

2,5-Disubstituierte Phenylglykole

Reagens	7a	7c	7b	9a	9b
1	—	—	—	schwarz	schwarz
2b	braun	braun	braun	schwarz	schwarz
3b	weiß	weiß	weiß	weiß	weiß
4	—	—	—	gelb	braungelb
5	—	—	—	weinrot	blau

Rf-Werte in

d	0,32	0,47	0,53	0,15	0,25
e	0,47	0,63	0,69	0,26	0,42

Anschrift: Prof. Dr. Thomas Kappe, A-8010 Graz (Österreich), Heinrichstr. 28 [Ph 473]

B. Unterhalt und H.J. Reinhold

Zum Verhalten ungesättigter Ketoxime unter den Bedingungen der Beckmann-Umlagerung, 4. Mitt.¹⁾

Aus dem Fachbereich Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität Marburg/Lahn
(Eingegangen am 20. August 1974).

Thiophenalddehyd und Furfural werden mit Benzylalkylketonen 1 zu den ungesättigten Ketonen 5 kondensiert, deren Oxime 6 nach *Beckmann* die N-Acyl-enamine 7 ergeben.

Behaviour of Unsaturated Ketoximes under the Conditions of the *Beckmann* Rearrangement

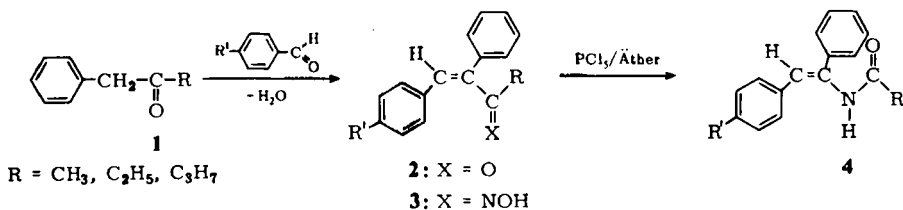
2-Thiophene-carboxaldehyde and 2-furaldehyde are condensed with benzyl alkyl ketones 1 to the unsaturated ketones 5; their oximes 6 rearrange to the N-acyl-enamines 7 with phosphorus chloride.

Benzylalkylketone 1 sind, wie wir fanden, durch Einwirkung von Phosphor(V)-chlorid auf α -alkylverzweigte Styrylalkyl-oxime zugänglich²⁾. 1 lassen sich in einem 2. Schritt mit aromatischen Aldehyden zu α -phenylsubstituierten ungesättigten Ketonen 2 und weiter zu deren Oximen 3 kondensieren, die ihrerseits unter den

1 3. Mitt.: B. Unterhalt und H.J. Reinhold, Arch. Pharmaz. 308, 41 (1975).

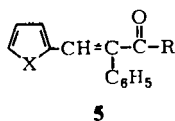
2 B. Unterhalt, Arch. Pharmaz. 300, 748 (1967).

Bedingungen einer *Beckmann*-Umlagerung hauptsächlich acylierte Aminostilbene **4** liefern²⁾. Von diesen hemmt beispielsweise 4'-Methoxy- α -acetaminostilben (**4**: R = CH₃, R' = OCH₃) die Mitose des Mäuse-Ascites-Tumors³⁾.



Während wir bisher **1** nur mit (substituierten) Benzaldehyden umgesetzt hatten, kondensierten wir nun mit den biisosteren Heterocyclen Thiophenaldehyd und Furfural zu den Ketonen **5** (Tab. 1) und deren Oximen **6** (Tab. 2)⁴⁾.

Tabelle 1



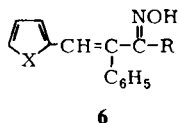
Nr. 5	X	R	Schmp.* °	Ausb. %	Formel (Mol.-Gew.)	C Ber.	Gef.	H Ber.	Gef.
a	S	CH ₃	79–80	50	C ₁₄ H ₁₂ OS (228,3)	73,65	73,66	5,30	5,17
b	S	C ₂ H ₅	70–71	50	C ₁₅ H ₁₄ OS (242,3)	74,34	74,15	5,82	5,87
c	S	n-C ₃ H ₇	50–51	55	C ₁₆ H ₁₆ OS (256,4)	74,96	74,95	6,29	6,17
d	O	CH ₃	Sdp _{0,1} 104–110	25	C ₁₄ H ₁₂ O ₂ (212,3)	79,22	79,20	5,70	5,70
e	O	C ₂ H ₅	88–89	50	C ₁₅ H ₁₄ O ₂ (226,3)	79,62	79,18	6,24	6,18
f	O	n-C ₃ H ₇	58–59	44	C ₁₆ H ₁₆ O ₂ (240,3)	79,97	80,08	6,71	6,95

* umkristallisiert aus Methanol bzw. verd. Äthanol

3 G. Drefahl und M. Hartmann, Liebigs Ann. Chem. 589, 82 (1954).

4 s. Habilitationsschrift, Marburg 1968.

Tabelle 2



Nr. 6	X	R	Schmp.* °	Ausb. %	Formel (Mol.-Gew.)	C Ber.	C Gef.	H Ber.	H Gef.	N Ber.	N Gef.
a	S	CH ₃	177–178	64	C ₁₄ H ₁₃ NOS (243,3)	69,11	68,57	5,39	5,49	5,76	5,24
b	S	C ₂ H ₅	165–166	46	C ₁₅ H ₁₅ NOS (257,4)	70,00	69,74	5,88	5,90	5,44	5,02
c	S	n-C ₃ H ₇	145–146	72	C ₁₆ H ₁₇ NOS (271,4)	70,81	70,37	6,31	6,33	5,16	4,85
d	O	CH ₃	163–164	67	C ₁₄ H ₁₃ NO ₂ (227,3)	73,99	73,84	5,77	5,71	6,16	5,97
e	O	C ₂ H ₅	167–168	56	C ₁₅ H ₁₅ NO ₂ (241,3)	74,66	74,31	6,27	6,13	5,81	5,65
f	O	n-C ₃ H ₇	120–121	70	C ₁₆ H ₁₇ NO ₂ (255,3)	75,27	75,09	6,71	6,82	5,49	5,49

* umkristallisiert aus Äthanol bzw. Methanol.

6a–c ließen sich mit Phosphor(V)-chlorid in die zugehörigen Enamide 7a–c umlagern (Abb. 1), die entweder durch einfaches Umkristallisieren oder nach der Reinigung einheitlich zu erhalten waren (Tab. 3).

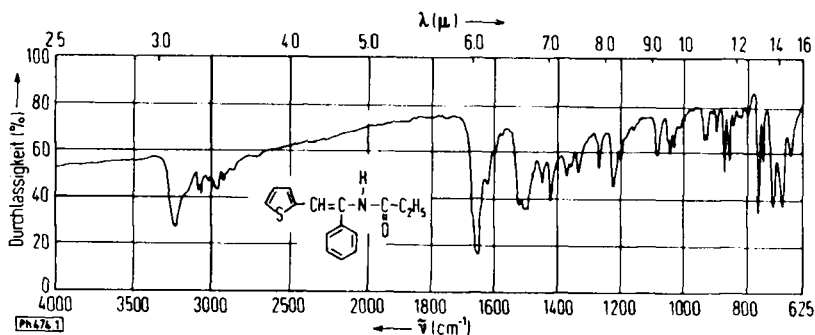
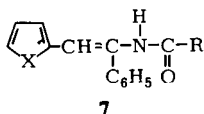


Abb. 1: IR-Spektrum von 7b (KBr-Preßling)

Tabelle 3

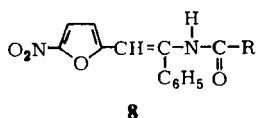


Nr. 7	X	R	Schmp. °	Ausb. %	Formel (Mol.-Gew.)	C Ber.	Gef.	H Ber.	Gef.	N Ber.	Gef.
a	S	CH ₃	190–191	20	C ₁₄ H ₁₃ NOS (243,3)	69,11	68,55	5,39	5,20	5,76	5,36
b	S	C ₂ H ₅	197–198	40	C ₁₅ H ₁₅ NOS (257,4)	70,00	70,28	5,88	5,89	5,44	5,15
c	S	n-C ₃ H ₇	170–171	25	C ₁₆ H ₁₇ NOS (271,4)	70,81	70,59	6,31	6,46	5,16	5,06
d	O	CH ₃	198–199	5	C ₁₄ H ₁₃ NO ₂ (227,3)	73,99	73,07	5,77	5,77	6,16	6,11

Es gelang zunächst nicht, z.B. **6d** in **7d** zu überführen, da bei dieser Umsetzung weitgehende Verharzung beobachtet wird. Unterzogen wir hingegen den ätherunlöslichen harzigen Rückstand der präp. DC, so konnten wir geringe Anteile an **7d** fassen (Tab. 3).

In vertretbarer Ausbeute erhält man derartige Enamide schließlich, wenn man den Furanring durch Einführung einer Nitrogruppe in 5-Stellung stabilisiert (Tab. 4). Die eingesetzten Oxime wirken bakteriostatisch und fungistatisch⁵⁾.

Tabelle 4



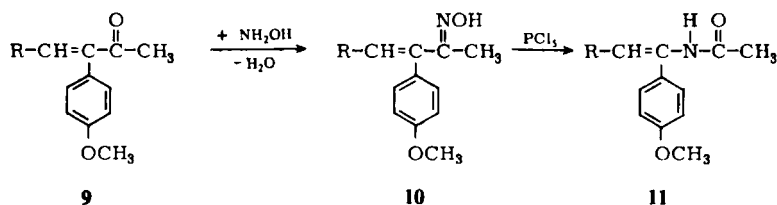
Nr. 8	R	Schmp.* °	Ausb. %	Formel (Mol.-Gew.)	C Ber.	Gef.	H Ber.	Gef.	N Ber.	Gef.
a	CH ₃	140–141	30	C ₁₄ H ₁₂ N ₂ O ₄ (272,3)	61,76	61,59	4,44	4,89	10,29	10,21
b	C ₂ H ₅	164–165	40	C ₁₅ H ₁₄ N ₂ O ₄ (286,3)	62,93	63,06	4,92	5,33	9,78	9,80
c	n-C ₃ H ₇	165–166	30	C ₁₆ H ₁₆ N ₂ O ₄ (300,3)	63,99	63,24	5,37	5,50	9,32	9,47

* aus Äthanol

5 E. Jeney u. T. Zsolnai, Zentralbl. Bakteriол. Parasitenk., Infektionskr., Hyg., Abt. I Orig. 204, 430 (1967), cit. n. C.A. 68, 47260d (1968).

Eine weitere Variante bietet die obige Reaktion beim Einsatz von substituierten Phenylacetonen, so z.B. 4-Methoxyphenylacetone. Man erhält dabei u.a. die Butenone **9**, die über ihre Oxime **10** in gewohnter Weise zu den Enamiden **11** weiterreagieren (Tab. 5)⁶⁾.

Tabelle 5



R = Phenyl, 2-Thienyl

Nr. 11	R	Schmp.* °	Ausb. %	Formel (Mol.-Gew.)	C Ber.	C Gef.	H Ber.	H Gef.	N Ber.	N Gef.
a	C ₆ H ₅	169–170	50	C ₁₇ H ₁₇ NO ₂ (267,3)	76,38	76,62	6,41	6,50	5,24	5,21
b**	4-CH ₃ O- C ₆ H ₄	170–171	50	C ₁₈ H ₁₉ NO ₃ (297,3)	72,70	72,07	6,44	6,65	4,71	4,62
c	2-Thie- nyl	193–194	60	C ₁₅ H ₁₅ NO ₂ S (273,3)	65,92	65,71	5,53	5,61	5,13	5,06

* aus verd. Äthanol

** daneben wurden 8 % Bis-4-methoxyphenyl-1,2-äthanon v. Schmp. 100–101° isoliert. vgl. 3)

Die Enamide **11** zeigen in ihren in Deuteriochloroform vermessenen ¹H-NMR-Spektren 2 breite Signale für die Acetylprotonen, die aus der partiellen Doppelbindung der Amidfunktion und der damit verbundenen unterschiedlichen Stellung der Methylgruppe zum Aromaten resultieren. Bei Erhöhung der Temperatur sollten die Signale zusammenfallen, was wir jedoch wegen der schlechten Löslichkeit von **11** in hochsiedenden unpolaren Lösungsmitteln nicht untersuchten. Lösten wir die Substanzen in d₆-Dimethylsulfoxid, so trat ein Singulett auf, da nun offensichtlich freie Drehbarkeit herrscht.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Verband der chemischen Industrie, Fonds der Chemie, danken wir für ihre Unterstützung.

Beschreibung der Versuche

Geräte: NMR-Spektrometer T 60 Varian (TMS als int. Standard, 40°), IR-Geräte 221 und 257 Perkin-Elmer, Schmelzblock nach DAB 7 (ohne Korrektur), Desaga-Ausrüstung zur DC.

a) Kondensation von Thiophenaldehyd und Furfural mit Benzylalkylketonen 1 zu 5

Allgemeine Vorschrift: 0,1 Mol Benzylalkylketon und 0,1 Mol Aldehyd werden in etwa 50 ml Benzol gelöst und nach Zusatz von 0,2 bis 1,0 ml Piperidin über Nacht am Wasserabscheider erhitzt. Man entfernt das Lösungsmittel und fraktioniert i. Vak.. Evtl. wird mit Wasser versetzt, mit Dichlormethan ausgeschüttelt, getrocknet, eingeeengt und dann destilliert. Die übergehenden Öle erstarrten meistens in der Vorlage (Tab. 1). Die Oxime 6 werden nach der Bariumcarbonat-Methode dargestellt (Tab. 2).

¹H-NMR-Spektren: 5a–c (CCl₄): H_{aromat} δ = 6,70–7,50 ppm (m), H_{vinyl} δ = 7,70–7,80 ppm (s) - 5d–f: H₃-Furan δ = 5,6 ppm (d), H₄-Furan δ = 6,2 ppm (qu), H₅-Furan und H_{aromat} δ = 7,0–7,4 ppm, H_{vinyl} δ = 7,50 ppm (s); 6a–c (CCl₄ bzw. CDCl₃): H_{aromat} δ = 6,70–7,50 ppm (m), H_{vinyl} δ = 6,80–6,90 ppm (s), OH δ = 8,90–9,15 ppm (breit) - 6d–f (CDCl₃): H₃-Furan δ = 5,2 ppm (d), H₄-Furan δ = 6,15 ppm (qu), H₅-Furan und H_{aromat} δ = 7,0–7,5 ppm (m), H_{vinyl} δ = 6,85 ppm (s).

b) Kondensation von 5-Nitrofurfural mit Benzylalkylketonen 1

Je 0,01 Mol 5-Nitrofurfural bzw. 5-Nitrofurfural-diacetat und 0,01 Mol Benzylalkylketon 1 werden in 10 ml ortho-Phosphorsäure eingetragen und 7 Std. unter Rühren auf 60° erhitzt. Nach dem Erkalten gießt man in Eiswasser, filtriert ab und wäscht mit Wasser nach. Die unreinigten Ketone werden sofort in ihre Oxime umgewandelt:

1. 1-(5-Nitro-2-furyl)-2-phenyl-butenon-oxim

Schmp. 192–193°, Ausbeute: 30 % (aus Äthanol, bezogen auf Benzylmethylketon)

C₁₄H₁₂N₂O₄ (272,3) Ber.: C 61,76 H 4,44 N 10,29; Gef.: C 61,82 H 4,45 N 10,36.

2. 1-(5-Nitro-2-furyl)-2-phenyl-1-penten-3-on-oxim

Schmp. 181–182°, Ausbeute: 21 % (aus Äthanol, bezogen auf Benzyläthylketon)

C₁₅H₁₄N₂O₄ (286,3) Ber.: C 62,93 H 4,93 N 9,79; Gef.: C 63,49 H 5,25 N 9,59.

3. 1-(5-Nitro-2-furyl)-2-phenyl-1-hexen-3-on-oxim

Schmp. 177–178°, Ausbeute: 18 % (aus Äthanol, bezogen auf Benzylpropylketon)

C₁₆H₁₆N₂O₄ (300,3) Ber.: C 63,99 H 5,37 N 9,33; Gef.: C 64,25 H 5,33 N 9,33.

¹H-NMR-Spektren (CDCl₃): H₃-Furan 5,20 ppm (d), H₄-Furan und H_{aromat} 7,0–7,5 ppm (m), H_{vinyl} 6,87 ppm (s); Das fast einheitliche 1-(5-Nitro-2-furyl)-2-phenyl-butenon zeigt in CCl₄: H₃-Furan 5,60 ppm (d), H₄-Furan 6,93 ppm (d), H_{vinyl} und H_{aromat} 7,1–7,5 ppm.

c)* Kondensationen mit 4-Methoxyphenylacetone zu 9

Die Umsetzung erfolgt analog a). 4-Phenyl-3-(4-methoxyphenyl)-3-buten-2-on (9a) (Sdp._{0,1} = 137–140°, 34 % Ausb.) und 3,4-Bis-(4-methoxyphenyl)-3-buten-2-on (9b) (Sdp._{0,25} = 184–186°, 13 % Ausb.) werden sofort oximiert, die in der Vorlage erstarrenden 4-(Thienyl-2)-3-

* Die ¹H-NMR-Daten finden sich unter Ref.6).

(4-methoxyphenyl)-3-buten-2-on (9c) (Schmp. 99–100°, 30 % Ausb.) und 4-(Furyl-2)-3-(4-methoxyphenyl)-3-buten-2-on (9d) (Schmp. 129–130°, 72 % Ausb.) zunächst analysiert.

9c: $C_{15}H_{14}O_2S$ (258,3) Ber.: C 69,65 H 5,46 S 12,40; Gef.: C 70,01 H 5,39 S 12,60.

9d: $C_{15}H_{14}O_3$ (242,3) Ber.: C 74,36 H 5,83; Gef.: C 73,96 H 6,05.

Oxime 10: a Schmp. 170–171° (Äthanol), Ausb. 60 % (letzte Stufe)

$C_{17}H_{17}NO_2$ (267,3) Ber.: C 76,38 H 6,41 N 5,24; Gef.: C 76,04 H 6,38 N 5,60.

b Schmp. 203–204° (Äthanol/Aceton), Ausb.: 31 % (letzte Stufe)

$C_{18}H_{19}NO_3$ (297,3) Ber.: 72,70 H 6,44 N 4,71; Gef.: C 72,71 H 6,32 N 4,40.

c Schmp. 215–216° (Äthanol/Aceton), Ausb.: 68 % (letzte Stufe)

$C_{15}H_{15}NO_2S$ (273,3) Ber.: C 65,92 H 5,53 N 5,13; Gef.: C 66,00 H 5,74 N 4,92.

d Schmp. 214–215° (Äthanol/Aceton), Ausb.: 31 % (letzte Stufe)

$C_{15}H_{15}NO_3$ (257,3) Ber.: C 70,02 H 5,88 N 5,44; Gef.: C 70,03 H 6,16 N 5,22.

d) Einwirkung von Phosphor(V)-chlorid auf die ungesättigten Oxime

0,5 g Oxim werden unter Feuchtigkeitsausschluß in 20 ml Äther/Dioxan gelöst und unter Eiskühlung portionsweise mit 0,5 g Phosphor(V)-chlorid versetzt. Man rührt 6 Std. lang bei Raumtemp. und gießt auf Eis. Die organische Phase wird abgetrennt, der wäßrige Rückstand mit Äther extrahiert, die vereinigten Extrakte werden getrocknet und eingeeengt. Die N-Acetylenamine sind oft in Äther schlecht löslich, werden abfiltriert und direkt untersucht. In vielen Fällen ist die präp. DC zur Reinigung nötig, wobei Desoxybenzoine als Spaltprodukte nachzuweisen sind²⁾.

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

[Ph 474]

H. Möhrle*) und D. Schnädelbach

Über Mannichbasen, IX

Die Mannich Reaktion mit primären Aminen, Formaldehyd und Isobutyraldehyd als CH-acider Komponente

Aus dem Institut für Pharmazie der Freien Universität Berlin
(Eingegangen am 21. August 1974)

Es werden Methoden zur präparativen Darstellung der 6-Hydroxy-tetrahydro-5,5-dimethyl-1,3-oxazin-Salze und der 6-Alkoxy-tetrahydro-5,5-dimethyl-1,3-oxazin-Salze bzw. Methojodide beschrieben.

The Mannich Reaction with Primary Amines, Formaldehyde and Isobutyraldehyde as CH-acidic Component

Methods for the preparation of 6-hydroxy-tetrahydro-5,5-dimethyl-1,3-oxazine salts and of the 6-alkoxy-tetrahydro-5,5-dimethyl-1,3-oxazine salts or methiodides are described.

* Herrn Professor Dr. Dr. h. c. W. Poethke zur Vollendung des 75. Lebensjahres gewidmet.