

Die Emulgatorkomplexsalben entsprachen der Zusammensetzung:

Antiseptikum	1,0	Weißes Vaseline	30,0
Tensid	1–3–5,0	Glycerin	10,0
Cetylstearylalkohol	10,0	Wasser	ad 100,0

In einigen Fällen führten die verschiedenen Konzentrationen und HLB-Werte zu Abweichungen in der Salbenkonsistenz. Die von nichtionogenen Tensiden freie, kationische Emulgatorkomplexsalbe wurde nach der gleichen Vorschrift über die Bildung eines Emulgatorkomplexes aus der Invertseife β -Phenoxyäthyl-dimethyldodecylammoniumbromid (1%) und Cetylstearylalkohol (10%) analog dem „Cetrimide Emulsifying Wax“ B. P. C. 59 hergestellt.

Den Firmen *Atlas-Goldschmidt AG*, Essen, *Farbwerke Hoechst AG*, Frankfurt/Main-Höchst, *Ciba AG*, Wehr/Baden, *Krevel-Werke*, Ritorf/Köln, und *Ledoga SpA*, Mailand, danke ich für die freundliche Überlassung von Untersuchungssubstanzen. Dem Fonds der Chemischen Industrie bin ich für die Unterstützung der Arbeit durch Forschungsbeihilfen zu Dank verpflichtet.

Anschrift: Doz. Dr. K. Thoma, 8 München 2, Sophienstr. 10.

[Ph 313]

B. Unterhalt

Zur Dünnschichtchromatographie von Oximen gesättigter und ungesättigter Aminoketone

3. Mitt. zur DC ungesättigter Oxime

Aus dem Pharmazeutisch-Chemischen Institut der Universität Marburg/Lahn

(Eingegangen am 4. Mai 1966)

Mehrere Aminoketone werden in Oxime übergeführt und durch präparative DC in Isomere aufgetrennt, deren UV-Spektren Gesetzmäßigkeiten zeigen.

Die Konfiguration der Oxime IV und V wird bestimmt.

In den ersten beiden Mitteilungen¹⁾ ist über die dc Trennung von isomeren α,β -ungesättigten Oximen sowie über Möglichkeiten zur Bestimmung ihrer Konfiguration berichtet worden. Die Untersuchungen wurden fortgesetzt mit Oximen von α -Aminoketonen (I–III) bzw. von ungesättigten β -Aminoketonen (IV–VII), die mit Ausnahme von III als Gemische wechselnder Zusammensetzung anfallen. In den angegebenen Fließmittelsystemen hat die Syn- oder α -Form (OH-Gruppe cis-ständig zum Aminrest) den größeren Rf-Wert als die Anti- oder β -Form (Abb. 1 und 2). Im UV-Spektrum liegt das Absorptionsmaximum von I α und II α längerwellig als das von I β und II β , weil bei letzteren der Phenylring durch die Hydroxyl-

¹⁾ 1. Mitt.: Arch. Pharmaz. 299, 274 (1966); 2. Mitt.: Arch. Pharmaz. 299, 626 (1966).

gruppe aus der Ebene des konjugierten Systems gedreht wird²⁾. Bei IV—VII dagegen ist das Maximum der β -Form nach längeren Wellen verschoben (Tab. 1).

Abb. 1
Dünnschichtchromatogramm von Aminoacetophenon-oximen
(Fließmittel = Benzol : Aceton : Essigester : Ammoniak)

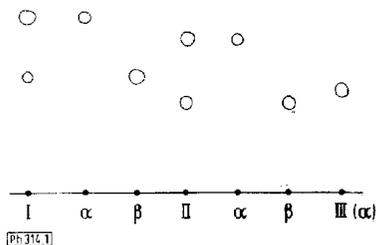
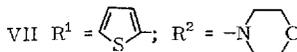
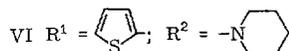
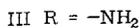
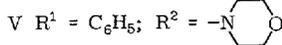
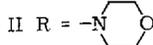
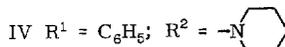
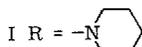
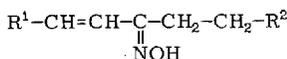
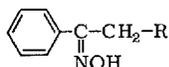
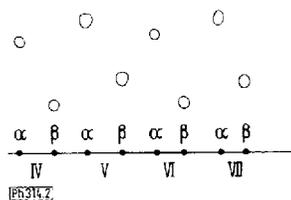


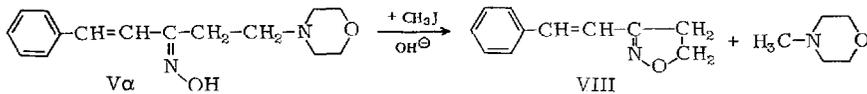
Abb. 2
Dünnschichtchromatogramm von Mannichbasen
 α,β -ungesättigter Ketoxime
(Fließmittel = Benzol : Aceton : Essigester : Ammoniak)



Auf diesem Wege und durch Ringschluß zum Isoxazolin-Derivat VIII konnte ich die Konfiguration von IV und V eindeutig bestimmen. *R. Andrisano* und *G. Pappalardo* hatten schon vorher Gemische bzw. unreine Produkte untersucht und lediglich von einer niedrig bzw. hochschmelzenden Form gesprochen³⁾.

²⁾ *H. P. Fischer* und *C. A. Grob*, *Helv. chim. Acta* 45, 2530 (1962).

³⁾ *Gazz. chim. ital.* 88, 113 (1958), ref. in *C. A.* 53, 4185 (1959).



Im IR-Spektrum (KBr-Preßling) stimmt die assoziierte OH-Valenzschwingungsbande (2800 cm^{-1}) beispielsweise bei IV und V für beide Isomere überein. Im Gegensatz zu den nicht basisch substituierten Oximen¹⁾ kann ihre Lage also nicht zur Konfigurationsbestimmung herangezogen werden.

Tabelle 1

UV-Maxima und Schmelzpunkte von IV—VII

	Schmp. °		λ_{max} (nm)		log ϵ	
	α	β	α	β	α	β
IV	149—150	175—176	285	288	4,48	4,33
V	157—158	140—141	285	290	4,40	4,28
VI	164—165	152—153	308	315	4,40	4,28
VII	150—151	137—138	308	315	4,39	4,30

Gemessen wurde in Äthanol, die Konzentration betrug etwa 10^{-4} Mol/l.

I und II sind zugänglich durch die Einwirkung von Hydroxylamin auf das Aminoketon⁴⁾, durch Umsetzung von ω -Bromacetophenon-oxim-benzoat mit dem entsprechenden Amin²⁾ sowie durch Reaktion desamins mit ω -Bromacetophenon-oxim²⁾. Letzteres ist im Sauren und im Alkalischen darzustellen⁵⁾ und weist je nach Herstellung ein UV-Maximum zwischen 240 und 245 nm auf.

Aminoacetophenon-oxim (III) wird erhalten aus ω -Bromacetophenon, alkoholischer Ammoniaklösung und Hydroxylamin⁶⁾ sowie durch Hydrazinolyse von Phthalimido-acetophenonoxim (IX)⁷⁾. IX existiert in zwei Formen: die Syn-Phenyl-Form (IX β) vom Schmp. $210\text{--}212^\circ$ ist de rein abzutrennen, die Anti-Phenyl-Form (IX α), die zwischen 150 und 155° schmilzt, dagegen nicht. Sie enthält immer geringe Anteile des Syn-Isomeren. Der Strukturbeweis gründet sich auf die Beckmann-Umlagerung mit Phosphor(V)-chlorid in Äther/Dioxan bei Raumtemperatur, bei der IX α Phthalimido-acetanilid (X) und IX β Phthalimidomethyl-benzamid (XI) liefert.

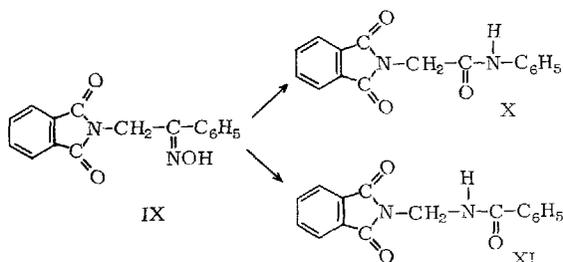
Verwandte ich an Stelle von Phosphor(V)-chlorid Thionylchlorid, so konnte ich entgegen den Angaben von Grichtel⁷⁾ in beiden Fällen nur das Anilid (X) isolieren.

⁴⁾ N. H. Cromwell und H. Hoeksema, J. Amer. chem. Soc. 66, 870 (1944).

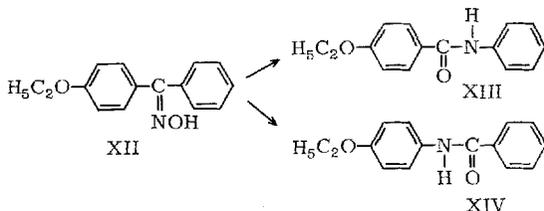
⁵⁾ H. Korten und R. Scholl, Ber. dtsch. chem. Ges. 34, 1907 (1901).

⁶⁾ S. Gabriel und G. Eschenbach, Ber. dtsch. chem. Ges. 30, 1127 (1897).

⁷⁾ H. Grichtel, Chem. Ber. 98, 567 (1965).



Es muß also intermediär Isomerisierung eingetreten sein, begünstigt durch die bevorzugte Wanderung des Arylrestes⁸⁾, wie sie beispielsweise vom p-Äthoxybenzophenon-oxim (XII) bekannt ist, das dc einheitlich erscheint (Abb. 3), bei der Beckmann-Umlagerung jedoch ein Gemisch aus XIII und XIV ergibt¹⁰⁾. Der untere Fleck im DC entspricht XIV, das andererseits nach *Schotten-Baumann* aus Benzoylchlorid und p-Phenetidin zu gewinnen ist.



IV—VII erhält man durch Mannich-Reaktion der ungesättigten Ketone mit Paraformaldehyd und Aminhydrochlorid sowie anschließende Oximierung oder durch Mannich-Reaktion der vorher dc isolierten Keton- α -oxime⁹⁾ ⁹⁾.

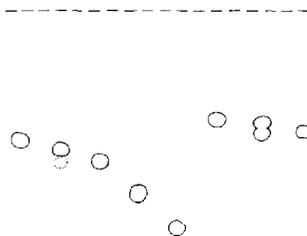
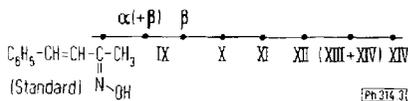


Abb. 3

Dünnschichtchromatogramm von Ketoximen und ihren durch Beckmann-Umlagerung entstandenen Produkten (Fließmittel = Benzol : Essigester)



⁸⁾ E. Huisgen, J. Witte, H. Walz und W. Jira, Liebigs Ann. Chem. 604, 191 (1957).

⁹⁾ G. Pappalardo, Gazz. chim. ital. 39, 1736 (1959), ref. in C. A. 55, 4472 (1961).

¹⁰⁾ H. Stephen, J. chem. Soc. (London) 1931, 886, findet 145—152.

Beschreibung der Versuche

Geräte

Metallblock nach DAB 7 zur Bestimmung der Sofort-Schmp., UV-Spektralphotometer RPQ 20 und PMQ II, Perkin-Elmer 021 (IR-Spektren).

Die qualitative DC wurde mit quadratischen Platten 20×20 cm ausgeführt, die mit 0,25 mm Kieselgel GF₂₅₄ „Merck“ beschichtet waren, die präparative DC mit 20×40 cm Platten von 2 mm Schichtdicke (Kieselgel PF₂₅₄ „Merck“); nähere Angaben vgl. ¹⁾.

Darstellung von I und II

1. Nach ⁴⁾ werden 5,0 g Phenacylbromid in 20 ml Äthanol gelöst und bei 0° unter Rühren tropfenweise mit 4,5 g Piperidin bzw. Morpholin (evtl. in etwas Äthanol gelöst) versetzt. Man läßt 2–3 Std. bei Raumtemperatur stehen und gibt 75 ml Äther hinzu. Am anderen Morgen wird das Amin-HBr abgesaugt und in das Filtrat HCl eingeleitet. Das abgetrennte Aminoketon-HCl (2,9 g bzw. 4,7 g) wird mit methanol. NH₂OH-Lösung 2 Tage stehen gelassen, vom KCl befreit und i. Vak. eingengt. Den Rückstand löst man in H₂O, neutralisiert mit 6 n HCl, saugt den Niederschlag ab und dc nach einmaligem Umkristallisieren aus verd. Methanol. Ausbeuten: 0,9 g I (16% d. Th.) bzw. 1,6 g II (29% d. Th.) (Abb. 1).

2. Nach ²⁾ werden 2,0 g bzw. 1,5 g Bromacetophenon-oxim in 20 ml Äther gelöst und unterhalb von 25° tropfenweise mit 1,9 g Piperidin bzw. 1,5 g Morpholin versetzt. Nach 2stdg. Stehenlassen filtriert man das Amin-HBr ab, wäscht das Filtrat mehrmals mit H₂O und extrahiert mit 2 n HCl. Nach dem Sättigen mit festem Kaliumcarbonat schüttelt man mit Äther aus, trocknet, destilliert den Äther ab und kristallisiert aus verd. Methanol um. Ausbeuten: 1,2 g I (55% d. Th.) vom Schmp. 130–132°, 0,7 g II (45% d. Th.) vom Schmp. 125–126° (Abb. 1).

Bei der obigen Synthese wurde das im Sauren gebildete Bromacetophenon-oxim verwendet. Setzt man das im Alkalischen gebildete Produkt ein, so isoliert man fast reines I β vom Schmp. 137–138°, während II immer das Gemisch vom obigen Schmp. gibt.

3. Aus Bromacetophenon-oxim-benzoat und Piperidin bzw. Morpholin²⁾.

5,0 g Acetophenon-oxim-benzoat, hergestellt aus 1 T. Acetophenon-oxim, 4 T. Benzoylchlorid und 35 T. 2 n NaOH, werden mit 0,5 g Dibenzoylperoxid und 3,8 g N-Br-Succinimid in 50 ml CCl₄ 12 Std. unter UV-Bestrahlung im Sieden gehalten, vom Succinimid nach dem Erkalten abgetrennt und eingengt. Das erhaltene Rohprodukt (3,2 g) wird mit der gleichen Menge an Amin in Äther unterhalb von 25° zur Reaktion gebracht. Man arbeitet weiter, wie unter 2. angegeben. Ausbeuten: 300 mg I vom Schmp. 116–117°, 300 mg II v||m Schmp. 139–140°.

Die dc Trennung der nach allen 3 Vorschriften erhaltenen Gemische wechselnder Zusammensetzung gelang mit der Fließmittelkombination Benzol: Aceton: Essigester: Ammoniak = 5:2:1:0,015. Schmp.: I α 117–118°, I β 140–141°, II α 152–153°, II β 116 bis 117°. Lit.-Schmp. unter ²⁾. Die UV-Maxima stimmen mit den unter ²⁾ gemessenen überein.

Darstellung von IX

1. Nach ⁷⁾ durch Einwirkung von Phthalimid-K auf Bromacetophenon-oxim in Dimethylformamid. Schmp. 210–212° (Äthanol), im DC (Fließmittel = Benzol: Essigester = 3:1) I Fleck (Abb. 3).

2. Nach ⁷⁾ durch Umsetzung von Phthalimido-acetophenon mit NH₂OH in Pyridin/Äthanol. Schmp. 150–155° (Äthanol), im DC mit obigem Fließmittel 2 Flecke. Die obere Phase kann nicht ganz rein abgetrennt werden. Schmp. 156–157°.

Beckmann-Umlagerungen von IX

a) 1,4 g Oxim vom Schmp. 210—212° werden in absol. Äther/Dioxan gelöst, mit 1,3 g PCl_5 versetzt und über Nacht gerührt. Man hydrolysiert die klare Lösung, trennt die organische Phase ab, äthert nach, trocknet, dampft ein und kristallisiert den Rückstand aus Äthanol um. Schmp. 185—186°. Ausbeute: 650 mg (46% d. Th.).

b) 1,0 g Oxim vom obigen Schmp. wird mit 30 ml frisch destilliertem SOCl_2 übergossen und 5 Min. auf dem siedenden Wasserbad erwärmt⁷⁾. Nach dem Erkalten destilliert man den größten Teil des SOCl_2 ab, zersetzt vorsichtig mit H_2O , saugt ab und kristallisiert aus Eisessig um. Schmp. 228—229° Ausbeute: 300 mg (30% d. Th.).

c) 0,25 g Oxim vom Schmp. 151—153° werden mit 0,25 g PCl_5 nach a) behandelt. Schmp. 229—230° (Eisessig), Ausbeute: 100 mg (40% d. Th.).

d) 0,25 g Oxim vom Schmp. 151—153° werden mit 7,5 ml SOCl_2 nach b) behandelt. Schmp. 229—230° (Eisessig), Ausbeute: 100 mg (40% d. Th.).

Ergebnis: a) liefert XI, b–d ergeben X.

IR-Spektren: X: = NH 3270 cm^{-1} , = CO 1730 u. 1670 cm^{-1} ; XI: = NH 3300 cm^{-1} , = CO 1710 u. 1650 cm^{-1} .

Beckmann-Umlagerung von XII

1,0 g Oxim vom Schmp. 137—138° (Abb. 3) wird in absol. Äther/Dioxan zusammen mit 1,0 g PCl_5 über Nacht gerührt. Man arbeitet wie gewöhnlich auf und erhält ein Gemisch vom Schmp. 133—140°¹⁰⁾. Der untere Fleck stimmt mit dem des Benz-p-phenetidids (XIV) vom Schmp. 173—174° überein (Abb. 3).

Darstellung von IV—VII

IV wird 1. aus dem nach C. Mannich und M. Schütz¹¹⁾ hergestellten Aminoketon-HCl durch Einwirkung von $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$ und Ausfällen mit 5proz. NH_3 nach ⁸⁾ erhalten. Gemisch vom Schmp. 142—143°.

2. 1,4 g dc reines Benzyliden-aceton- α -oxim werden mit 1,3 g Piperidin-HCl und 0,3 g Paraformaldehyd in 15 ml Äthanol über Nacht im Sieden belassen, nach dem Erkalten i. Vak. eingengt, mit 25proz. Methanol aufgeköcht, filtriert und mit 5proz. NH_3 neutralisiert. Der Niederschlag wird abgesaugt und aus Aceton umkristallisiert. 250 mg des Gemisches vom Schmp. 139—140° (11% d. Th.). Die präparative dc Trennung gelang mit dem Fließmittelsystem Aceton: Essigester: NH_3 = 75:10:0,15, z. B. lieferte 1,0 g des Gemisches 500 mg IV α und 30 mg IV β (Schmp. s. Tab. 1).

V wird 1. aus dem nach J. H. Burckhalter und S. H. Johnson jr.¹²⁾ hergestellten Aminoketon-HCl durch Einwirkung von $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$ und Ausfällen mit 3proz. NH_3 nach ⁸⁾ erhalten. Gemisch vom Schmp. 149—150°. Die dc Trennung gelang nicht mit dem bei IV benutzten Fließmittel, sondern mit dem System Benzol: Aceton: Essigester: NH_3 = 3:4:1:0,015 (Schmp. s. Tab. 1).

2. Nach der unter IV 2. angegebenen Methode: Schmp. 156—157°, im DC 2 Flecke.

VI und VII werden nach ⁹⁾ in der unter IV und V angeführten Weise hergestellt. VI: Gemisch vom Schmp. 128° (Äthanol). VII: 5,0 g Aminoketon-HCl lieferten bei der Umsetzung 1,0 g VII vom Schmp. 150—151° und 2,4 g eingengte Mutterlauge vom Schmp. 137—138°, die ebenso wie VI mit dem Fließmittel für V zerlegt werden konnte.

¹¹⁾ Arch. Pharmaz. 265, 684 (1927).

¹²⁾ J. Amer. chem. Soc. 73, 4835 (1951).

Darstellung von VIII³⁾

1,2 g Va werden in 15 ml Methanol gelöst und mit 0,7 g CH₃J versetzt. Man erwärmt schwach, läßt einige Zeit stehen, engt ein und kristallisiert den Rückstand aus Äthanol um. Ausbeute: 1,0 g (54% d. Th.). Schmp. 194—195°.

0,5 g des Methojodids werden mit 0,5 g 10proz. NaOH erwärmt. Unter Entweichen von N-Methyl-morpholin tritt Ringschluß zu VIII ein, das aus verd. Äthanol umkristallisiert wird. Ausbeute: 100 mg (45% d. Th.), Schmp. 109—110° $\lambda_{\max} = 291 \text{ nm}$ (Äthanol).

Die italienischen Autoren erhielten VIII nur, wenn sie vom Oxim-Gemisch V (Schmp. 128—130°) bzw. IV (Schmp. 139—140°) ausgingen.

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

[Ph 314]

H. J. Roth und S. Al Sarraj

Zum Mechanismus der TTC-Reaktion von Pyridinium-carbinolen *) **)

Umsetzung von N-Methyl-pyridinium-2-carbinol-hydroxid mit Triphenylbor ***)

Aus dem Institut für Pharmazeutische Chemie der Technischen Hochschule Braunschweig
und dem Pharmazeutischen Institut der Universität Bonn

(Eingegangen am 23. Mai 1966)

Die Umsetzung von N-Methyl-pyridinium-2-carbinol-hydroxid mit Triphenylbor führt zu 2 Produkten: einem Borkomplex I des Bis(N-methyl-pyridinium-2,2')-glycols und einem Borkomplex II, an dem 2 Mol N-Methyl-pyridinium-2-carbinol beteiligt sind. I und II enthalten je eine B-Diphenyl- und eine B-Triphenyl-Gruppe. Ihre Bildung setzt die Aufhebung des aromatischen Charakters der N-Alkyl-pyridinium-2-carbinole und der Bis(N-alkyl-pyridinium-2,2')-glycole in alkalischer Lösung voraus.

Wie Möhrle und Roth¹⁾ gezeigt haben, reduzieren Pyridinium-2- und Pyridinium-4-carbinole in alkalischer Lösung momentan TTC, während sich Pyridinium-3-carbinole indifferent verhalten. Vorher fanden sie bereits, daß auch N-tertiäre α -Aminoketone TTC-positiv sind²⁾, d. h. neben den α -Ketolen und deren Isosteren auch solche Verbindungen zur TTC-Reduktion befähigt sind, die in Nachbarstellungen

*) Herrn Prof. Dr. K. Winterfeld ergebenst zum 75. Geburtstag gewidmet.

**) Zugleich 6. Mitt.: Zur Spezifität der TTC-Reaktion.

***) Teilauszug aus der Diss. Al Sarraj, Braunschweig 1965.

¹⁾ H. Möhrle und H. J. Roth, *Naturwissenschaften* 51, 107 (1964).

²⁾ H. J. Roth und H. Möhrle, *Arch. Pharmaz.* 296, 811 (1963); ebenda 297, 58 (1964); ebenda 297, 93 (1964).