

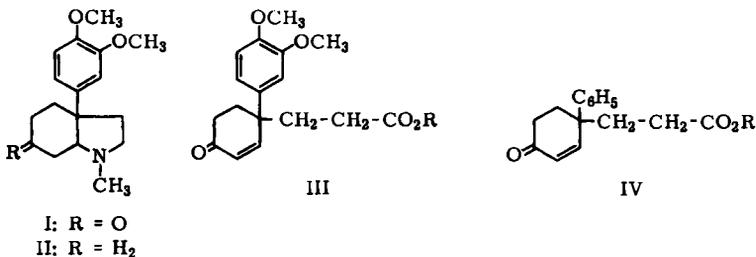
PETER KLOSS

Versuche zur Darstellung von 1.1-disubstituierten Δ^2 -Cyclohexenon-(4)-Derivaten

Aus dem Pharmazeutisch-Chemischen Institut der Technischen Hochschule Karlsruhe
(Eingegangen am 12. Februar 1964)

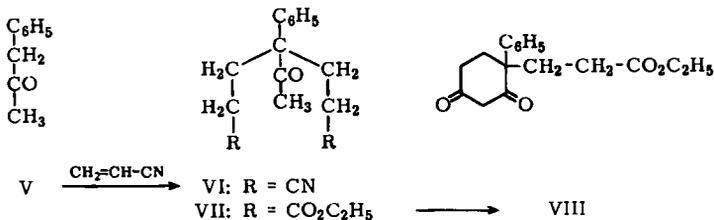
Das leicht zugängliche 1.1-disubstituierte Dihydroresorcinderivat VIII gibt bei der Umsetzung mit Piperidin nur das Enamin IX. Daraus ist durch katalytische Hydrierung das β -Aminoketon XI erhältlich, das unter Aminabspaltung in das 1.1-disubstituierte Δ^3 -Cyclohexenon-(2)-Derivat XII übergeht. Die analoge Reaktion über das Enamin X läßt sich nicht realisieren.

Das Hauptalkaloid verschiedener *Sceletium*-Arten ist das Mesembrin (I), das von K. BODENDORF und W. KRIEGER¹⁾ isoliert und dessen Konstitution von A. POPELAK und Mitarbb.²⁾ durch Abbaureaktionen aufgeklärt wurde.



Eine Totalsynthese des *d,l*-Mesembrins ist noch nicht durchgeführt worden, wohl aber die des *d,l*-Desoxo-mesembrins (II), von den Autoren³⁾ als Mesembran bezeichnet.

Zur Darstellung des *d,l*-Mesembrins würde sich als Ausgangsmaterial das 1.1-disubstituierte Δ^2 -Cyclohexenon-(4)-Derivat III eignen, aus dem Alkaloid durch einen Curtius-Abbau und nachfolgende Methylierung zugänglich sein sollte. An Hand von Modellreaktionen versuchten wir, zunächst das im Phenylkern unsubstituierte Analoge von III, nämlich IV, aufzubauen.



1) Arch. Pharmaz. Ber. dtsh. pharmaz. Ges. **290**, 414 [1957].

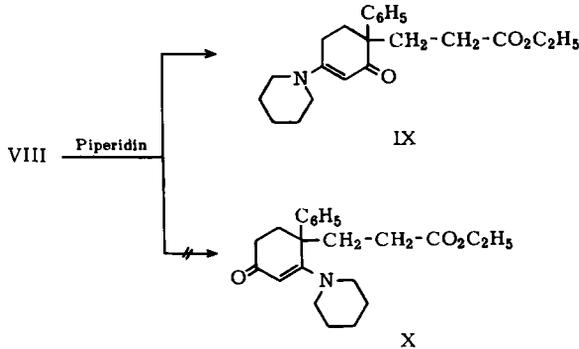
2) A. POPELAK, E. HAACK, G. LETTENBAUER und H. SPINGLER, Naturwissenschaften **47**, 156 [1960].

3) A. POPELAK, G. LETTENBAUER, E. HAACK und H. SPINGLER, Naturwissenschaften **47**, 231 [1960].

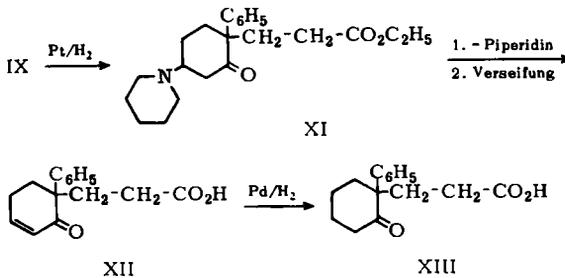
Dabei diente Phenylaceton (V) als Ausgangsmaterial, das nach M. A. BRUSON⁴⁾ mit Acrylnitril dicyanäthylert wurde. Das entstandene 4-Phenyl-4-acetyl-pimelinsäuredinitril (VI) wurde über die Dicarbonsäure in den Diäthylester VII umgewandelt und nach J. COLONGE und R. VUILLEMET⁵⁾ zum Dihydroresorcinderivat VIII cyclisiert.

Damit war das Grundgerüst synthetisiert. Von VIII aus hofften wir, IV über das Enamin X — durch Hydrierung der C=C-Doppelbindung zum entsprechenden β -Aminoketon und anschließende Aminabspaltung — zu erhalten.

Bei der Umsetzung von VIII mit Piperidin nach der Methode von F. E. HEYL und M. E. HERR⁶⁾ entstand jedoch nicht das erwartete Isomerengemisch, bestehend aus IX und X, sondern ausschließlich IX, dessen Konstitution auf folgendem Wege bewiesen wurde.



Das unbeständige Hydrochlorid von IX ließ sich katalytisch zum β -Aminoketonhydrochlorid XI hydrieren. Die freie Base spaltete leicht Piperidin ab, und nach Verseifung der Estergruppe entstand die α,β -ungesättigte Ketosäure XII. Diese nahm mit Palladium/Tierkohle glatt ein Mol. Wasserstoff auf unter Bildung der gesättigten Ketosäure XIII. XIII erwies sich als identisch mit einem Vergleichspräparat, hergestellt auf dem von W. E. BACHMANN und L. B. WICK⁷⁾ angegebenen Wege durch Cyanäthylierung von 1-Phenyl-cyclohexanon-(2) und nachfolgende Verseifung.



Herrn Professor Dr. K. BODENDORF bin ich für die Förderung dieser Arbeit sehr zu Dank verpflichtet.

⁴⁾ J. Amer. chem. Soc. **64**, 2850 [1942].

⁵⁾ Bull. Soc. chim. France **1961**, 1757.

⁶⁾ J. Amer. chem. Soc. **75**, 1918 [1953]; vgl. auch S. HÜNIG, E. BENZING und E. LÜCKE, Chem. Ber. **90**, 2833 [1957] sowie G. STORK, A. BRIZZOLARA, H. LANDESMAN, J. SZMUSZ-KOVICZ und R. TERRELL, J. Amer. chem. Soc. **85**, 207 [1963].

⁷⁾ J. Amer. chem. Soc. **72**, 3388 [1950].

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

4-Phenyl-4-acetyl-pimelinsäure-diäthylester (VII): Eine Lösung von 139 g (0.50 Mol) *4-Phenyl-4-acetyl-pimelinsäure*⁴⁾ in einer Mischung von 1 l absol. Äthanol, 1 l trockenem Benzol und 5 ccm konz. Schwefelsäure wurde langsam vom Wasserbad abdestilliert, bis der Sdp. auf 80° gestiegen war (3 Stdn.). Nach dem Erkalten wurde der Rückstand in 750 ccm Äther aufgenommen, einmal mit 100 ccm Wasser, dann zweimal mit je 100 ccm 5-proz. NaHCO₃-Lösung und wieder zweimal mit je 100 ccm Wasser gewaschen, mit geglühtem Na₂SO₄ getrocknet und der Äther abdestilliert. Der rohe Diester wurde i. Vak. destilliert. Dabei gingen zwischen 200 und 215°/0.5 Torr 153 g dickflüssiges Öl über, das bei der Feindestillation 142 g (85%) *Diester VII* vom Sdp._{0.3} 194–196° lieferte.

1-Phenyl-cyclohexandion-(2.4)-[β -propionsäure]-(1)-äthylester (VIII): Zu einer heißen Lösung von 11.5 g (0.50 g-Atom) Natrium in 200 ccm absol. Äthanol wurden 134 g (0.40 Mol) *Diester VII* und 50 ccm absol. Äthanol gegeben und die Mischung kräftig umgeschüttelt. Nach Abklingen der exothermen Reaktion wurde die gelbe Lösung 1 Stde. unter Rückfluß gekocht, danach der Rückflußkühler durch einen absteigenden Kühler ersetzt und der Alkohol abdestilliert. Nach Abkühlen wurde der feste Rückstand mit 200 ccm trockenem Äther angerührt, 1/2 Stde. in ein Eisbad gesetzt, danach abgesaugt und zweimal mit je 100 ccm trockenem Äther gewaschen. Das noch ätherfeuchte Natriumsalz wurde unter Rühren in 200 ccm Wasser gelöst, die Lösung auf 5° abgekühlt und 60 ccm Eisessig zugegeben. Das ausgeschiedene Öl nahm man in 250 ccm Chloroform auf, schüttelte die wäbr. Phase noch zweimal mit je 100 ccm Chloroform aus, wusch die vereinigten Chloroformauszüge zweimal mit je 100 ccm Wasser und einmal mit gesätt. NaCl-Lösung, trocknete mit geglühtem Na₂SO₄ und destillierte das Chloroform ab.

Ausb. 93 g (83%) rohes *Diketon VIII*, aus Essigester Schmp. 135–136°.

C₁₇H₂₀O₄ (288.3) Ber. C 70.82 H 6.99 Gef. C 70.43 H 6.71

4-Piperidino-1-phenyl- Δ^3 -cyclohexanon-(2)-[β -propionsäure]-(1)-äthylester (IX): Eine Lösung, 8.6 g (0.03 Mol) *VIII*, 2.6 g (0.03 Mol) *Piperidin* und einige Kristalle *p-Toluolsulfonsäure* in 75 ccm trockenem Benzol enthaltend, wurde so lange am Wasserabscheider gekocht, bis sich 0.5 ccm Wasser abgeschieden hatten. Die gelbe Lösung wurde auf 25 ccm eingengt und an 100 g neutralem Al₂O₃ („Woelm“ Akt.-St. 1) chromatographiert. Benzol/Essigester (4:1) eluierte 9.9 g (92%) farbloses Öl, das im Dünnschicht-Chromatogramm (System Benzol/Äther/Essigester 1:1:3) nur einen Fleck (sichtbar gemacht mit Joddampf) vom *R_F*-Wert 0.48 zeigte. Beim Anreiben kristallisierte das Öl durch; zur Analyse wurde einmal aus Essigester/Ligroin (1:1) umkristallisiert. Schmp. 107–108°.

C₂₂H₂₉NO₃ (355.5) Ber. C 74.34 H 8.22 N 3.95 Gef. C 74.50 H 8.17 N 4.00

Hydrochlorid: Aus Isopropylalkohol/Äther (1:3) sehr hygroskopische Kristalle vom Schmp. 129–131°.

C₂₂H₂₉NO₃·HCl (391.9) Ber. Cl 9.05 Gef. Cl 9.12

4-Piperidino-1-phenyl-cyclohexanon-(2)-[β -propionsäure]-(1)-äthylester (XI): 19.6 g (0.05 Mol) *IX-Hydrochlorid* in 60 ccm absol. Methanol wurden in Gegenwart von 0.2 g PtO₂ hydriert. Nach Aufnahme von 1.3 l H₂ wurde die Hydrierung unterbrochen. Nach Abfiltrieren des Katalysators und Eindampfen der Lösung wurde der feste Rückstand in 30 ccm heißem Isopropylalkohol gelöst und nach dem Abkühlen mit 15 ccm Äther verdünnt. Am anderen Morgen wurden die ausgeschiedenen Kristalle abgesaugt. Ausb. 14.6 g (74.1%), Schmp. 160–161°. Zur Analyse wurde dreimal aus Isopropylalkohol umkristallisiert.

C₂₂H₃₁NO₃·HCl (393.9) Ber. C 67.07 H 8.19 N 3.56 Gef. C 66.97 H 8.25 N 3.68

1-Phenyl- Δ^3 -cyclohexanon-(2)-[β -propionsäure]-(1) (XII): Durch eine Lösung von 9.8 g (0.025 Mol) XI in 120 ccm 0.5 *n* äthanol. KOH wurde $\frac{1}{2}$ Sde. Wasserdampf geleitet. Nach dem Abkühlen wurde der Rückstand mit 2 *n* HCl angesäuert, danach dreimal mit je 50 ccm Chloroform ausgeschüttelt, die vereinigten Chloroformauszüge zweimal mit je 30 ccm Wasser gewaschen und mit geglühtem Na₂SO₄ getrocknet. Nach dem Abdestillieren des Chloroforms resultierten 5.5 g (90%) rohe Säure vom Schmp. 124–125°. Zur Analyse wurde dreimal aus Essigester umkristallisiert. Schmp. 125–126°.

C₁₅H₁₆O₃ (244.3) Ber. C 73.74 H 6.60 Gef. C 73.70 H 6.99

1-Phenyl-cyclohexanon-(2)-[β -propionsäure]-(1) (XIII): 4.9 g (0.02 Mol) XII in 30 ccm Methanol wurden in Gegenwart von 0.4 g 8.9-proz. Palladium/Kohle hydriert. Nach Aufnahme von 495 ccm H₂ wurde die Hydrierung unterbrochen. Nach Abfiltrieren des Katalysators und Eindampfen der Lösung resultierten 4.7 g (98%) rohe Ketosäure, die aus Ligroin Nadeln vom Schmp. 113–114° bildete. Der Misch-Schmp. mit einer Vergleichssubstanz⁷⁾ blieb ohne Depression, ebenso stimmten die IR-Spektren beider Substanzen überein.