesättigte Ketone, sondern β -Chlorketone. In diesen ist das Chloratom durch Nucleophile ersetzbar.

Synthesis and Reactivity of 4-Aryl-4-chloro-3,3-dimethyl-butanones

In the presence of gaseous hydrogen chloride 3-methyl-2-butanone and aromatic aldehydes react only little to α,β -unsaturated ketones, but more to β -chloro-ketones. In these the chloro atom can be substituted by nucleophiles.

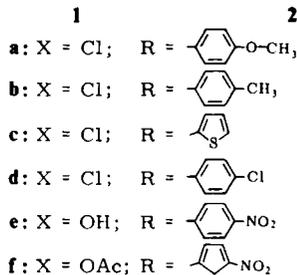
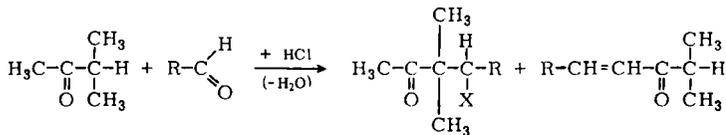
* Teil der Dissertation von H. J. Reinhold, Marburg 1974.

Kondensationen zwischen Methylalkylketonen und aromatischen Aldehyden sind gewöhnlich abhängig vom Reaktionsmedium. So fanden wir bei unseren Untersuchungen zur Darstellung α,β -ungesättigter Ketone, daß in Gegenwart von Alkali-metallhydroxid bevorzugt die Methylgruppe angegriffen wird, beim Einleiten von Chlorwasserstoff in das Reaktionsgemisch jedoch die Umsetzung ausschließlich an der Methylengruppe abläuft (Schema 1)¹⁾²⁾.



Schema 1

Diese Beobachtung veranlaßte uns herauszufinden, wie sich das System Methylalkylketon/Chlorwasserstoff beim Ersatz der Methylengruppe durch einen Methinrest verhält. Hier sollte nämlich die Kondensation wie im Alkalischen an der Methylgruppe ablaufen oder eine Addition zum β -Chlorketon erfolgen können (Schema 2).



Schema 2

Wir leiteten in ein Gemisch aus 4-Methoxybenzaldehyd und 3-Methyl-2-butanon trockenen Chlorwasserstoff bis zur Sättigung ein, ließen 15 Std. bei Raumtemperatur stehen und erhielten in 70 % Ausbeute ein destillierbares gelbes Öl, das in der Kälte kristallisierte und einen Schmp. von 34–35° zeigte. Die Analysenwerte und die spektralen Daten sind mit der Formel des β -Chlorketons **1a** vereinbar (Abb. 1).

1 B. Unterhalt und H. J. Reinhold, Arch. Pharmaz. 305, 463 (1972).

2 Vgl. dazu u. a. A. T. Nielsen und W. J. Houlihan, Organic Reactions 16, J. Wiley and Sons, New York-London-Sydney 1968.

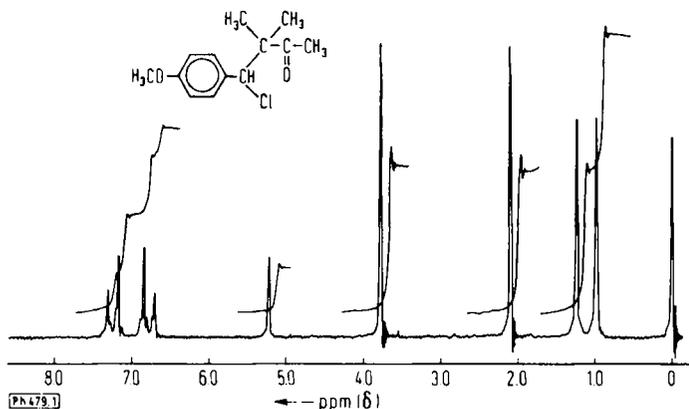
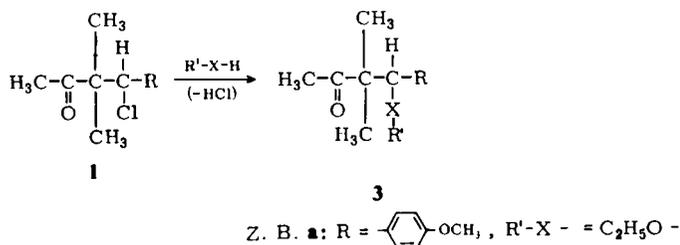


Abb. 1: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **1a** in CDCl_3

Die Singulettts bei $\delta = 0.98$ ppm und $\delta = 1.23$ ppm gehören zu den beiden dem Asymmetriezentrum am C-4 benachbarten Methylgruppen, die $-\text{CO}-\text{CH}_3$ - und die OCH_3 -Gruppe erscheinen bei $\delta = 2.10$ ppm bzw. $\delta = 3.77$ ppm. Das einzelne Proton am C-4 liegt bei $\delta = 5.22$ ppm, die Aromatenprotonen zeigen ein A_2B_2 -System mit den Zentren bei $\delta = 6.76$ ppm und $\delta = 7.26$ ppm

Auf dieselbe Weise lassen sich **1b** – neben 10 % **2b** – und **1c** darstellen, während **1d** ebenso wie der Grundkörper ($\text{R} = \text{C}_6\text{H}_5$) nur in Spuren – neben 17 % Keton **2d** – nachzuweisen ist und die Verwendung von 4-Nitrobenzaldehyd auf Grund der Acceptoreigenschaften des Restes lediglich zur Stufe des Aldols **1e** führt. Entsprechend verläuft die Reaktion mit 5-Nitrofurfural-diacetat, bei dem die O-Acetyl-Verbindung **1f** zu isolieren ist.

In den Alkylchloriden **1** sollte das Chloratom durch Nucleophile auszutauschen sein.



Erhitzt man **1a** mit Äthanol unter Zusatz von Bariumcarbonat, so fällt der Äther **3a** in praktisch quantitativer Ausbeute an (Abb. 2).

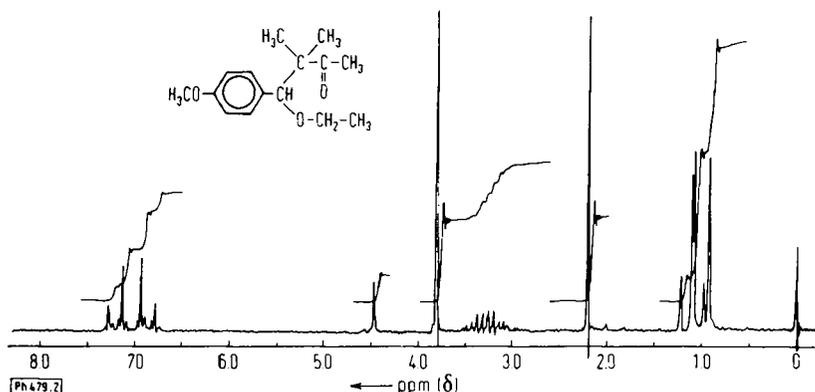


Abb. 2: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **3a** in CDCl_3

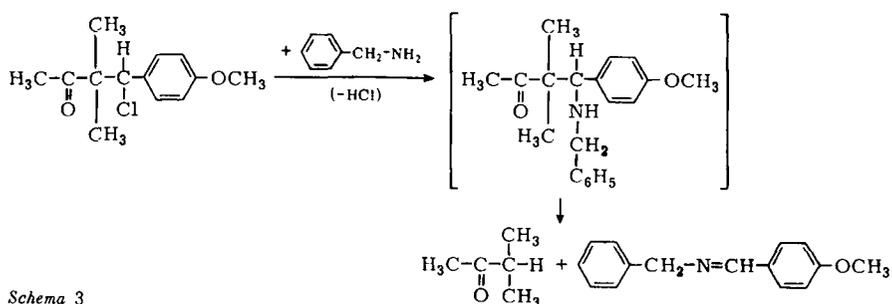
Die Singulets bei $\delta = 0.92$ ppm und $\delta = 1.07$ ppm gehören zu den beiden dem Asymmetriezentrum am C-4 benachbarten Methylgruppen, die $-\text{CO}-\text{CH}_3$ - und die OCH_3 -Gruppe erscheinen bei $\delta = 2.19$ ppm bzw. $\delta = 3.79$ ppm. Das Triplett bei $\delta = 1.09$ ppm ist den Methylprotonen der Äthylgruppe zuzuordnen, die nicht äquivalenten Protonen der Methylengruppe treten als Multipllett zwischen $\delta = 3.0$ ppm und $\delta = 3.6$ ppm auf³⁾. Das einzelne Proton am C-4 liegt bei $\delta = 4.45$ ppm, die Aromatenprotonen zeigen ein A_2B_2 -System mit den Zentren bei $\delta = 6.85$ ppm und $\delta = 7.20$ ppm.

Ähnliche Ergebnisse erzielten wir beim Einsatz anderer Alkohole sowie mit Thioalkoholen. Ausgewählte Beispiele sind der Tabelle 1 zu entnehmen. Die Äther **3f** und **3g** ließen sich schon beim Einleiten von Chlorwasserstoff in die Äthanol. Lösung von Aldehyd und 3-Methyl-2-butanon gewinnen. Bei den anderen Produkten erhielten wir bei dieser Reaktionsführung lediglich Gemische, aus denen die Äther nur schwierig abzutrennen waren.

Die Umsetzungen zwischen **1a** und **1d** und überschüssigem primärem Amin, beispielsweise Benzylamin, nahmen bei 15stdg. Erhitzen einen unerwarteten Verlauf, indem nach dem Abtrennen des Benzylammoniumchlorids bei der fraktionierten Destillation des Rohproduktes 3-Methyl-2-butanon und Schiffsche Base zu isolieren waren, wie ein Vergleich mit authentischem Material lehrte (Schema 3). Offenbar bleibt die Reaktion nicht auf der Stufe des β -Aminoketons stehen, sondern dies zerfällt in einer Retro-Aldolreaktion in Keton und Azomethin⁴⁾.

3 G. M. Whitesides, J. J. Grocki, D. Holtz, H. Steinberg und J. D. Roberts, *J. Amer. chem. Soc.* **87**, 1058 (1965) und vorhergehende Mitt..

4 s. dazu F. H. Westheimer und H. Cohen. *J. Amer. chem. Soc.* **60**, 90 (1938); über Möglichkeiten zur Addition von Methylalkylketonen an Schiffsche Basen s. H. Hellmann und G. Opitz, α -Aminoalkylierung, S. 120, Verlag Chemie, Weinheim 1960.



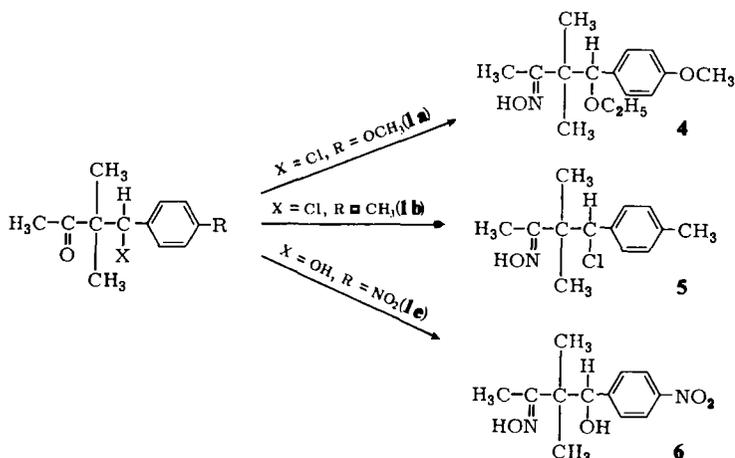
Schema 3

Tabelle 1: Synthetisierte Äther 3a–3g

Nr.	R	-X-R'	Sdp. ^o Torr	Ausb. %	Formel (Mol.-Gew.)	C	H	
3a		-OC ₂ H ₅	90–91 0.02	95	C ₁₅ H ₂₂ O ₃ (250.3)	Ber.: 71.97 Gef.: 71.84	8.86 9.01	
3b		-OC ₂ H ₅	65–66 0.1	90	C ₁₂ H ₁₈ O ₂ S (226.3)	Ber.: 63.68 Gef.: 64.12	8.02 8.39	S 14.17 S 14.44
3c		-OCH ₂ -C ₆ H ₅	153–156 0.1	90	C ₂₀ H ₂₄ O ₃ (312.4)	Ber.: 76.89 Gef.: 77.13	7.74 7.75	
3d*		-S-CH ₂ -C ₆ H ₅	170–174 0.1	50	C ₂₀ H ₂₄ O ₂ S (328.5)	Ber.: 73.13 Gef.: 73.58	7.36 7.41	S 9.76 S 10.09
3e		-S-CH ₂ -C ₆ H ₅	158–160 0.3	55	C ₁₇ H ₂₀ OS ₂ (304.5)	Ber.: 67.06 Gef.: 67.61	6.62 6.68	
3f		-O-C ₂ H ₅	89–90 0.2	60	C ₁₄ H ₁₉ ClO ₂ (254.8)	Ber.: 66.00 Gef.: 65.58	7.52 7.51	Cl 13.92 Cl 14.40
3g		-O-C ₂ H ₅	Schmp. 65–66	30	C ₁₄ H ₁₉ NO ₄ (265.3)	Ber.: 63.38 Gef.: 62.90	7.22 7.46	N 5.28 N 5.24

*) Sulfon: Schmp. 102–103°

Umsetzungen mit Hydroxylamin-hydrochlorid in Gegenwart von Bariumcarbonat in Äthanol führten bei **1a** zum Ätheroxim **4**, in Dioxan als Lösungsmittel zur Verharzung. Verwendeten wir jedoch **1b** in Dioxan, so erhielten wir das Chloroxim **5**, beim Einsatz von **1e** den Oximalkohol **6**.



Der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Verband der Chemischen Industrie (Fonds der Chemie) danken wir für die Unterstützung unserer Arbeit.

Beschreibung der Versuche

Geräte: NMR-Spektrometer A 60 A und T 60 Varian (TMS als int. Stand.; $\delta = \text{Oppm}$, 40°). Schmelzblock nach DAB 7 (ohne Korrektur).

Kondensation aromatischer Aldehyde mit 3-Methyl-2-butanon zu 1
Allgemeine Vorschrift:

0.1 Mol Aldehyd werden in 0.2 Mol 3-Methyl-2-butanon (4-Nitrobenzaldehyd: 0.45 Mol Keton, 5-Nitrofurural: 0,3 Mol Keton) gelöst. Unter Eiskühlung leitet man trockenen Chlorwasserstoff bis zur Sättigung ein, läßt etwa 15 Std. bei Raumtemp. stehen, versetzt mit Wasser und neutralisiert mit Natriumcarbonat. Nach dem Extrahieren mit Dichlormethan und dem Trocknen über wasserfreiem Magnesiumsulfat wird am Rotationsverdampfer eingeengt und destilliert bzw. umkristallisiert.

Führt man die Kondensation in Äthanol als Lösungsmittel durch, so kann man die Äther **3f** und **3g** isolieren (s. Tab. 1), in den anderen Fällen entstehen Gemische aus **1**, **2** und **3**, die schwierig zu trennen sind.

1a: $\text{Sdp}_{0,08} = 118-120^\circ$, Schmp. $34-35^\circ$ (n-Pentan/Aceton), Ausb.: 70 %.

$\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{ClO}_2$ (240.7) Ber.: C 64.86, H 7.12, Cl 14.73; Gef.: C 64.40, H 7.49, Cl 14.81.

$^1\text{H-NMR}$ -Daten: Abb. 1. .

1b: $\text{Sdp}_{0,1} = 86-87^\circ$, Schmp. $35-36^\circ$ (n-Pentan), Ausb.: 35 %,

$\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{ClO}$ (224.7) Ber.: C 69.48, H 7.63, Cl 15.77; Gef.: C 69.05, H 7.62, Cl 15.67.

$^1\text{H-NMR}$ -Daten (CDCl_3): $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$: $\delta = 0.99 \text{ ppm}$ (s) und $\delta = 1.25 \text{ ppm}$ (s), $-\text{CO}-\text{CH}_3$: $\delta = 2.14 \text{ ppm}$, $-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_3$: $\delta = 2.29 \text{ ppm}$, $-\text{CHCl}-$: $\delta = 5.28 \text{ ppm}$, H_{aromat} : $\delta = 7.06 \text{ ppm}$ und $\delta = 7.22 \text{ ppm}$ (A_2B_2), s. auch Abb. 1.

1c: $Sdp_{0,08} = 88-89^\circ$, Ausb.: 80 %, $C_{10}H_{13}ClOS$ (216.7) Ber.: C 55.42, H 6.05, S 14.80, Cl 16.36; Gef.: C 54.99, H 6.30, S 15.27, Cl 15.79.

1H -NMR-Daten ($CDCl_3$): $-C(CH_3)_2-$: $\delta = 1.12$ ppm (s) und $\delta = 1.42$ ppm (s), $-CO-CH_3$: $\delta = 2.19$ ppm, $-CHCl-$: $\delta = 5.64$ ppm, H_{aromat} : $\delta = 6.85$ ppm – $\delta = 7.35$ ppm.

1e: Schmp. $116-117^\circ$ (Acetonitril), Ausb.: 70 %, $C_{12}H_{15}NO_4$ (237.3) Ber.: C 60.75, H 6.37, N 5.90; Gef.: C 61.35, H 6.48, N 5.98.

1H -NMR-Daten ($CDCl_3$): $-C(CH_3)_2-$: $\delta = 1.05$ ppm (s) und $\delta = 1.12$ ppm (s), $-CO-CH_3$: $\delta = 2.22$ ppm, $-OH$: $\delta = 3.70$ ppm (s), $-CHCl-$: $\delta = 5.12$ ppm, H_{aromat} : $\delta = 7.54$ ppm und $\delta = 8.25$ ppm (A_2B_2), vgl. Abb. 1.

1f: $Sdp_{0,1} = 144-146^\circ$, Schmp. $74-76^\circ$ (Äthanol), Ausb.: 30 %, $C_{12}H_{15}NO_6$ (269.3), Ber.: C 53.53, H 5.62, N 5.20; Gef.: C 53.06, H 5.68, N 5.14.

1H -NMR-Daten ($CDCl_3$): $-C(CH_3)_2-$: $\delta = 1.22$ ppm (s) und $\delta = 1.35$ ppm (s), $-CO-CH_3$: $\delta = 2.13$ ppm und $\delta = 2.26$ ppm, $-CHCl-$: $\delta = 6.16$ ppm, H_{aromat} : $\delta = 6.59$ ppm (d, $J = 3.8$ Hz) und $\delta = 7.31$ ppm (d, $J = 3.8$ Hz).

Darstellung von 4-Aryl-4-alkoxy-3,3-dimethyl-butanonen und 4-Aryl-4-alkylmercapto-3,3-dimethyl-butanonen 3

4.0 g **1a** bzw. 5.0 g **1c** werden mit 50 ml Äthanol oder Benzylalkohol und 5.0 g Bariumcarbonat unter Rühren auf 70° bzw. mit 10–15 g Benzylmercaptan 6 Std. auf 100° erhitzt. Nach dem Erkalten wird abgesaugt und das Lösungsmittel am Umlaufverdampfer entfernt (Tab. 1).

1H -NMR-Daten ($CDCl_3$): vgl. Ab. 1 und Abb. 2

Bei **3c**, **3d**, **3e** sind die Benzylprotonen ebenfalls zum AB-System aufgespalten: **3c**: Zentrum bei $\delta = 4.29$ ppm ($J = 11.5$ Hz), **3d**: Zentrum bei $\delta = 3.37$ ppm ($J = 13$ Hz), **3e**: Zentrum bei $\delta = 3.50$ ppm ($J = 11.5$ Hz)³.

4-(4-Methoxyphenyl)-4-benzylsulfonyl-3,3-dimethyl-butanon

1.5 g **3d** werden in 10 g Eisessig gelöst, tropfenweise mit 6 ml Wasserstoffperoxid (30 %) versetzt und 1 Std. auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Nach 14stdg. Stehenlassen bei Raumtemp. wird mit Eiswasser verdünnt, vom klebrigen Niederschlag abgegossen und mit wenig Äthanol angerieben.

Schmp. $102-103^\circ$ (Äthanol), Ausb.: 0.9 g (55 % d. Th.), $C_{20}H_{24}O_4S$ (360.5) Ber.: C 66.64, H 6.71, S 8.89; Gef.: C 66.35, H 6.88, S 8.99.

1H -NMR-Daten ($CDCl_3$):

$-C(CH_3)_2-$: $\delta = 0.72$ ppm (s) und $\delta = 1.64$ ppm (s); $-COCH_3$: $\delta = 2.22$ ppm (s), $-OCH_3$: $\delta = 3.83$ ppm (s); $-SO_2-CH_2-$: $\delta = 3.94$ ppm (s); $-CHSO_2-$: $\delta = 4.88$ ppm (s); H_{aromat} : $\delta = 6.80$ ppm – $\delta = 7.40$ ppm.

4-(4-Methoxyphenyl)-4-äthoxy-3,3-dimethyl-butanon-oxim 4

2,5 g β -Chlorketon **1a**, 1.4 g Hydroxylammonium-chlorid und 2.0 g Bariumcarbonat werden in 50 ml Äthanol über Nacht zum Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten entfernt man den größten Teil des Lösungsmittels, versetzt mit Wasser und extrahiert mit Dichlormethan. Nach Trocknen über Natriumsulfat wird eingeeengt und aus Äthanol umkristallisiert.

Schmp. $77-78^\circ$, Ausb.: 2.0 g (75 % d.Th.), $C_{15}H_{23}NO_3$ (265.3) Ber.: C 67.89, H 8.74, N 5.28; Gef.: C 67.61, H 8.40, N 5.28.

¹H-NMR-Daten (CDCl₃):

-C(CH₃)₂: δ = 1.02 ppm (s) und δ = 1.10 ppm (s), -O-CH₂-CH₃: δ = 1.10 ppm (tr, J = 7 Hz),
-C-CH₃: δ = 1,88 ppm (s), -O-CH₂-CH₃: δ = 2.9–3.5 ppm (m), -C₆H₄-OCH₃: δ = 3.71 ppm

||

NOH

(s), -CHOR-: δ = 4.17 ppm (s), H_{aromat}: A₂B₂ bei δ = 6.76 ppm und δ = 7.11 ppm, NOH
δ = 8.88 ppm (s).

4-(4-Methylphenyl)-4-chlor-3,3-dimethyl-butanon-oxim 5

Analog 4 aus 0.5 g 1b, 0.35 g Hydroxylammonium-chlorid und 0.4 g Bariumcarbonat in 10 ml trockenem Dioxan. Beim Aufarbeiten bleibt eine ölige Flüssigkeit zurück, die nach einiger Zeit teilweise kristallin wird.

Schmp. 138–140°, Ausb.: 0.2 g (35 % d. Th.), C₁₃H₁₈ClNO (239.7) Ber.: C 65.12, H 7.57, N 5.84, Cl 14.79; Gef.: C 65.52, H 7.64, N 5.82, Cl 13.96.

¹H-NMR-Daten (CDCl₃):

-C(CH₃)₂: δ = 1.07 ppm (s) und δ = 1.27 ppm (s); -C-CH₃: δ = 1.90 ppm (s), -C₆H₄-CH₃:
||
NOH

δ = 2.35 ppm (s) -CHCl-: δ = 5.07 ppm (s); H_{aromat}: δ = 7.14 ppm und δ = 7.30 ppm (A₂B₂);
NOH δ = 8.67 ppm

4-(4-Nitrophenyl)-4-hydroxy-3,3-dimethyl-butanon-oxim 6

Analog 4 aus 1.0 g 1e, 0.6 g Hydroxylammonium-chlorid und 0.55 g Bariumcarbonat in 10 ml trockenem Dioxan.

Schmp. 157–158° (Acetonitril), Ausb.: 1.0 g (95 % d. Th.), C₁₂H₁₆N₂O₄ (252.3) Ber.: C 57.13, H 6.39, N 11.11; Gef.: C 57.74, H 6.26, N 11.07.

Anschrift: Prof. Dr. B. Unterhalt, 355 Marburg/Lahn, Marbacher Weg 6

[Ph 479]

K. Hilp, H. Kating und G. Schaden

Inhaltsstoffe aus *Ononis spinosa* L., 1. Mitt.

Das ätherische Öl der Radix Ononidis

Aus dem Fachbereich Pharmazie und Lebensmittelchemie der Philipps-Universität Marburg/Lahn und dem Institut für Pharmazeutische Biologie der Universität Bonn
(Eingegangen am 4. September 1974)

Das ätherische Öl der diuretisch wirksamen Radix Ononidis wurde nach Abtrennung der sauren und basischen Anteile sowie der Kohlenwasserstoffe gaschromatographisch-massenspektrometrisch untersucht. In der ersten Siedefraktion konnten 10 Verbindungen identifiziert werden; Hauptbestandteil ist trans-Anethol.