

Robinson-Kondensation mit Diketonen

Von

P. Agócs, K. Koczka, I. Weisz und K. Kovács

Aus dem Institut für Organische Chemie der Attila József-Universität Szeged,
Ungarn

(Eingegangen am 28. Oktober 1970)

Robinson Condensation of Diketones

Robinson condensations were performed with 1.4- and 1.5-diketones. As reaction partners of diketones, acetone dicarboxylic acid, and simple primary amines were used. So tropanes and granatanes substituted on the anellation points were obtained. The pH dependence of the condensation in the case of different primary amines was measured regarding the steric bulk of the amine used.

Robinson-Kondensationen mit 1.4- und 1.5-Diketonen — mit Acetondicarbonsäure und primären Aminen niedriger C-Atomzahl als Reaktionspartner — lieferten an den Brückenköpfen substituierte Verbindungen mit Tropan- bzw. Granatanerüst. Es wurde die pH-Abhängigkeit der Kondensationsreaktion ermittelt und im Falle der verschiedenen primären Amine der Kondensationsausbeute — unter Berücksichtigung der Raumerfüllung des angewandten Amins — berechnet.

Die von *Robinson*¹ ausgearbeitete Tropinon-Synthese ist auch zur Herstellung substituierter Tropinone anwendbar; je nach den verwendeten Reaktionspartnern lassen sich so an fast jedem Atom des Gerüsts substituierte Tropinone herstellen².

Obwohl die Zahl der durchgeführten Syntheseveränderungen überaus hoch ist, berichten über Synthesen unter Verwendung von Diketonen (statt des Succindialdehyds) insgesamt nur zwei Mitteilungen. *Wolfes* und *Maeder*³ haben mit sehr schlechter Ausbeute ein Tropinon-Derivat aus dem 1.4-Diketon Acetylaceton (und Acetondicarbonsäure-halbesther) gewonnen, ohne aber die Struktur der erhaltenen Substanz erweisen zu

¹ *R. Robinson*, J. Chem. Soc. **111**, 762 (1917).

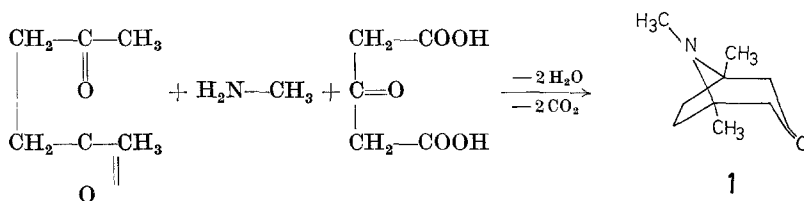
² *R. H. F. Manske* und *H. L. Holmes*, The Alkaloids. Academic Press, New York 1950; *H. G. Boit*, Ergebnisse der Alkaloid-Chemie bis 1960, Akademie-Verlag, Berlin 1961.

³ *O. Wolfes* und *H. Maeder*, D.R.P. 386 690; Frdl. **14**, 1299 (1921).

können. In der zweiten Abhandlung teilen *Blount* und *Robinson*⁴ mit, daß eine mit Acetylaceton versuchte Kondensation nicht gelang, weil aus Acetylaceton und Methylamin 1.2.5-Trimethyl-pyrrol entstand.

Wir haben also die *Robinson*-Kondensation der Diketone untersucht in der Hoffnung, pharmakologisch wertvolle disubstituierte Derivate der Bicycloreihe aus diesen Diketonen zu erhalten.

Zunächst wurde versucht, aus dem einfachsten 1.4-Diketon, dem Acetylaceton, mit Methylamin und Acetondicarbonsäure das 1.5-Dimethyl-tropinon (1.5.8-Trimethyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-on) zu erhalten.



Die geringe Aktivierung der CH₃-Gruppen reicht nicht aus, um die Kondensation herbeizuführen.

Die Anwendung der Kondensationsbedingungen von *Keagle* und *Hartung*⁵ führte nur zu kleinen Mengen 1.2.5-Trimethyl-pyrrol. Unter den Bedingungen, welche *Gál*, *Simonyi* und *Tokár*⁶ verwendeten, erhielten wir zwar **1**, doch betrug die Ausbeute nur wenige Prozent; durch Variation des pH konnten wir sie aber auf 25% erhöhen.

Aus Tab. 1 geht hervor, daß das Maximum der Kondensationsausbeute bei pH 9.0 liegt und Abweichungen davon einen wesentlichen Materialverlust verursachen.

Die Struktur des bisher unbekanntes 1.5-Dimethyl-tropinons (**1**) wird durch Elementaranalyse, den Nachweis eines nicht acylierbaren Stickstoffatoms (*Hydrochlorid*, *Pikrat* und quartäre Salze), Darstellung einer Dipiperonylverbindung (Vorhandensein zweier aktivierter Methylengruppen), Reduktion (katalytisch, unter Aufnahme eines Mols H₂ pro Mol und mit Na in Alkohol) zu zwei isomeren Hydroxyderivaten, die ineinander überführbar sind und deren Oxydation das Ausgangsketon liefert, gesichert.

Im IR-Spektrum waren die für die Carbonyl- und die tertiäre N-Methylgruppe charakteristischen Banden auffindbar.

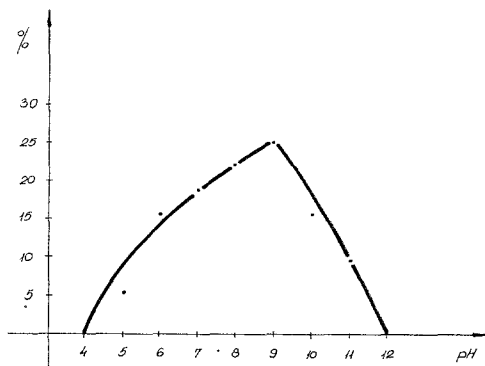
⁴ B. K. *Blount* und R. *Robinson*, J. Chem. Soc. **1933**, 1511.

⁵ L. C. *Keagle* und W. H. *Hartung*, J. Amer. Chem. Soc. **68**, 1608 (1946).

⁶ Gy. *Gál*, J. *Simonyi* und G. *Tokár*, Acta Chim. Hung. **6**, 365 (1955).

Tabelle 1

pH	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Base (g)	0	0	0.18	0.51	0.63	0.73	0.84	0.52	0.33	0
Pikrat (g)	0	0	0.43	1.22	1.50	1.72	1.99	1.24	0.78	0
%	0	0	5.4	15.4	18.9	21.7	25.15	15.7	9.8	0



Verschiedene Autoren haben die Aminkomponente der *Robinson-Kondensation*, das Methylamin, durch andere primäre Amine ersetzt^{5, 7}, um die Reaktivität der angewandten Amine und in Abhängigkeit der pharmakologischen Wirkung vom Substituenten am Stickstoffatom zu studieren.

Wir haben außerdem die Abhängigkeit der Ausbeute von der Raumerfüllung der zur Anwendung gelangenden primären Amine untersucht. Wie zu erwarten, wurde mit zunehmender Zahl der C-Atome die Ausbeute der Reaktion immer geringer; die sterische Hinderung verzweigter Kohlenstoffketten bewirkte eine weitere Verminderung (Tab. 2).

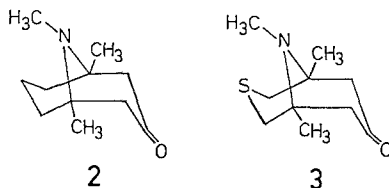
Tabelle 2

R = a) Methyl (als Vergleichsbasis)	100
b) Äthyl.....	90
c) n-Propyl.....	74
d) n-Butyl.....	35
e) i-Butyl	22
f) i-Propyl	5
g) tert.-Butyl	0

⁷ A. Stoll, E. Jucker und A. Lindenmann, *Helv. Chim. Acta* **37**, 495, 649 (1954); Masao Shimizu und Fumihiko Uchimaru, *Chem. and Pharm. Bull. [Tokyo]* **9**, 300, 313 (1961); *Chem. Abstr.* **56**, 10092 h; 10093 b (1962).

Wie ersichtlich, bleibt im Falle der tertiären Butylgruppe die erwünschte Reaktion vollkommen aus.

Außer dem Acetylaceton (Hexan-2.5-dion) haben wir auch andere Diketone bei der *Robinson*-Kondensation benutzt. Im Falle des 2.6-Heptandions und des Diacetyl-sulfids (4-Thia-heptan-2.6-dion) konnte die gewünschte Reaktion durchgeführt werden, allerdings nur mit äußerst niedriger Kondensationsausbeute.



Die gewonnenen Produkte, das 1.5-Dimethyl-granatanon 1.5.9-Trimethyl-9-aza-bicyclo[3.3.1]nonan-3-on (2) und das 1.5.9-Trimethyl-3-thia-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-7-on (3) waren dünnschicht-chromatographisch einheitlich und die Analysenwerte ihrer Derivate stimmten mit den berechneten Werten gut überein. Die freien Basen habe wir hier nicht isoliert.

Experimenteller Teil

Acetondicarbonsäure wurde nach *Adams*⁸ hergestellt und die Reinheit in Anbetracht ihrer Zersetzlichkeit unmittelbar vor dem Gebrauch durch Bestimmung nach *Denigès*⁹ geprüft.

1.5-Dimethyl-tropinon (1)

In einem mit Rührer und Thermometer versehenen 6-l-Kolben werden 3000 ml Wasser, 228 g (2 Mol) Hexan-2.5-dion und 365 g (2.5 Mol) Acetondicarbonsäure mit Eiswasser gekühlt und das pH mit 30proz. KOH auf 7.0 eingestellt. Nun werden dem Reaktionsgemisch 1000 ml 15proz. Natriumcitratlösung, dann 135 g Methylamin-hydrochlorid zugesetzt, das pH mit 30proz. KOH auf pH 9.0 eingestellt und bei Raumtemp. 72 Stdn. unter Rühren stengelassen. Dann wurde unter Kühlung mit K_2CO_3 gesättigt und mit Äther oder Benzol extrahiert. Die organische Phase wurde über geglühtem K_2CO_3 getrocknet, filtriert, eingedampft und der Rückstand im Vak. destilliert. Sdp.₂₀ von 1: zwischen 125 und 145° C; blaßgelbes Öl, das kristallin erstarrt. Ausb. 70—80 g, Schmp. des zur Analyse resublimierten Produktes: 46° C.

$C_{10}H_{17}NO$. Ber. C 71.81, H 10.25, N 8.38.
Gef. C 71.63, H 10.06, N 8.40.

⁸ *R. Adams, H. M. Chiles und C. F. Rassweiler, Organic Syntheses, Coll. Vol. I, 10; Wiley & Sons, New York 1946.*

⁹ *M. G. Denigès, C. r. hebdomad. Sé. Acad. Sci. 128, 680 (1899).*

1.5-Dimethyl-tropinon-dipiperonyliden-Verbindung

0.5 g 1.5-Dimethyl-tropinon und 1 g Piperonal werden in 25 ml Äthanol mit einer Lösung aus 0.8 g KOH in 5 ml Wasser 2 Stdn. unter Rückfluß gehalten. Die ausgeschiedene gelblichbraune Substanz wird mit kaltem Äthanol gewaschen. Ausb. annähernd quantitativ, Schmp. 300—330° C (Zers.).

$C_{26}H_{25}NO_5$. Ber. C 72.37, H 5.84, N 3.25.
Gef. C 72.56, H 5.65, N 3.32.

1.5-Dimethyltropinon-oxim

0.5 g 1.5-Dimethyltropinon und 2 g KOH werden in 5 ml Wasser mit einer Lösung aus 0.5 g $NH_2OH \cdot HCl$ in 10 ml Wasser 24 Stdn. stehengelassen, dann 3—4 g Kohlensäureschnee unter Schütteln hinzugegeben und mit $CHCl_3$ extrahiert. Das so isolierte Oxim schmilzt (aus Aceton) bei 206°, Ausb. 0.45 g.

$C_{10}H_{18}N_2O$. Ber. C 65.90, H 9.95, N 15.37.
Gef. C 65.75, H 9.80, N 15.12.

pH-Abhängigkeit der Kondensation

22.8 g (0.2 Mol) Hexan-2.5-dion, 36.5 g (0.3 Mol) Acetondicarbonsäure und 13.5 g (0.2 Mol) $CH_3NH_2 \cdot HCl$ in 300 ml Wasser werden mit 30proz. KOH neutralisiert, die erhaltene Lösung in 10 gleiche Teile geteilt und die einzelnen Portionen mit der von *Britton* und *Robinson* empfohlenen Pufferlösung auf pH 3—12 eingestellt; nach 72stdg. Stehen bei Raumtemp. wurde mit HCl angesäuert und 3mal mit je 50 ml Äther extrahiert, die sauren Lösungen mit K_2CO_3 gesättigt und wieder mit Äther extrahiert. Die äther. Lösungen der Basen wurden über Na_2SO_4 getrocknet, eingedampft und aus den öligen Rückständen das Pikrat bereitet (Tab. 1).

Mit verschiedenen primären Aminen durchgeführte Kondensationen

Die Kondensationen wurden in jeder Hinsicht analog durchgeführt wie die Herstellung des 1.5-Dimethyl-tropinons (1). Die betreffenden Amine gelangten in der dem Methylamin entsprechenden Menge zur Anwendung. Bei der Aufarbeitung wurden die nicht umgewandelten Amine im Vak. vertrieben (Tab. 2).

Das 2.6-Heptandion wurde nach *Ried* und *Kunstmann* hergestellt¹⁰, Schmp. 34° C.

4-Thiaheptan-2.6-dion, hergestellt nach *Matthaiopoulos* und *Zaganiaris*¹¹; Sdp.₁₀ 130—135° C.

1.5-Dimethyl-ψ-pelletierin (2)

64 g (0.5 Mol) 2.6-Heptandion und 100 g (0.66 Mol) Acetondicarbonsäure werden in 1000 ml Wasser unter Kühlung mit Eiswasser mit 30proz. KOH

¹⁰ *W. Ried* und *W. Kunstmann*, Chem. Ber. **100**, 605 (1967).

¹¹ *G. Th. Matthaiopoulos* und *J. N. Zaganiaris*, J. prakt. Chem. [2] **123**, 333 (1929).

Tabelle 3. Neue Tropinon- und Pseudopelletierinhomologe*

Name	Summenformel	Schmp., °C
1.5-Dimethyl-tropinon	C ₁₀ H ₁₇ NO	46
1.5-Dimethyl-tropinon-hydrochlorid	C ₁₀ H ₁₈ ClNO	225
1.5-Dimethyl-tropinon-pikrat	C ₁₆ H ₂₀ N ₄ O ₈	220
1.5-Dimethyl-tropinon-methojodid	C ₁₁ H ₂₀ JNO	271
1.5-Dimethyl-tropinon-methobromid	C ₁₁ H ₂₀ BrNO	238—240
1.5-Dimethyl-tropinon-ethojodid	C ₁₂ H ₂₂ JNO	267
1.5-Dimethyl-tropinon-butojodid	C ₁₄ H ₂₆ JNO	205
1.5-Dimethyl-tropinon-oxim	C ₁₀ H ₁₈ N ₂ O	206
1.5-Dimethyl-tropinon-dipiperonylidin-Derivat	C ₃₆ H ₂₅ NO ₅	300—330 (Zers.)
1.5-Dimethyl-ψ-pelletierinpikrat	C ₁₇ H ₂₂ N ₄ O ₈	248—265 (Zers.)
1.5-Dimethyl-φ-pelletierinjodid	C ₁₂ H ₂₂ JNO	214
1.5.9-Trimethyl-3-thia-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-7-on-pikrat	C ₁₆ H ₂₀ N ₄ O ₈ S	196—197
1.5.9.9-Tetramethyl-3-thia-9-azonia-bicyclo[3.3.1]nonan-7-on-jodid	C ₁₁ H ₂₀ JNOS	213—215 (Zers.)
8-Äthyl-1.5-dimethyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]octan-3-on-pikrat	C ₁₇ H ₂₂ N ₄ O ₈	168—172
8-Äthyl-1.5.8-trimethyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]octan-3-on-jodid	C ₁₂ H ₂₂ JNO	226
8-Äthyl-1.5-dimethyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]octan-3-on-hydrochlorid	C ₁₁ H ₂₀ ClNO	210
8- <i>m</i> -Propyl-1.5-dimethyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]octan-3-on-pikrat	C ₁₈ H ₂₄ N ₄ O ₈	182
8- <i>m</i> -Propyl-1.5.8-trimethyl-8-azonia-bicyclo[3.2.1]octan-3-on-jodid	C ₁₃ H ₂₄ JNO	225
8- <i>n</i> -Propyl-1.5-dimethyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]octan-3-on-hydrochlorid	C ₁₂ H ₂₂ ClNO	208—210
8- <i>n</i> -Butyl-1.5-dimethyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]octan-3-on-pikrat	C ₁₉ H ₂₆ N ₄ O ₈	159
8- <i>n</i> -Butyl-1.5.8-trimethyl-8-azonia-bicyclo[3.2.1]octan-3-on-jodid	C ₁₄ H ₂₆ JNO	212
8- <i>n</i> -Butyl-1.5-dimethyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]octan-3-on-hydrochlorid	C ₁₃ H ₂₄ ClNO	190
8- <i>iso</i> -Butyl-1.5-dimethyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]octan-3-on-pikrat	C ₁₉ H ₂₆ N ₄ O ₈	146—147
8- <i>iso</i> -Butyl-1.5.8-trimethyl-8-azonia-bicyclo[3.2.1]octan-3-on-jodid	C ₁₄ H ₂₆ JNO	204—208
8- <i>iso</i> -Propyl-1.5-dimethyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]octan-3-on-pikrat	C ₁₈ H ₂₄ N ₄ O ₈	154—158

* Alle in der Tab. 3 aufgeführten Verbindungen gaben bei der Analyse (CH, N; wenn vorhanden, auch Halogen) Werte, welche mit den für die angegebene Summenformel berechneten innerhalb der Fehlergrenzen übereinstimmen.

neutralisiert. Nach Zugabe von 500 ml 15proz. Natriumcitratlösung und 45 g (0.66 Mol) $\text{CH}_3\text{NH}_2 \cdot \text{HCl}$ wird das pH mit 30proz. KOH auf 9.0 eingestellt, 96 Stdn. bei Raumtemp. stengelassen und der pH-Wert nötigenfalls zeitweilig korrigiert. Das Reaktionsgemisch wird mit K_2CO_3 gesättigt, mehrmals mit Äther extrahiert, die vereinigten äther. Fraktionen über Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft. Sdp.₂₀ 173—178° C, blaßgelbes Öl, Ausb. 3—4 g.

Pikrat und Methojodid wurden analysiert (Tab. 3).

1.5-Dimethyl-3-thia-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-7-on (3)

50 g (0.33 Mol) Acetondicarbonsäure werden in 500 ml Wasser mit 30proz. KOH neutralisiert und mit 500 ml 6proz. Natriumcitratlösung sowie 22.5 g (0.33 Mol) $\text{CH}_3\text{NH}_2 \cdot \text{HCl}$ und einer Lösung aus 29.2 g (0.2 Mol) 4-thiaheptan-2.6-dion in 200 ml Äthanol 72 Stdn. bei Raumtemp. stengelassen. Dann wird das Gemisch mit K_2CO_3 gesättigt, mit Äther extrahiert, mit Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft. Der zähe schwarze Rückstand wird in Benzol gelöst, mit verd. HCl extrahiert, die saure Lösung mit Tierkohle behandelt und mit K_2CO_3 gesättigt. Durch Extrahieren mit CHCl_3 und Verdampfen des getrockn. Solvens wurden 0.5—1.0 g öliges Rückstand (3) erhalten.

Pikrat und Methojodid wurden analysiert (Tab. 3).