

HERBERT JÄGER

Cyclisierungen am 2-Cyclohexyliden-cyclohexanon

Aus dem Pharmazeutischen Institut der Universität Bonn

(Eingegangen am 11. Juli 1961)

[2-Cyclohexyliden-cyclohexyliden]-malodinitril und [2-Cyclohexyliden-cyclohexyliden]-cyanessigsäureäthylester werden zu Phenanthrenderivaten cyclisiert. Der Reaktionsmechanismus dieser Umlagerung bzw. inneren Acylierung wird erörtert.

Durch Kondensation von 2-Cyclohexyliden-cyclohexanon mit Malodinitril in Gegenwart von Ammoniumacetat/Eisessig nach A. C. COPE und K. E. HOYLE¹⁾ wurde kristallisiertes [2-Cyclohexyliden-cyclohexyliden]-malodinitril (I) erhalten (Schmp. 71°).

2-Cyclohexyliden-cyclohexanon (A) wird durch Selbstkondensation von Cyclohexanon in Gegenwart saurer oder basischer Katalysatoren²⁾ gewonnen. (Auf die besonderen Bindungsverhältnisse in A, das sich nach J. REESE³⁾ sehr leicht in das stabilere 2-[Cyclohexen-(1)-yl]-cyclohexanon umlagert, wird in den nachstehenden Formeln nicht eingegangen.) Um das Arbeiten mit Chlorwasserstoffgas⁴⁾ zu vermeiden, wurde Cyclohexanon in Benzol mit *p*-Toluolsulfonsäure erhitzt und das Reaktionswasser mit Benzol azeotrop entfernt. In zahlreichen Ansätzen wurden durchschnittlich 70% d. Th. an A vom Sdp.₁₅ 150° erhalten. Daneben entstanden höhere Kondensationsprodukte des Cyclohexanons, aus denen das von C. MANNICH⁵⁾ beschriebene Dodecahydrotriphenylen isoliert werden konnte.

Beim Versuch, eine oder beide Nitrilgruppen in I mit eiskalter konz. Schwefelsäure zu verseifen, wurde fast quantitativ eine aus Äthanol in farblosen Nadeln kristallisierende Verbindung vom Schmp. 157° erhalten, die sich durch die gleichen Analysendaten als mit I isomer erwies. Die Substanz ließ sich diazotieren, und durch Verkochen der Diazoniumsalzlösung wurde 9-Hydroxy-10-cyan-1.2.3.4.5.6.7.8-octahydrophenanthren (Va) erhalten, das auch auf anderem Wege dargestellt und dessen Konstitution durch Derivate und IR-Spektrum gesichert wurde. I hatte sich demnach zum 9-Amino-10-cyan-1.2.3.4.5.6.7.8-octahydrophenanthren (III) umgelagert. Von III wurde ein Mono- und ein Diacetylderivat erhalten. Das aromatische Amin ist nur schwach basisch, weshalb es aus seiner Lösung in konz. Schwefelsäure beim Verdünnen mit Wasser wieder ausfällt. Die Diazotierung ist daher nur bei hoher Säurekonzentration möglich. Mit alkalischer β -Naphthollösung kuppelt das Amin zu einem roten

¹⁾ J. Amer. chem. Soc. **63**, 733 [1941].

²⁾ O. WALLACH, Ber. dtsh. chem. Ges. **29**, 2965 [1896]; Dtsch. Bundes-Pat. 922167, C. **1956**, 1162.

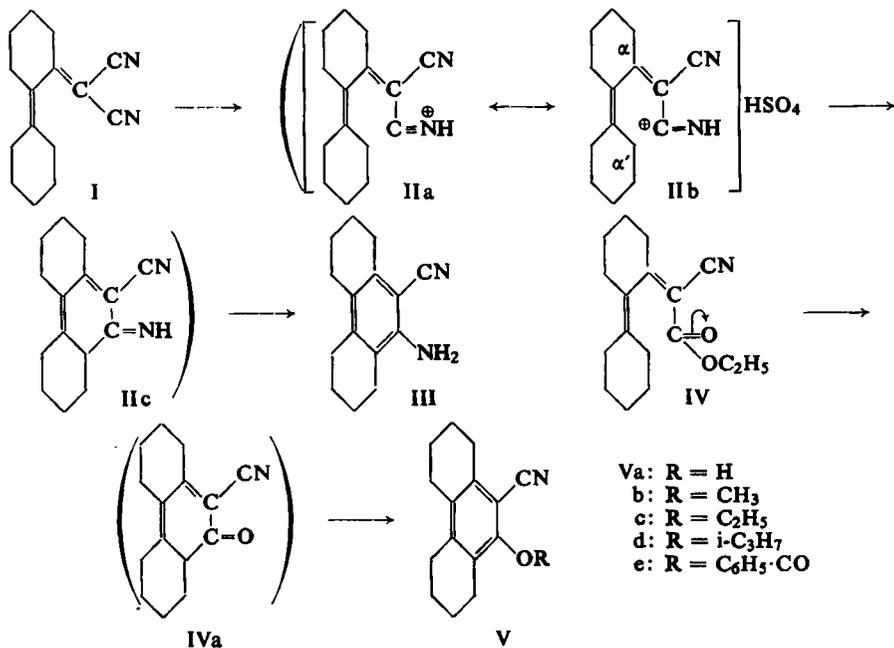
³⁾ Ber. dtsh. chem. Ges. **75**, 389 [1942].

⁴⁾ O. WALLACH, Ber. dtsh. chem. Ges. **40**, 70 [1907].

⁵⁾ Ber. dtsh. chem. Ges. **40**, 153 [1907].

Azofarbstoff. Wie in anderen hexasubstituierten Benzolderivaten läßt sich auch in III die Cyangruppe infolge sterischer Hinderung nicht verseifen.

Die Bildung von III aus I ist als intramolekulare Kondensation über eine Nitriliumsalz-Synthese zu verstehen. An aromatischen Verbindungen wurden kürzlich von M. LORA-TAMAYO⁶⁾ ähnliche Ringschlüsse durchgeführt und C. K. BRADSHER und Mitarbb.⁷⁾ berichteten über die Cyclisierung des 2-Biphenyl-(2)-acetonitrils durch konz. Schwefelsäure zum 9-Amino-phenanthren. Das Nitriliumsulfat (IIa ↔ IIb) liegt als mesomeres Ion vor; in der Carbeniumform IIb erfolgt der Ringschluß zur Iminoverbindung IIc, die sich sofort in die stabilere Form des aromatischen Amins III umlagert. Die in IIb mit α' bezeichnete Methylengruppe dürfte durch ihre vinyloge Stellung zur Malonitrilgruppe ähnlich beweglichen Wasserstoff besitzen wie die α -CH₂-Gruppe, wodurch der kationische Angriff an α' noch erleichtert wird.



Bei der Kondensation von 2-Cyclohexyliden-cyclohexanon mit Cyanessigsäure-äthylester wurde ein öliges Reaktionsprodukt erhalten, aus dem bei der Vakuumdestillation bis 180°/12 Torr infolge des stetig steigenden Siedepunktes noch keine definierten Produkte gefaßt werden konnten. Der danach im Kolben verbliebene Rückstand ergab nach dem Lösen in Essigester ein Kristallisat, aus dessen Analysendaten sich ergab, daß diese Substanz aus dem gesuchten [2-Cyclohexyliden-cyclohexyliden]-cyanessigsäure-äthylester (IV) durch Abspaltung von Äthanol entstanden war. Die

⁶⁾ M. LORA-TAMAYO, R. MADROÑERO, G. G. MUÑOZ, J. M. MARZAL und M. STUD, Chem. Ber. **94**, 199 [1961].

⁷⁾ C. K. BRADSHER, E. D. LITTLE und D. J. BEAVERS, J. Amer. chem. Soc. **78**, 2153 [1956]; Angew. Chem. **68**, 593 [1956].

Löslichkeit in Alkali, die Bildung eines Benzoylestern und von Alkyläthern wiesen die Verbindung als 9-Hydroxy-10-cyan-1.2.3.4.5.6.7.8-octahydro-phenanthren (Va) aus. Im IR-Spektrum fanden sich Maxima bei 2220, 1220, 1600 und 1465/cm, die der $C\equiv N$ -, der phenolischen OH-Gruppe und dem aromatischen Ringsystem ($-\text{CH}=\text{CH}-$, aromat.) zuzuordnen sind. Die Nitrilgruppe in Va läßt sich, wie in III, nicht verseifen. Aus Vc wurde durch Schwefeldehydrierung das 9-Äthoxy-10-cyan-phenanthren erhalten. Die Bildung von V aus IV läuft über eine intramolekulare Acylierung über IVa ab, wobei noch offen ist, ob diese Acylierung bereits unter den Bedingungen der Cope-Kondensation oder thermisch bei der anschließenden Destillation des Reaktionsgemischs erfolgt.

Herrn Dr. R. KEYMER danke ich für seine teilweise Mitarbeit.

Für die Unterstützung dieser Arbeit bin ich dem FONDS DER CHEMIE DES VERBANDES DER CHEMISCHEN INDUSTRIE zu großem Dank verpflichtet.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

[2-Cyclohexyliden-cyclohexyliden]-malodinitril (I): 89 g ($\frac{1}{2}$ Mol) Cyclohexyliden-cyclohexanon, 33 g ($\frac{1}{2}$ Mol) Malodinitril, 7.6 g (0.1 Mol) Ammoniumacetat, 24 g (0.4 Mol) Eisessig und 200 ccm Benzol werden am Rückflußkühler mit Wasserabscheider bis zur Beendigung der Wasserabgabe erhitzt. Nach dem Erkalten wird 3 mal mit je 50 ccm Wasser, 1 mal mit 50 ccm gesätt. Natriumhydrogencarbonatlösung und 1 mal mit 50 ccm Wasser gewaschen, und danach das Benzol ohne Trocknung abdestilliert. Der zähe, ölige Rückstand wird im doppelten Volumen Methanol gelöst. Die nach dem Erkalten abgeschiedene Kristallmasse wird 2 mal aus Petroläther umkristallisiert. Ausb. 83 g (74% d. Th.) farblose große Kristalle. Unlöslich in Wasser, in Benzol und Alkohol leicht löslich, Schmp. 71°.

$C_{15}H_{18}N_2$ (226.3) Ber. C 79.61 H 8.02 N 12.38 Gef. C 79.11 H 7.92 N 12.50

9-Amino-10-cyan-1.2.3.4.5.6.7.8-octahydro-phenanthren (III): 2 g I werden in 10 ccm eiskalter konz. Schwefelsäure gelöst. Nach 12 Stdn. gießt man auf 50 g Eis, bringt mit Natronlauge auf etwa pH 6 und saugt den Niederschlag ab. Ausbeute fast quantitativ. Aus Äthanol farblose Nadeln. Schmp. 157°.

$C_{15}H_{18}N_2$ (226.3) Ber. C 79.61 H 8.02 N 12.38 Gef. C 79.41 H 7.96 N 12.42

Durch 3stdg. Kochen von I in der 10fachen Menge konz. Salzsäure unter Rühren, Eingießen in viel Wasser und Zugabe von Natronlauge bis pH 6 erhält man ebenfalls III.

Monoacetylderivat von III: Durch Acetylieren von 2.3 g III mit 2 g Acetylchlorid in 15 ccm Pyridin. In Alkohol schwer löslich. Farblose Nadeln, Schmp. 249°.

$C_{17}H_{20}N_2O$ (268.3) Ber. C 76.10 H 7.55 N 10.45 Gef. C 75.97 H 7.65 N 10.43

Diacylderivat von III: 2.3 g III werden mit 2 g frisch geschmolzenem Natriumacetat und 15 ccm Acetanhydrid 2 Stdn. gekocht. Man gießt in 100 ccm Wasser ein und saugt den nach Hydrolyse des überschüss. Acetanhydrids erhaltenen Niederschlag ab. Aus 70-proz. Äthanol farblose Nadeln, Schmp. 113°.

$C_{19}H_{22}N_2O_2$ (310.4) Ber. C 73.51 H 7.15 N 9.03 Gef. C 73.71 H 7.34 N 8.93

9-Hydroxy-10-cyan-1.2.3.4.5.6.7.8-octahydro-phenanthren (Va)

a) 2.3 g III werden mit 1.5 ccm eiskalter Schwefelsäure verrührt, der Brei mit 10 g Eis vermischt und die Suspension des Aminsulfats mit 0.7 g Natriumnitrit in 5 ccm Wasser unterhalb

von +5° diazotiert. Die nach 1 Stde. filtrierte Diazoniumsalzlösung wird bis zur Beendigung der N₂-Entwicklung auf dem Wasserbad erwärmt und die ausgefallene Kristallmasse nach dem Trocknen aus Toluol umkristallisiert. Schmp. 229°. Der Misch-Schmelzpunkt mit dem nach b) erhaltenen Va ist ohne Depression.

b) 89 g (1/2 Mol) *Cyclohexylden-cyclohexanon*, 67 g (1/2 Mol) *Cyanessigsäure-äthylester*, 7.6 g Ammoniumacetat, 24 g Eisessig und 200 ccm Benzol werden unter Rückfluß bis zur Beendigung der Wasserabgabe zum Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten wird 4mal mit je 50 ccm Wasser gewaschen, das Benzol abdestilliert und das zurückbleibende dunkle Öl i. Vak. destilliert. Nachdem alles bis 180°/12 Torr Flüchtige übergegangen ist, wird der Kolbenrückstand mit möglichst wenig Essigester gelöst, die Lösung einige Stunden in Eis gekühlt und danach die ausgefallene Kristallmasse aus Toluol unter Kohlezusatz bis zur Farblosigkeit umkristallisiert. Ausb. 34 g (30% d. Th.). Durch Aufschlänmen in viel siedendem Wasser, Zugabe der äquivalenten Menge Natronlauge, Filtrieren und Ansäuern der heißen Lösung wird die Hydroxyverbindung besonders rein erhalten. Farblose Kristalle, Schmp. 229–230°. Schwer löslich in Benzol, Toluol und Alkohol, leichter löslich in Nitrobenzol.

C₁₅H₁₇NO (227.3) Ber. C 79.26 H 7.54 N 6.16 Gef. C 79.34 H 7.36 N 6.22

9-Methoxy-10-cyan-1.2.3.4.5.6.7.8-octahydro-phenanthren (Vb): 2.3 g Va werden mit 20 ccm n/2 Äthanol. Kalilauge 5 Min. gekocht, darauf 3 g *Methyljodid* zugegeben und 3 Stdn. auf dem Wasserbad gekocht. Danach wird alles Flüchtige abgedampft und der Rückstand aus 70-proz. Äthanol umkristallisiert. Farblose Nadeln, Schmp. 106°.

C₁₆H₁₉NO (241.2) Ber. C 79.66 H 7.94 N 5.81 Gef. C 79.28 H 8.18 N 5.81

Das *9-Äthoxy-Derivat Vc* wird analog Vb mit *Äthyljodid* erhalten. Aus Äthanol farblose Kristalle, Schmp. 96°.

C₁₇H₂₁NO (255.3) Ber. C 79.97 H 8.29 Gef. C 80.09 H 8.41

Vd wird wie vorstehend mit *Isopropyljodid* dargestellt. Aus Äthanol farblose Nadeln, Schmp. 89°.

C₁₈H₂₃NO (269.4) Ber. C 80.25 H 8.61 Gef. C 79.75 H 8.78

9-Benzoyloxy-10-cyan-1.2.3.4.5.6.7.8-octahydro-phenanthren (Ve): 2.3 g Va, in 20 ccm Pyridin gelöst, läßt man mit 2.8 g *Benzoylchlorid* 24 Stdn. stehen, gießt in 150 ccm Wasser ein und kristallisiert den nach einigen Stunden erstarrten Niederschlag aus 70-proz. Äthanol um. Farblose lange Nadeln, Schmp. 167°.

C₂₂H₂₁NO₂ (331.4) Ber. C 79.73 H 6.39 N 4.23 Gef. C 79.33 H 6.48 N 4.18

9-Äthoxy-10-cyan-phenanthren: 5.1 g (1/30 Mol) Vc werden mit 2.6 g (1/25 g-Atom) Schwefel innig verrieben und 10 Stdn. im Ölbad auf 210–230° erhitzt, wonach die H₂S-Entwicklung praktisch beendet ist. Der dunkle Rückstand geht bei 230–235° als gelbliches, bald erstarrendes Destillat über. Durch Umkristallisieren aus Äthanol und danach aus Petroläther werden blaßgelbe Kristalle erhalten. Ausb. 1.4 g (30% d. Th.), Schmp. 105–106°.

C₁₇H₁₃NO (247.3) Ber. C 82.56 H 5.30 N 5.66 Gef. C 82.86 H 5.44 N 6.08