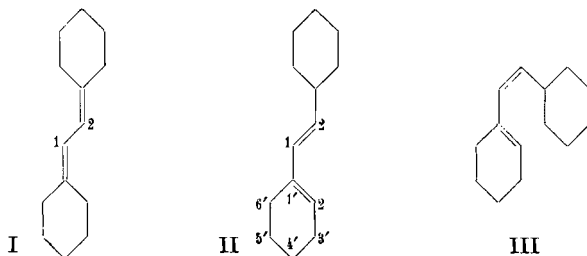


102. Zur Kenntnis der Diensysteme. Darstellung und Eigenschaften des 1-[Cyclohexen-(1')-yl-(1')]-2-cyclohexyl-äthylens

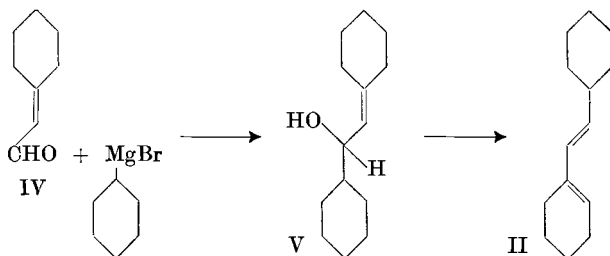
von M. Viscontini und H. P. Burgherr.

(4. IV. 57.)

Nachdem die Darstellung des Dicyclohexyliden-äthans (I)¹⁾ gelungen war, schien es interessant, dieses Produkt mit einem anderen Dien ohne semicyclische Doppelbindungen der 1,2-Dicyclohexyl-äthanreihe zu vergleichen. Wir haben deshalb die Synthese einer solchen Substanz, nämlich des 1-[Cyclohexen-(1')-yl-(1')]-2-cyclohexyl-äthylens (II) durchgeführt. Währenddem ein einziges Stereoisomeres des Dien I existieren kann, sind vom 1-[Cyclohexen-(1')-yl-(1')]-2-cyclohexyl-äthylen zwei Stereoisomere mit den entsprechenden Formeln II (trans) und III (cis) möglich.



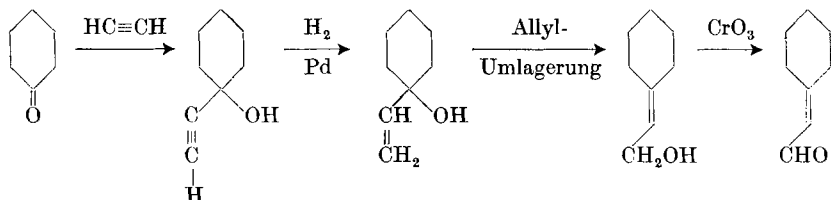
In Anlehnung an die Arbeit von *Inhoffen* und Mitarbeitern²⁾ schien es uns möglich, eines dieser beiden Isomeren, nämlich das trans-Isomere II durch Umsetzung des Cyclohexyliden-acetaldehyds (IV) mit Cyclohexylmagnesiumbromid darzustellen. Das Schlüsselprodukt dieser Reaktion ist der Cyclohexyliden-acetaldehyd (IV). Zahlreiche



¹⁾ I. T. Harrison, B. Lythgoe & S. Tripett, J. chem. Soc. **1955**, 4016.

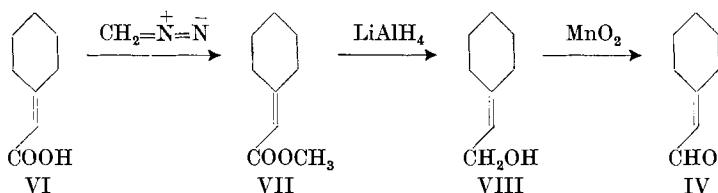
²⁾ H. H. Inhoffen, K. Brückner, G. F. Domag & H. M. Erdmann, Chem. Ber. **88**, 1415 (1955).

Herstellungsmethoden dieses Aldehyds wurden schon publiziert. Die erste, oft verwendete Synthese (s. Schema), stammt von *K. Dimroth*³⁾; sie ergibt aber nur unbefriedigende Ausbeuten, weshalb man bald nach anderen Synthesen gesucht hat. Man kann z. B. das 1-Allyl-cyclohexanol-(1) einer Ozonolyse, gefolgt von einer Wasserabspaltung,

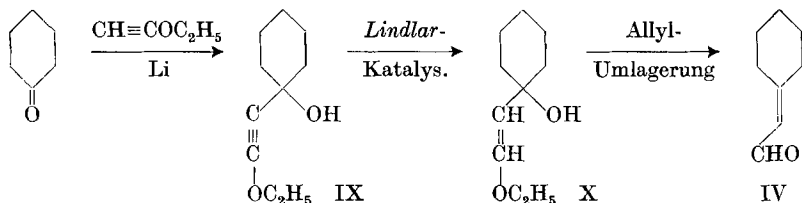


unterwerfen⁴⁾, oder auch das Cyclohexyliden-äthyl-bromid durch die *Kröhnke'sche* Methode in den gewünschten Aldehyd umwandeln⁵⁾. Die Ausbeuten lassen jedoch wiederum zu wünschen übrig, so dass wir es vorzogen, folgende neue Methoden zu entwickeln, die mit guten Ausbeuten verlaufen.

1. Die erste Methode beruht auf der MnO_2 -Oxydation eines α, β -ungesättigten Alkohols⁶⁾ VIII, der auf folgendem Weg erhalten wird:



2. Die zweite Methode bezieht sich auf die Arbeit von *J. F. Arens & D. A. van Dorp*⁷⁾, welche schon für die Herstellung des 2,2,6-Tri-methyl-cyclohexyliden-acetaldehyds verwendet wurde⁸⁾:



³⁾ Ber. deutsch. chem. Ges. **71**, 1333 (1938).

⁴⁾ *J. B. Alderley, G. N. Burkhardt, A. E. Gillam & N. C. Hindley*, J. chem. Soc. **1940**, 10.

⁵⁾ *M. C. Chaco & B. H. Iyer*, Current Sci. (India), **22**, 240 (1953).

⁶⁾ Siehe z. B. *C. D. Robeson, J. D. Cawley, L. Weisler, H. M. Stern, C. C. Eddinger & A. J. Chechak*, J. Amer. chem. Soc. **77**, 4111 (1955).

⁷⁾ Rec. Trav. chim. Pays-Bas, **67**, 973 (1948).

⁸⁾ *O. Isler, M. Montavon, R. Rüegg & P. Zeller*, Helv. **39**, 259 (1956); *E. A. Braude & O. H. Wheeler* J. chem. Soc. **1955**, 320.

Nach der Umsetzung von IV mit Cyclohexylmagnesiumbromid hofften wir, den sekundären Alkohol V isolieren zu können. In Wirklichkeit erleidet der Alkohol sehr leicht eine Allylumlagerung und Wasserabspaltung, sodass man das Dien II direkt erhält. Die IR.- (Fig. 1) und UV.-Spektren (Fig. 2) beweisen die Richtigkeit der Struktur II dieses Produktes. Das relativ wenig komplizierte IR.-Spektrum zeigt die charakteristische trans-Doppelbindungsbande

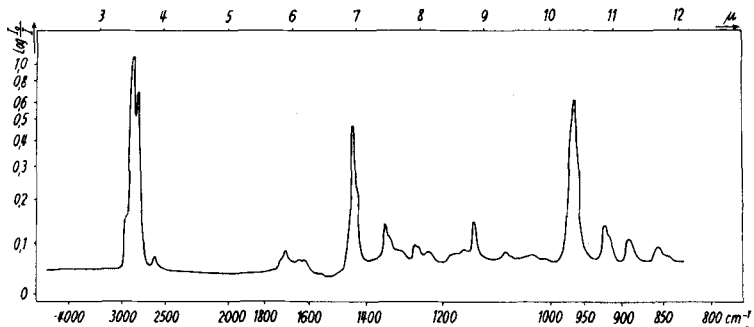


Fig. 1.

IR.-Spektrum von 1-[Cyclohexen-(1')-yl-(1')]-2-cyclohexyl-äthylen (II).

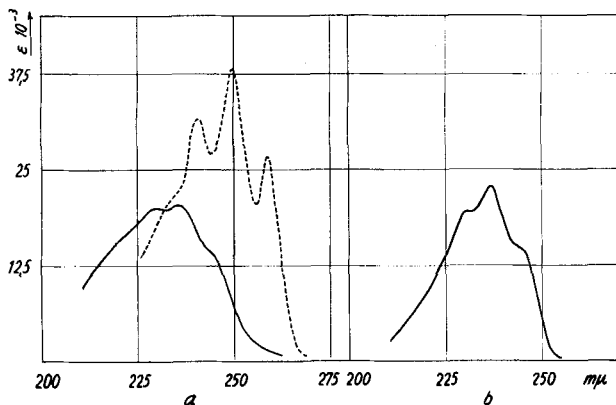


Fig. 2.

— UV.-Spektrum von 1-[Cyclohexen-(1')-yl-(1')]-2-cyclohexyl-äthylen (II) (a, in Äthanol; b, in Hexan).

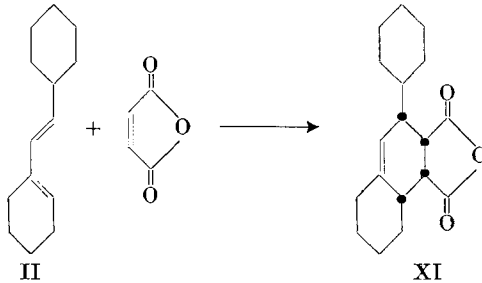
..... UV.-Spektrum von Dicyclohexyliden-äthan (I) in Äthanol.

bei 960 cm^{-1} . Interessant erweist sich auch der Vergleich zwischen den UV.-Spektren von I und II. So kann man feststellen, dass das stärkste Absorptionsmaximum der Verbindung mit den beiden semicyclischen Doppelbindungen (I) gegenüber demjenigen der Substanz II um $15\text{ m}\mu$ nach längeren Wellen verschoben ist, was den in spektroskopischen Arbeiten angenommenen Werten entspricht⁹⁾. Die Ähnlichkeit des

⁹⁾ Siehe z. B. R. B. Woodward, J. Amer. chem. Soc. **64**, 72 (1942).

Spektrums von II mit denjenigen anderer dreifach alkylosubstituierter Diene ist auffallend. Erwähnt seien z. B. die γ -[Cyclohexen-(1)-yl-(1)]-vinylelessigsäure¹⁰) und das 1-(2'-Dimethylaminomethyl-cyclohexyl)-2-[cyclohexen-(1')-yl-(1')]-äthylen²) mit $\lambda_{\max} = 237 \text{ m}\mu$, $\epsilon = 18900$ (in Äther).

Zur weiteren Charakterisierung von II haben wir dieses Dien mit Maleinsäure-anhydrid reagieren lassen. Das erhaltene, gut kristallisierte Additionsprodukt XI stellt eines der 8 theoretisch möglichen Racemate dar. Nimmt man an, dass im vorliegenden Fall die Alder-Regeln gültig sind, d. h. dass die Additionsverbindung eine „endo“-Konfiguration besitzt, so sollten sich alle H-Atome an den vier asymmetrischen Kohlenstoffatomen in cis-Stellung befinden.

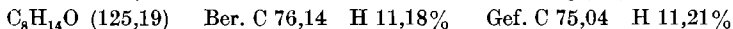


Experimenteller Teil.

Cyclohexyliden-essigsäure (VI) wurde nach der üblichen Methode von Wallach¹¹) aus Cyclohexanon und Bromessigester gewonnen. $\lambda_{\max} = 221 \text{ m}\mu$, $\epsilon = 13940$ (Cyclohexan).

Cyclohexyliden-essigsäure-methylester (VII): Zu einer Lösung von 18 g VI in 50 cm³ Äther wird langsam und unter Kühlung eine aus 30 g Isonitrosomethylharnstoff gewonnene ätherische Lösung von Diazomethan getropft. Nach dreistündigem Stehen bei Raumtemperatur gibt man Natriumsulfat zum Trocknen zu. Der Äther wird abgedampft und der Methylester destilliert; Sdp. 93—95°/17 mm. Ausbeute: 20 g. $\lambda_{\max} = 220 \text{ m}\mu$, $\epsilon = 14480$ (Cyclohexan).

Cyclohexyliden-äthylalkohol (VIII): In einen Dreihalskolben mit Rührer, Tropftrichter und Rückflusskühler gibt man eine Lösung von 20 g Cyclohexyliden-essigsäure-methylester in 100 cm³ abs. Äther. Man kühlt mit Eiswasser und lässt 70 cm³ einer 1,85-proz. ätherischen LiAlH₄-Lösung während 45 Min. zutropfen. Nach 15std. Stehen lassen bei Zimmertemperatur hat man das überschüssige LiAlH₄ und den entstandenen Niederschlag mit feuchtem Äther zersetzt. Hierauf wird die ätherische Lösung vom Lithiumaluminat getrennt, über Natriumsulfat getrocknet und abdestilliert. Der Alkohol VII geht bei 93—95°/12 mm als viskoses Öl über, Ausbeute 11,5 g (70% der Theorie).



¹⁰) A. S. Dreiding & R. J. Pratt, J. Amer. chem. Soc. **75**, 3717 (1953). In ihrer Veröffentlichung erwähnen die Autoren nur das hauptsächlichliche Maximum, $\lambda = 234 \text{ m}\mu$, $\epsilon = 23000$ (Äthanol). Das Spektrum zeigt aber ausserdem die zwei Wendepunkte $\lambda = 229$ und $245 \text{ m}\mu$ (private Mitteilung von Herrn PD. Dr. A. S. Dreiding).

¹¹) Liebigs Ann. Chem. **347**, 329 (1906); **365**, 255 (1909); siehe auch K. Auwers & P. Ellinger, *ibid.* **387**, 200 (1911).

Cyclohexyliden-acetaldehyd (IV): 10 g VIII werden in 100 cm³ Aceton gelöst und mit 100 g frisch bereitetem Mangandioxyd¹²⁾ 45 Min. geschüttelt. Dann wird die Lösung abfiltriert und der MnO₂-Rückstand eine Std. mit Aceton ausgekocht. Die vereinigten Filtrate werden eingedampft und der Rückstand destilliert. Man erhält 8 g Cyclohexyliden-acetaldehyd als farbloses Öl. Sdp. 87°/12 mm. Semicarbazon Smp. 203–204°; N Ber. 23,20%, Gef. 22,66%.

1-Äthoxyäthynyl-cyclohexanol-(1) (IX)¹³⁾: Zu 500 cm³ trockenem flüssigem Ammoniak gibt man 400 mg Ferrinitrat und 4 g Lithiumdraht in kleinen Stücken, wobei man jedesmal wartet, bis die tiefblaue Farbe verschwunden ist. Hierauf werden während 30 Min. 35 g β-Chlorvinyläther¹⁴⁾ aus einem Tropftrichter, und nach 10 Min. 23 g Cyclohexanon, ebenfalls innerhalb 30 Min., zugesetzt. Man rührt 10 Std. bei der Siedetemperatur des flüssigen Ammoniaks und gibt innerhalb 45 Min. 48 g NH₄Cl in kleinen Portionen zu. Zum Schluss wird das Ammoniak verdampft und der Rückstand mit 300 cm³ Äther verrieben und filtriert. Das Filtrat wird mit Natriumsulfat getrocknet, der Äther abgedampft und das zurückbleibende Öl destilliert. Ausbeute 17 g IX (30% der Th.); Sdp. 88–90°/0,15 mm. Das viskose Öl ist farblos, kristallisiert im Kühlschrank, färbt sich aber rasch an der Luft bei Zimmertemperatur.

C₁₀H₁₆O₂ (168,23) Ber. C 71,39 H 9,59% Gef. C 70,69 H 10,15%

Cyclohexyliden-acetaldehyd (IV): 10 g IX werden in 100 cm³ gewöhnlichem Äthanol in Gegenwart von 1,67 g Lindlar-Katalysator und 1,5 cm³ Chinolin hydriert. Nach Aufnahme eines Mol. H₂ wird die Hydrierung unterbrochen, die Lösung vom Katalysator abfiltriert und der Alkohol abdestilliert. Das zurückbleibende Öl wird ohne weitere Reinigung in 100 cm³ Dioxan gelöst, mit 42 cm³ 10-proz. Schwefelsäure vermischt und 2 Std. in einer Stickstoffatmosphäre geschüttelt. Anschliessend verdünnt man die Dioxan-Lösung mit Wasser und extrahiert das ausgefallene Öl mit Petroläther (Sdp. 40–60°). Die Petrolätherlösung wird mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der nach der Destillation im Vakuum zurückbleibende Cyclohexyliden-acetaldehyd erweist sich mit dem nach der anderen Methode gewonnenen Produkt identisch. Ausbeute 3 g (40%).

1-[Cyclohexen-(1')-yl-(1')] -2-cyclohexyl-trans-äthylen (II): Aus 10,5 g Bromcyclohexan und 1,6 g Magnesiumspänen wird nach dem üblichen Verfahren eine Grignard-Lösung hergestellt. Nun wird unter Rühren eine Lösung von 8 g Cyclohexyliden-acetaldehyd in 50 cm³ abs. Äther zutropft. Nach beendeter Reaktion wird das Reaktionsgemisch 15 Min. unter Rückfluss gekocht. Nach 2stündigem Stehen gibt man Eiswasser zu und säuert mit verdünnter Schwefelsäure vorsichtig an, bis das Magnesiumhydroxyd vollständig verschwindet. Die ätherische Schicht wird abgetrennt, wie üblich neutral gewaschen und aufgearbeitet. So werden 10 g eines hochviskosen Öls erhalten, welches im Kugelrohr destilliert wird. Bei 80–90°/0,2 mm geht eine Fraktion über, die bei erneuter Destillation (80°/0,15 mm) reines Dien II liefert. Ausbeute 3 g. Das Dien II ist ein farbloses Öl, das trotz mehreren Versuchen nicht zur Kristallisation gebracht werden konnte und welches sich mit der Zeit polymerisiert.

C₁₄H₂₂ (190,32) Ber. C 88,35 H 11,65% Gef. C 87,86 H 11,88%

Diels-Alder-Kondensation von II mit Maleinsäure-anhydrid: 350 mg Dien II werden mit 90 mg Maleinsäure-anhydrid und 5 cm³ Benzol 3 Std. unter Rückfluss gekocht. Hierauf wird das Benzol im Vakuum abdestilliert. Der ölige Rückstand kristallisiert beim Stehenlassen; Umkristallisation aus Benzol-Petroläther; Smp. 107–108°. Das Produkt lässt sich nicht ohne Zersetzung destillieren. Die Analyse stimmt mit dem 3-Cyclohexyl-4,10-dehydro-decalin-1,2-dicarbonsäure-anhydrid (XI) überein.

C₁₈H₂₄O₃ (288,37) Ber. C 74,96 H 8,39% Gef. C 74,13 H 8,27%

¹²⁾ O. Mancera, G. Rosenkranz & F. Sondheimer, J. chem. Soc. **1953**, 2189; F. Sondheimer, O. Mancera, M. Urquiza & G. Rosenkranz, J. Amer. chem. Soc. **77**, 4145 (1955).

¹³⁾ Siehe auch: H. H. Inhoffen & D. Erdmann, Liebigs Ann. Chem. **598**, 51 (1956); J. H. Sperna Weiland & J. F. Arens, Rec. Trav. chim. Pays-Bas **75**, 1358 (1956).

¹⁴⁾ D. A. van Dorp, J. F. Arens & O. Stephenson, Rec. Trav. chim. Pays-Bas, **70**, 289 (1951).

Zusammenfassung.

Die Synthese von 1-[Cyclohexen-(1')-yl-(1')]-2-cyclohexyl-äthylen aus Hexyliden-acetaldehyd und Bromcyclohexan wird beschrieben. Die Eigenschaften dieses Produktes und seines Isomeren, des Dicyclohexyliden-äthans, werden verglichen.

Zürich, Chemisches Institut der Universität.

103. Isolierung von Muscarin aus *Inocybe Patouillardii* (Bres.)

4. Mitteilung¹⁾ über Muscarin

von C. H. Eugster.

(4. IV. 57.)

Der ziegelrote Risspilz (*Inocybe Patouillardii* (Bres.) s. *lateraria Ricken*) wird in der pilzkundlichen Literatur übereinstimmend als stark giftig beschrieben. Es sind, verursacht durch den Genuss solcher Pilze, eine grössere Zahl von Vergiftungsfällen mit einer Mortalität von ca. 8% beschrieben worden, deren Verlauf auf eine reine Muscarin-intoxikation schliessen lässt³⁾. Mit Hilfe des Froschtestes haben *Wicki* und *Loup* den Muscaringehalt einer Reihe von *Inocybe*-Arten festzustellen versucht⁴⁾ und Extrakte aus dem ziegelroten Risspilz als besonders aktiv befunden. Chemisch nachgewiesen wurde Muscarin darin bisher noch nicht.

Durch die Freundlichkeit von PD. Dr. *E. Schlittler* (Botanischer Garten der Universität Zürich) kamen wir 1956 in den Besitz von 150 g botanisch einwandfrei identifizierter frischer Risspilze. Deren übliche Aufarbeitung⁵⁾ ergab aus der Fraktion der quaternären Basen 1,00 g Reineckate, die grossteils in Aceton löslich waren. Die daraus gewonnenen Chloride erwiesen sich papierchromatographisch als sehr reich an Muscarin. Sie wurden hierauf zur weiteren Reinigung in wässriger Lösung durch eine kurze Säule des Ionenaustauschers Amberlite JRA 400 (OH⁻) perkoliert, wobei Muscarin und Cholin rasch durch die Säule wanderten⁶⁾. Nach Neutralisation des Perkolates mit

¹⁾ 3. Mitteilung, Helv. **39**, 1023 (1956).

²⁾ *A. E. Alder*, Schweiz. Z. für Pilzkunde **26**, 17 (1948); **31**, 33 (1953).

³⁾ *Z. B. W. Mecke*, Arch. exp. Path. Pharm. **175**, 23 (1934).

⁴⁾ *B. Wicki*, Bull. Soc. mycol. Genève **11**, 14 (1928); *Claudine Loup*: Etude toxicologique de 33 *Inocybe*, Thèse 114, doctorat en médecine dentaire, Genève 1938.

⁵⁾ Helv. **39**, 1002 (1956).

⁶⁾ Dieser Reinigungsschritt hat sich besonders bei der Aufarbeitung von Fliegenpilz-konzentraten bewährt. Ionenaustauscher in der H⁺-Form zur Reinigung von Muscarin-Fractionen sind von *F. A. Kuehl*, *N. Lebel* & *J. W. Richter*, J. Amer. chem. Soc. **77**, 6663 (1955), und von *K. Balenovic* & *Z. Stefanac*, Chemistry & Ind. **1956**, 23, vorgeschlagen worden. Nach unseren Erfahrungen wird Muscarin in der sauren Säule dabei teilweise verändert.