

Kurt Schank und Norbert Moell

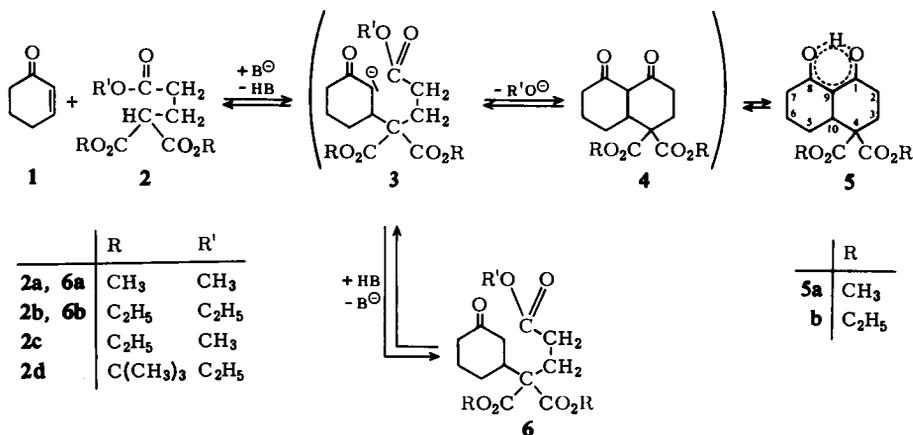
Eine einstufige Synthese des Decalin-dion-(1.8)-Systems

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität des Saarlandes, Saarbrücken
(Eingegangen am 3. Juli 1968)

Das Decalin-dion-(1.8)-System mit *cis*-Enol-chelatstruktur wird in *einer* Reaktionsstufe über eine kombinierte Michael-Addition und Dieckmann-Kondensation hergestellt. Physikalische Daten der erhaltenen Decalin-dion-(1.8)-dicarbonsäure-(4.4)-diester **5** und einige Umsetzungen werden beschrieben.

Als zentraler Kern in Tetracyclinen, Aureomycin und Terramycin verdient das Decalin-dion-(1.8)-System besondere Beachtung. Im Gegensatz zu *trans*-fixierten und *freiorientierbaren* β -Dicarbonylverbindungen¹⁾ tritt das Decalin-dion-(1.8) als Enolform eines *cis*-fixierten β -Diketons auf. Der präparative Aufwand zur Herstellung des unsubstituierten²⁻⁵⁾ wie auch substituierter^{6,7)} Decalin-dione-(1.8) ist bisher recht groß.

Demgegenüber konnten wir das Decalin-dion-(1.8)-System nun in einer Einstufenreaktion aufbauen. Ausgangsprodukte waren Cyclohexen-(1)-on-(3) (**1**) und die aus Malonestern und Acrylestern leicht erhältlichen Ester **2** der 2-Carboxy-glutarsäure:



1) K. Schank, B. Eistert und J. H. Felzmann, Chem. Ber. 99, 1414 (1966).

2) H. Stetter und U. Milbers, Chem. Ber. 91, 977 (1958).

3) H. Stetter, I. Krüger-Hansen und M. Rizk, Chem. Ber. 94, 2702 (1961).

4) I. A. Kaye und R. S. Matthews, J. org. Chemistry 28, 325 (1963).

5) I. A. Kaye und R. S. Matthews, J. org. Chemistry 29, 1341 (1964).

6) H. E. Zaugg und A. D. Schaefer, J. Amer. chem Soc. 87, 1857 (1965).

7) H. Stetter und H. Heidel, Chem. Ber. 99, 2172 (1966).

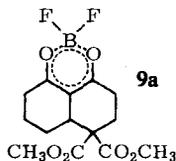
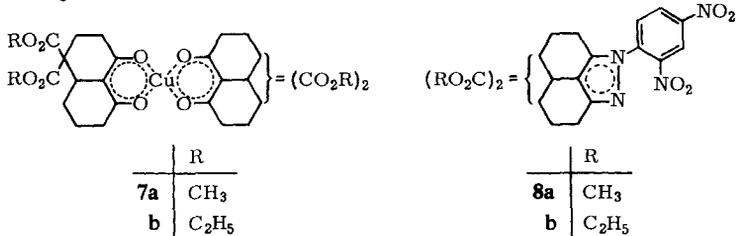
Eine gewisse Schwierigkeit lag darin, daß sich bei Katalyse durch das Natrium- bzw. Kaliumalkoholat des in der Esterkomponente **2** enthaltenen Alkohols jeweils ein Gleichgewicht zwischen den Ausgangsprodukten und den Estern **4** und **6** einstellte. Eine weitgehende Verschiebung des Gleichgewichts nach rechts gelang bei Verwendung von Magnesiummethylat. Die nicht umgesetzten Ausgangsprodukte konnten nach Ansäuern und üblicher Aufarbeitung durch fraktionierte Destillation wiedergewonnen werden.

Die Decalin-dion-dicarbonester **5** zeigten alle in bezug auf das β -Diketonssystem erwarteten Reaktionen, jedoch gelang es bisher nicht, die Estergruppen zu verseifen. Beim Versuch der alkalischen Hydrolyse erfolgte Dieckmann-Spaltung, gefolgt von einer *retro*-Michael-Addition zu den Ausgangsprodukten. Bei der sauren Verseifung, u. a. mit Eisessig/konz. Salzsäure, konz. Schwefelsäure, Ameisensäure/Methansulfonsäure, wurde entweder überhaupt keine Einwirkung beobachtet oder das β -Diketon zerstört.

Die Umsetzungen am enolisierten β -Diketonssystem erfolgten sehr leicht:

a) Mit methanolischem Eisen(III)-chlorid trat sofort die Farbe des rotbraunen Metallchelats auf, die bei Zugabe von Wasser nach Rotviolett umschlug. Selbst mit $2n$ H_2SO_4 wurde keine spontane Entfärbung erreicht.

b) Mit methanolisch-wäßriger Kupfer(II)-acetatlösung bildeten sich die grünen Kupferkomplexe **7**.



c) Mit 2,4-Dinitro-phenylhydrazin⁸⁾ entstanden die substituierten Pyrazole **8**. Die Position der Carbonestergruppen in **7** und **8** wurde nicht bestimmt.

d) Da sich die Ester **5** nicht unzersetzt verseifen ließen, schien es erforderlich, das enolisierte β -Diketonssystem über eine Komplexbildung zu schützen. Mit Bortrifluorid-ätherat in absol. Äther wurde das stabile BF_2 -Chelat **9a**⁹⁾ gebildet.

⁸⁾ O. L. Brady, J. chem. Soc. [London] 1931, 756.

⁹⁾ Über stabile BF_2 -Chelate s. A. N. Sagredos, Liebigs Ann. Chem. 700, 29 (1966), sowie dort weitere Literatur.

7stdg. Erhitzen von **9a** in Eisessig/BF₃ unter Rückfluß ließ jedoch auch diese Verbindung unverändert. Weitere Untersuchungen, insbesondere mit anderen Enonen und anderen Carbeniat-Ester-Komponenten sind noch im Gange.

Herrn Prof. Dr. B. Eistert danken wir für sein stetig förderndes Interesse, den Herren J. Müller und W. Gombler für die Aufnahmen der Spektren sowie den Herren Dr. W. Marks und Dipl.-Chem. K. Schäfer für die Ausführung der Mikroanalysen.

Beschreibung der Versuche

Alle Schmelzpunkte sind im Kupferblock bestimmt und unkorrigiert. Die IR-Spektren wurden mit dem Beckman IR 4, die NMR-Spektren mit dem Varian A 60 (¹H, TMS als innerer Standard, Lösungsmittel CDCl₃) und dem Perkin-Elmer R 10 (¹⁹F, CFCl₃ als äußerer Standard, Lösungsmittel CH₂Cl₂) aufgenommen.

Cyclohexen-(1)-on-(3) (**1**) wurde auf bekannte Weise^{10,11} bereitet. Nachdem Produkte verschiedener Ansätze zwar konstant, jedoch bei unterschiedlichen Temperaturen siedeten und starke Schlierenbildung im Destillat auftrat, wurden gaschromatographische Untersuchungen durchgeführt. Dabei zeigte es sich, daß die genannten Methoden zur Herstellung von reinem **1** ungeeignet sind, weil von der ersten Stufe der Halogenierung von Cyclohexanon an entweder das Keton oder sein Acetal über alle Stufen hinweg bei den Destillationen mitgeschleppt wird. Eine Trennung von **1** vom mitgeschleppten Cyclohexanon ist nur gaschromatographisch möglich und dies auch nur bei sehr kleinen Mengen.

Da nach den gegebenen Vorschriften kein reines **1** herzustellen war — gaschromatographisch wurden jeweils bei verschiedenen Ansätzen wechselnde Mengen an Cyclohexanon und seinen Acetalen nachgewiesen — wurden folgende Änderungen vorgenommen *):

Cyclohexanon wurde nach l. c.¹²⁾ in den *Enol-methyl-* oder *-äthyläther* übergeführt. Die Enoläther wurden mit KOH im betreffenden Alkohol solange unter Rückfluß erhitzt, bis etwaiges nicht umgesetztes Keton mit sich selbst kondensiert hatte und dann durch Destillation quantitativ entfernt werden konnte¹³⁾. Aus den reinen Enoläthern wurden die *α-Brom-cyclohexanon-methyl-* bzw. *-äthylacetale* wie folgt hergestellt:

1 Mol *Enoläther* in 500 ccm absol. CH₂Cl₂ wurde auf 70° gekühlt und unter kräftigem Rühren 1 Mol *Brom* in 200 ccm absol. CH₂Cl₂ so zugetropft, daß die Temperatur nicht über 65° stieg. Die nach der Bromzugabe binnen kurzer Zeit völlig farblose Lösung wurde bei gleicher Temperatur zunächst mit 1.1 Mol des betreffenden *Alkohols*, danach mit 1.1 Mol *Pyridin* unter weiterem Rühren versetzt. Nach Erwärmen auf Raumtemp. wurde die organische Phase mehrmals mit Wasser durchgeschüttelt — ein Teil des auskristallisierten Pyridinhydrobromids kann auch abgenutscht werden — und über MgSO₄ getrocknet. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels wurden die *α-Brom-cyclohexanonacetale* in annähernd quantitativer Ausb. erhalten.

Auf den Versuch, das Diäthylacetal i. Ölpumpenvak. zu destillieren, wurde verzichtet, weil bei einer Badtemperatur >80° Alkoholabspaltung auftrat. Die weitere Aufarbeitung erfolgte wie beschrieben.

*) Zusatz vom 8. Oktober 1968.

10) H.-W. Wanzlick, G. Gollmer und H. Milz, Chem. Ber. **88**, 69 (1955).

11) E. W. Garbisch, Jr., J. org. Chemistry **30**, 2109 (1965).

12) U. Schmidt und P. Grafen, Liebigs Ann. Chem. **656**, 97 (1960).

13) W. Pack, Diplomarb., S. 9, 26, Univ. Saarbrücken 1966.

Propantricarbonsäure-(1.1.3)-ester **2** wurden nach der allgemeinen Vorschrift¹⁴⁾ für Michael-Additionen hergestellt:

	R	R'	Sdp./Torr	% Ausb.	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analyse C H	
2a	CH ₃	CH ₃	147°/12	78	C ₉ H ₁₄ O ₆ (218.2)	Ber. 49.54 Gef. 49.2	6.47 6.50
2b	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	160°/12 Lit. ¹⁵⁾ : 161°/10	92			
2c	C ₂ H ₅	CH ₃	153°/12 Lit. ¹⁶⁾ : 163—165°/17	74			
2d	C(CH ₃) ₃	C ₂ H ₅	110°/0.07	81	C ₁₆ H ₂₈ O ₆ (316.4)	Ber. 60.74 Gef. 60.2	8.92 8.94

Decalin-dion-(1.8)-dicarbonsäure-(4.4)-dimethylester (5a)

a) *Durch Katalyse mit Magnesiummethylat*: 2.43 g (0.1 g-Atom) *Magnesium* wurden in 200 ccm heißem absol. *Methanol* gelöst, dazu 43.6 g (0.2 Mol) *Ester 2a* und 21.1 g (0.22 Mol) *Cyclohexanon 1**) gegeben und 1 Stde. zum Sieden erhitzt. Das Lösungsmittel wurde über eine 50-cm-Vigreux-Kolonnen abdestilliert, 400 ccm absol. Benzol zum Rückstand gegeben (homogene, klare, braune Lösung), das Benzol abdestilliert und gegebenenfalls dieser Vorgang wiederholt, bis der Sdp. des Destillats bei 79° lag. Der Rückstand wurde in Äther mit verd. Salzsäure, Wasser und verd. NaHCO₃-Lösung ausgeschüttelt. Nach Trocknen über MgSO₄ wurden das Lösungsmittel und nicht umgesetztes Cyclohexanon abdestilliert, zuletzt i. Wasserstrahlvak. Bei der anschließenden Rohdestillation wurden bis 160°/0.25 Torr 26.1 g *Ester 2a* zurückgewonnen, danach gingen 17 g (75%, bez. auf umgesetzten *Ester 2a*) *Ester 5a* bei 160°/0.25 Torr bis 175°/0.6 Torr über. Das viskose, blaßgelbe Öl kristallisierte nach kurzer Zeit. Aus Äther farblose Kristalle vom Schmp. 93°, aus *Methanol* grobe, blaßgelbe vom Schmp. 95°.

IR (KBr): 1758, 1739 (CO, Ester), 1665–1575 (C=C–C=O, breit, unausgeprägt; in CH₂Cl₂ schärfer ausgeprägt mit Spitze bei 1600/cm), 1283, 1248/cm (Ester, C—O—C-Valenz).

¹H-NMR (CDCl₃, 100 mg/0.5 ccm): m δ 1.7–2.0 ppm (4 H in 5- und 6-Stellung), m 2.2 bis 2.7 ppm (6 H in 2-, 3- und 7-Stellung), t 2.9–3.2 ppm (1 H in 10-Stellung), 2 s 3.74 und 3.79 (6 H, CO₂CH₃), s 16.3 (1 H, OH chelatisiert).

C₁₄H₁₈O₆ (282.3) Ber. C 59.56 H 6.43 Gef. C 58.9 H 6.45

b) *Durch Katalyse mit Natriummethylat*: Trockenes *Natriummethylat* aus 7.2 g (0.31 g-Atom) *Natrium* versetzte man unter Rühren mit 150 g (0.69 Mol) *Ester 2a* und begann danach mit dem Zutropfen von 30 g (0.31 Mol) *Cyclohexanon 1**). Als sich das Gemisch nach kurzer Zeit verfestigte, wurde mit 150 ccm absol. Benzol und 100 ccm absol. Äther verdünnt. Nach Zugabe des restlichen Cyclohexanons zur kräftig gerührten Suspension wurde noch 3 Tage bei Raumtemp. stehengelassen, danach mit verd. Salzsäure ausgeschüttelt und wie oben aufgearbeitet. Bei der Destillation wurden 90.8 g *Ester 2a* zurückgewonnen, dann folgten 46.7 g eines Gemisches von **5a** (etwa 55%) und dem ringoffenen Ester **6a**.

* Nach l. c.¹¹⁾ hergestellt, mit Cyclohexanon verunreinigt.

¹⁴⁾ Organikum, 7. Aufl., S. 497, VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin 1967.

¹⁵⁾ Beilstein 2, 814 (321) (681).

¹⁶⁾ V. Arsenijevic und A. Horeau, Bull. soc. chim. France 1959, 1943.

Trennung der Ester: **5a** kristallisierte aus dem in Methanol gelösten Gemisch beim Kühlen in Aceton/Trockeneis auf -80° . Nach Einengen der Mutterlauge i. Vak. blieb ein farbloses Öl zurück, das aus Petroläther kristallisierte und sich als 4-[3-Oxo-cyclohexyl]-4.4-dimethoxy-carbonyl-buttersäure-methylester (**6a**) vom Schmp. 58° erwies.

$C_{15}H_{22}O_7$ (314.3) Ber. C 57.31 H 7.06 Gef. C 57.2 H 7.10

Decalin-dion-(1.8)-dicarbonsäure-(4.4)-diäthylester (**5b**): Trockenes Natriumäthylat aus 5.2 g (0.226 g-Atom) Natrium wurde mit 125 g (0.48 Mol) Propan-tricarbonsäure-(1.1.3)-triäthylester (**2b**) zu einem Brei angerührt und dazu 21.7 g (0.226 Mol) Cyclohexenon **1** so zuge- tropft, daß sich das Gemisch nicht über 40° erwärmte. Nach 18 Stdn. bei Raumtemp. wurde eine Lösung von 11 g (0.24 Mol) Ameisensäure in 200 ccm Äther zugegeben und dann mit Wasser versetzt. Die übliche Aufarbeitung lieferte 67.8 g Ester **2b** zurück; bei $160-175^\circ/0.1$ Torr gingen 40.4 g eines Gemisches der Ester **5b** und **6b** über. Daraus schieden sich nach ca. 8 Tagen 18.3 g (27%, bez. auf umgesetzten Ester **2b**) Ester **5b** ab; Schmp. 71° aus Petroläther.

$C_{16}H_{22}O_6$ (310.3) Ber. C 61.92 H 7.15 Gef. C 61.8 H 6.96

6b kristallisierte nicht und ließ sich durch fraktionierte Destillation i. Ölpumpenvak. von **5b** nicht trennen (Enoltest mit $FeCl_3$).

Derivate der Ester **5** und **6**

Kupferchelate **7** der Ester **5**

Zu 0.01 Mol **5** in 10 ccm Methanol (bzw. Äthanol) wurde eine gesättigte wäßr. Lösung von Kupfer(II)-acetat im Überschuß zugegeben. Beim Abkühlen in Eis und Verdünnen mit Eiswasser schied sich jeweils ein dunkelgrünes Öl ab, das mit Methylenchlorid extrahiert wurde. Die organische Phase wurde abgetrennt, mit Wasser gewaschen und über $MgSO_4$ getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. blieb ein dunkelgrünes Öl zurück (Ausbeuten fast quantitativ), das in 1 ccm absol. Äther nach Anreiben und Kühlen grüne Kristalle des jeweiligen Kupferchelats **7** lieferte.

IR (KBr): 1724, Schulter bei 1750 (CO, Ester), 1570 (heteroaromatischer Cu-Chelatring^{*}), 1273, 1241/cm (Ester, C—O—C-Valenz).

7a: Schmp. 220° , aus Äther.

$CuC_{28}H_{34}O_{12}$ (626.1) Ber. C 53.71 H 5.47 Gef. C 53.6 H 5.65

7b: Schmp. 210° , aus Äther.

$CuC_{32}H_{42}O_{12}$ (682.2) Ber. C 56.33 H 6.20 Gef. C 56.2 H 6.31

2.4-Dinitrophenyl-pyrazole **8** aus den Estern **5** und 2.4-DNPH: 0.56 g (2 mMol) **5a** in 30 ccm Methanol wurden mit einer Lösung von 0.4 g (2 mMol) 2.4-Dinitro-phenylhydrazin, 0.8 ccm konz. Schwefelsäure, 6 ccm Methanol und 2 ccm Wasser 2 Stdn. unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Beim Abkühlen und Anreiben schied sich das gelbe Pyrazol **8a** aus; Schmp. 199° , aus Methanol.

$C_{20}H_{20}N_4O_8$ (444.4) Ber. C 54.05 H 4.54 N 12.61 Gef. C 53.5 H 4.51 N 12.5

Entsprechend wurden 0.62 g (2 mMol) **5b** umgesetzt, jedoch in Äthanol. Das gelbe Pyrazol **8b** schmolz aus Äthanol bei 161° .

$C_{22}H_{24}N_4O_8$ (472.4) Ber. C 55.93 H 5.12 N 11.86 Gef. C 55.8 H 5.05 N 11.3

^{*}) Die Kupferchelate des cis-fixierten Decalin-dion-(1.8)-Systems zeigen also ebenso wie offenkettige β -Diketone^{9, 17)} nur eine Bande in diesem Bereich. Demgegenüber zeigt aber das Kupferchelate des Cyclodecan-dions-(1.3)¹⁸⁾ zwei intensive Banden bei 1576 und 1510/cm!

¹⁷⁾ Zur IR-spektroskopischen Auswertung von BF_2 -Chelatspektren s. H. Musso und K. Figge, Liebigs Ann. Chem. **668**, 1 (1963).

¹⁸⁾ J. H. Felzmann, Diplomarb., S. 42, Saarbrücken 1965.

2,4-Dinitro-phenylhydrazone der 4-[3-Oxo-cyclohexyl]-4,4-dialkoxycarbonyl-buttersäure-alkylester 6: ca. 1 g der rohen Ester **6** wurde in 5 ccm Methanol (Äthanol) mit frisch bereiteter *2,4-Dinitro-phenylhydrazin-Lösung*⁸⁾ versetzt. Die orangegelben *2,4-Dinitro-phenylhydrazone* schieden sich augenblicklich ab und wurden aus dem der Esteralkoholkomponente entsprechenden Alkohol umkristallisiert.

2,4-Dinitro-phenylhydrazone von 6a: Schmp. 98°, aus Methanol.

$C_{21}H_{26}N_4O_{10}$ (494.5) Ber. C 51.01 H 5.30 N 11.53 Gef. C 50.8 H 5.33 N 11.3

2,4-Dinitro-phenylhydrazone von 6b: Schmp. 128°, aus Äthanol.

$C_{24}H_{32}N_4O_{10}$ (536.5) Ber. C 53.72 H 6.01 N 10.44 Gef. C 52.9 H 5.99 N 10.6

BF₂-Chelat 9a des Esters 5a: 5.6 g (20 mMol) **5a** in 20 ccm absol. Äther wurden mit 5 ccm 48proz. *BF₃-Ätherat* versetzt. Nachdem 5 Min. unter Rückfluß erhitzt worden war, ließ man über Nacht bei Raumtemp. stehen, wobei ein Teil des *BF₂-Chelats* auskristallisierte. Nun wurde mit 1/2 l Eiswasser kräftig turbiniert, das Rohprodukt abgenutscht, mehrmals mit Eiswasser gewaschen und über KOH im Vakuumexsikkator getrocknet: 6.1 g (92%) **9a**, Schmp. 140–141°, aus absol. Äther oder Essigester/Petroläther.

IR (KBr): 1605 (C=C) und 1525 (C=O im *BF₂-Chelat*¹⁷⁾), 1264, 1232 (Ester, C–O–C-Valenz), 1162–1100 und 1070–1031/cm (B–F-Valenz).

¹H-NMR (CDCl₃, 120 mg/0.5 ccm): m δ 1.8–2.1 ppm (4 H in 5- und 6-Stellung), m 2.2 bis 2.5 (2 H in 3-Stellung), m 2.5–2.9 (scharfes Signal bei δ 2.69, 4 H in 2- und 7-Stellung), t~ 2.9–3.24 (1 H in 10-Stellung), 2 s 3.76 und 3.82 (6 H, CO₂CH₃).

¹⁹F-NMR (CH₂Cl₂): AB-Spektrum der nichtäquivalenten Fluoratome mit den relativen Intensitäten von etwa 1:3:3:1. Für eine ¹⁹F¹¹B-Kopplung¹⁹⁾ wären vier Signale etwa gleicher Intensität in gleichen Abständen zu erwarten gewesen. Die chemische Verschiebung der beiden ¹⁹F-Kerne errechnet sich zu δ_A = 88 und δ_B = 186 ppm, *J*_{AB} = 76.5 Hz.

$C_{14}H_{17}BF_2O_6$ (330.1) Ber. C 50.9 H 5.18 Gef. C 50.8 H 5.32

¹⁹⁾ T. D. Coyle und F. G. A. Stone, J. Amer. chem. Soc. **82**, 6223 (1960); J. chem. Physics **32**, 1892 (1960).