

Zur Reaktion von 1,4-Pentadien-3-onen mit Phenylacetonitrilen

Reaktionen von 1,4-Pentadien-3-onen, 8. Mitt.¹

Von

Ulrich Ebner und Hans-Hartwig Otto

Aus dem Institut für Pharmazeutische Chemie und Lebensmittelchemie
der Universität Marburg/Lahn, Bundesrepublik Deutschland

(Eingegangen am 4. Dezember 1974)

Reactions of 1,4-Pentadien-3-ones with Phenylacetonitriles

Diarylpentadienones (**1**) react with phenylacetonitriles (**2**) to give 4-oxo-1.2.6-triaryl-cyclohexane-1-nitrils (**4**). Isomer compounds (**6**) may be obtained by *Michael* addition of **2** to esters of cinnamic acids and cyclisation to **5**, followed by hydrolysis and decarboxylation. The steric behaviour of **4** and **6** is established by ¹H- and ¹³C-NMR-spectroscopy and by the different mode of reaction and products in the condensation of **4** and **6** with aromatic aldehydes to give **8** or **9**.

Vor einiger Zeit wurde über die Reaktion von 1,5-Diaryl-1,4-pentadien-3-onen (**1**) mit Malonestern in Gegenwart verschiedener Basen berichtet². Dabei konnte gezeigt werden, daß aus dem zunächst gebildeten offenkettigen Additionsprodukt bei weiterer Basenbehandlung in einer thermodynamisch kontrollierten Reaktion 2,6-diäquatorial substituierte Cyclohexan-1,1-dicarbonsäureester gebildet werden. In Fortsetzung davon soll hier über Untersuchungen zur Reaktion von **1** mit Phenylacetonitrilen (**2**) berichtet werden. Die Umsetzung von Dibenzalaceton (**1 a**, R₁ = R₂ = H) mit Phenylacetonitril (**2 a**, R₃ = H) in Gegenwart von Natriummethylat wurde erstmals von *Helmkamp, Tanghe* und *Plati*³ untersucht. Sie konnten bei Raumtemperatur drei isomere Produkte isolieren, von denen sie für zwei auf Grund ihrer Oxidierbarkeit durch KMnO₄ in Aceton eine offenkettige Struktur **3** annehmen. Für das dritte Isomere, welches sie bei Siedetemperatur als einziges Produkt erhielten, nehmen sie die Struktur des Cyclohexanderivates **4 a** an. Eine genauere Charakterisierung der drei Produkte, bes. bezüglich der sterischen Verhältnisse, konnten sie jedoch noch nicht geben. Das veranlaßte uns, ihre Versuche nachzuarbeiten,

Tabelle 1. 4-Oxo-1,2,6-triaryl-cyclohexan-1-nitrile **4** (dargestellt nach Methode I) und **6** (dargestellt nach Methode II)

Nr.	R ₁	R ₂	R ₃	Schmp., °C*	Ausb., %	Formel	C		H		N		Cl	
							ber.	gef.	ber.	gef.	ber.	gef.	ber.	gef.
4 a	H	H	H	191—192 A	85	C ₂₅ H ₂₁ NO	vgl. ³							
4 b	CH ₃	CH ₃	NO ₂	220—222 A	88	C ₂₇ H ₂₄ N ₂ O ₃	76,38	5,70	5,83	6,33	6,33			
4 c	H	H	Cl	180—181 A	83	C ₂₅ H ₂₀ ClNO	77,81	5,22	5,22	3,62	3,62			9,20
4 d	CH ₃	CH ₃	Cl	213—214 A	85	C ₂₇ H ₂₄ ClNO	77,67	5,06	5,06	3,61	3,61			9,55
4 e	H	CH ₃ O	Cl	186—188 A	86	C ₂₆ H ₂₂ ClNO ₂	77,61	5,84	5,84	3,38	3,38			8,56
4 f	H	CH ₃ O	NO ₂	208—209 A, E	80	C ₂₆ H ₂₂ N ₂ O ₄	74,61	6,02	6,02	3,18	3,18			7,90
4 g	CH ₃ O	CH ₃ O	NO ₂	187—189 A, E	78	C ₂₇ H ₂₄ N ₂ O ₅	73,23	5,16	5,16	6,57	6,57			8,03
4 h	H	H	NO ₂	212—213 A, E	85	C ₂₅ H ₂₀ N ₂ O ₃	72,77	5,21	5,21	6,30	6,30			
6 a	H	H	H	212—213 A	45**	C ₂₅ H ₂₁ NO	71,04	5,30	5,30	6,14	6,14			
6 b	H	H	Cl	219—220 A	53**	C ₂₅ H ₂₀ ClNO	70,43	5,08	5,08	5,82	5,82			
6 c	CH ₃	CH ₃	H	184—185 E	35**	C ₂₇ H ₂₅ NO	75,74	5,15	5,15	7,06	7,06			
6 d	CH ₃	CH ₃	Cl	200—201 E	39**	C ₂₇ H ₂₄ ClNO	75,11	6,02	6,02	6,81	6,81			
							85,43	6,19	6,19	3,62	3,62			
							85,15	5,22	5,22	3,62	3,62			9,20
							77,81	5,37	5,37	3,57	3,57			9,48
							77,51	6,64	6,64	3,69	3,69			
							85,45	6,70	6,70	3,68	3,68			
							86,06	5,84	5,84	3,38	3,38			8,56
							78,34	6,12	6,12	3,37	3,37			8,48
							78,65							

* Umkristallisiert aus: A = Äthanol, E = Eisessig.

** Bezogen auf Zimtsäureester.

C_8 -Symmetrie der Moleküle identische ABX - oder A_2X -Spektren für beide Hälften des Moleküls erwarten. Wie aus Tab. 2 ersichtlich, ist das jedoch nicht der Fall. Man erhält vielmehr eine Vielzahl von nicht ohne weiteres zuzuordnenden Resonanzsignalen, was auf eine Nicht-äquivalenz der betreffenden Protonensysteme hinweist. Wie die NMR-Spektren der Verbindungen **4 b**, **4 d** und **4 g** weiter deutlich erkennen lassen (Tab. 2), sind auch die Aromaten in 2- und 6-Stellung nicht äquivalent, denn man findet in allen drei Fällen für die para-ständigen Substituenten R_1 und R_2 getrennte Signale; bei äquivalenter Anord-

Tabelle 2. 1H -NMR-Spektren der 4-Oxo-1,2,6-triaryl-cyclohexan-1-nitrile **4** und **6**. Alle Werte in δ ppm gegen TMS, Lösungsmittel $CDCl_3$, 37 °C

Nr.	$H_{2,3,5,6}^*$	$H_{aromat.}$	R_1	R_2	R_3
4 a	2,6 — 4,2 M	6,5 — 7,5 M	—	—	—
4 b	2,8 — 4,1 M	6,5 — 8,0 M	2,2 S	2,3 S	—
4 c	2,8 — 4,2 M	6,5 — 7,5 M	—	—	—
4 d	2,7 — 4,1 M	6,4 — 7,4 M	2,2 S	2,3 S	—
4 e	2,7 — 4,2 M	6,5 — 7,6 M	3,7 S	—	—
4 f	2,8 — 4,2 M	6,5 — 8,1 M	3,7 S	—	—
4 g	2,7 — 4,2 M	6,5 — 8,1 M	3,75 S	3,65 S	—
4 h	2,8 — 4,5 M	6,6 — 8,1 M	—	—	—**
6 a	2,6 — 4,0 M	7,1 S	—	—	—
6 b	2,7 — 4,0 M	7,2 S	—	—	—
6 c	2,6 — 3,9 M	6,8 — 7,2 M	2,2 S	2,2 S	—
6 d	2,6 — 3,9 M	7,1 M	2,2 S	2,2 S	—

* S = Singulett, M = Multiplett.

** Lösungsmittel $DMSO-d_6$.

nung sollte man dagegen nur ein Signal mit doppelter Intensität erwarten, wie es auch in anderen Fällen² gefunden wurde. Diese Ergebnisse machen zusammen mit der Tatsache, daß bei allen Umsetzungen nur *eine* einheitliche Substanz erhalten wird, das Vorliegen der Form **C/D** sehr wahrscheinlich.

Die Addition von Benzylcyanid an Zimtsäureester wurde von *Erlenmeyer* erstmals beschrieben⁴. *Avery*⁵ gelang es, mit dieser Umsetzung den β -Keto-ester **5** herzustellen, und *Helmkamp* und Mitarb.³ erhielten durch Verseifung und Decarboxylierung von **5 a** ein zu **4 a** isomeres Keton **6 a**. Wir haben auch auf diesem Wege („Methode II“) eine Reihe von analogen Verbindungen **6 b—d** erhalten können (Tab. 1). Da sie mit den Verbindungen **4** nicht identisch sind, muß ihnen entweder Struktur **A** oder **B** zugeordnet werden. Wie die NMR-Spektren zeigen (vgl. Tab. 2), ergeben sie in allen Fällen wesentlich einfachere

Spektren als **4**. Man erkennt für die sechs Protonen des Ringes *ABX*- bzw. *A₂X*-Systeme, was zusammen mit der Beobachtung, daß in **6 c** und **6 d** für die *para*-ständigen Substituenten R_1 und R_2 nur *ein* Signal gefunden wird, die 2,6-diäquatoriale Stellung der Aromaten bestätigt*. Allerdings läßt sich aus den ¹H-NMR-Spektren kaum ein Hinweis

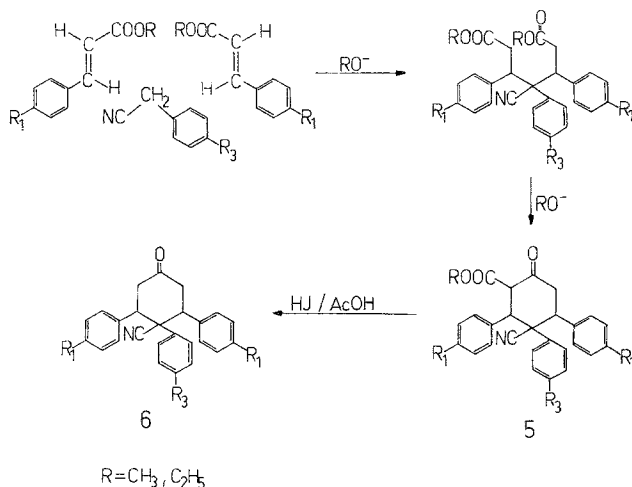


Tabelle 3. Berechnete* Dipolmomente in verschiedenen Konformationen von **6 a**

Abflachung in Grad gegenüber Sesselform	Struktur A, äquat. CN	Struktur B, axial. CN
0	3,25	3,25
5	3,05	3,45
10	2,80	3,65
15	2,60	3,90
20	2,35	4,15

* Die Berechnung erfolgte mit folgenden Bindungsmomenten: C-Phenyl 0,37; —CN 3,96; —C=O 2,86.

auf die Konfiguration am C-1 erhalten. Gleiches gilt für die IR-Spektren, auf deren Diskussion hier verzichtet werden kann.

Wir haben daher versucht, eine Unterscheidung zwischen den Konfigurationen **A** und **B** mit Hilfe der Dipolmomente zu treffen. Wie

* Die ebenfalls äquivalente 2,6-diaxiale Konformation kann wegen der sehr ungünstigen Wechselwirkung der beiden Aromaten hier unberücksichtigt bleiben.

Tab. 3 zeigt, stimmt für **6 a** der nach *Guggenheim*⁶ und *Smith*⁷ in Benzol ermittelte Wert von 3,7 D einigermaßen mit dem für eine axiale Stellung der Nitrilgruppe (Form **B**) berechneten Wert überein, wenn man für den Cyclohexanring eine Abflachung von etwa 10° annimmt.

Das macht zwar zusammen mit dem in den NMR-Spektren beobachteten Übergang von *ABX* nach *A₂X* das Vorliegen einer abgeflachten Form **B** wahrscheinlich, besonders, da die Berechnungen für die äquatoriale Nitrilgruppe (**A**) auch bei verschieden starker Abflachung stets wesentlich kleinere Werte ergeben (Tab. 3); da jedoch die Konformation und damit die Abflachung bisher nicht sicher bestimmt werden kann, ist diese Aussage nicht unbedingt schlüssig.

Tabelle 4. ¹³C-NMR-Werte der isomeren 4-Oxo-1-(*p*-chlorphenyl)-2,6-di-(*p*-methylphenyl)-cyclohexan-1-nitrile **4 d** und **6 d**, Werte in δ ppm gegen TMS

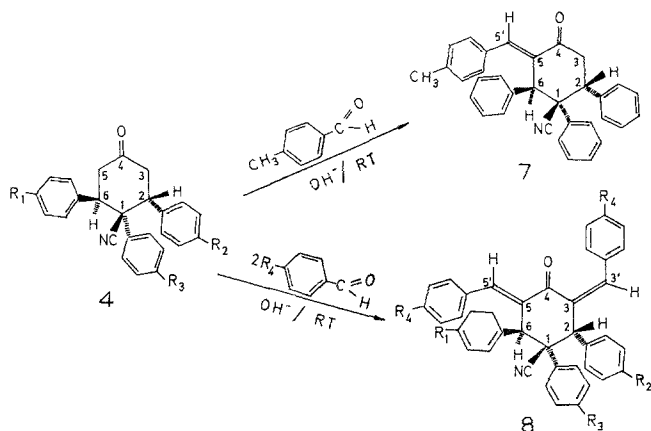
Nr.	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	CN	CH ₃
4 d	52,23	53,13	47,74	207,47	44,50	42,24	122,23	20,92
6 d	56,42	52,14	45,85	206,80	45,85	52,14	119,63	20,93

Eine Bestätigung der für **4** und **6** vorgeschlagenen Strukturen **C/D** bzw. **B** ergibt sich auch aus den ¹³C-NMR-Spektren. So zeigt das breitbandenkoppelte Spektrum von **6 d** (Tab. 4) sowohl für C-2 und C-6 als auch für C-3 und C-5 jeweils nur ein Signal, u. zw. bei δ = 52,14 ppm bzw. bei δ = 45,85 ppm. Die Zuordnung ist durch „off resonance“-Entkopplung eindeutig. Für das quartäre C-1 findet man δ = 56,62 ppm, für das Carbonyl-C-4 δ = 206,80 ppm und für das Nitril-C δ = 119,63 ppm. Die beiden Methyl-C in *p*-Stellung der Aromaten ergeben ein Signal bei δ = 20,93 ppm.

Erwartungsgemäß findet man in den Spektren von **4**, z. B. **4 d** (Tab. 4), sowohl für die C-Atome 2 und 6 als auch für 3 und 5 jeweils getrennte Signale. Während C-2 mit äquatorialem Aromaten nur wenig gegenüber **6 d** verschoben erscheint (δ = 53,13 ppm), ist das Signal von C-6 mit axialem Aromaten bei δ = 42,24 ppm etwa um 10 ppm zu kleineren Werten verschoben. Die gleiche Verschiebung, jedoch weniger stark, beobachtet man auch für C-5 (δ = 44,50 ppm) und C-3 (δ = 47,74 ppm). Auch das quartäre C-1 ist deutlich zu niedrigeren Werten verschoben (δ = 52,23 ppm). Und schließlich zeigt auch das Nitril-C eine signifikante Verschiebung von etwa 3 ppm zu höheren Werten. Die Verschiebung des C-1-Signals von δ = 52,23 ppm in **4 d** nach δ = 56,62 ppm in **6 d** kann als weiterer Hinweis auf Form **B** — axiales CN — für **6** angesehen werden, wenn man in Analogie zur

Verschiebung der C-6-Signale auch hier beim Vorliegen eines axialen Aromaten eine stärkere Verschiebung zu kleineren Werten erwartet. Dagegen scheint der Einfluß auf die p-ständigen Methylgruppen nicht mehr vorhanden zu sein, denn wie in **6 d**, so erscheint auch in **4 d** für beide Methylgruppen nur *ein* Signal, u. zw. ziemlich genau beim gleichen Verschiebungswert, $\delta = 20,92$ ppm.

Interessante Unterschiede zwischen **4** und **6** beobachtet man bei der Kondensation mit aromatischen Aldehyden. Bei der Reaktion von **4 a** mit äquimolaren Mengen p-Tolylaldehyd in Gegenwart von Natronlauge erhielten wir bei Raumtemperatur nach einer Woche 45% Ausbeute einer farblosen Substanz, deren Analyse ein 1:1-Kondensationsprodukt anzeigt. Aus der Tatsache, daß im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum keine signifikante Allylkopplung auftritt, muß man schließen, daß die Kondensation am C-5 erfolgt ist. Nur in diesem Falle liegen nämlich das olefinische Proton und das Allylproton — am C-6 — praktisch in einer Ebene, was zu einer nicht mehr beobachtbaren Allylkopplung führt (**7**).



Bei Einsatz von 2 Äquivalenten Aldehyd („Methode III“) erhält man sowohl aus Benzaldehyd als auch aus p-Tolylaldehyd in guten Ausbeuten die doppelten Kondensationsprodukte **8** (Tab. 5). Deren $^1\text{H-NMR}$ -Spektren (z. B. **8 b**) zeigen erwartungsgemäß für das Proton am C-6 ($\delta = 4,59$ ppm) und das olefinische Proton am C-5' ($\delta = 8,30$ ppm) keine Allylkopplung, während für das Proton am C-2 ($\delta = 5,07$ ppm) und das olefinische Proton am C-3' ($\delta = 8,06$ ppm) eine relativ große Kopplungskonstante von etwa 2,4 Hz gefunden wird, was eindeutig die axiale Stellung des Protons am C-2 bestätigt. Aus der Beobachtung, daß im Spektrum von **8 b** die beiden p-ständigen Methylgruppen getrennte Signale, u. zw. bei $\delta = 2,15$ ppm bzw. $\delta = 2,23$ ppm, geben

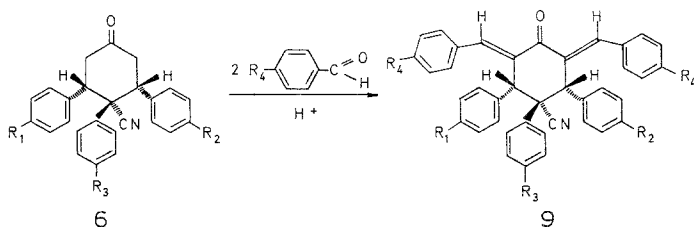
Tabelle 5. 3,5-Diarylidene-4-oxo-1,2,6-triaryl-cyclohexan-1-nitrile **8** (und **7**), dargestellt nach Methode III, **9**, dargestellt nach Methode IV

Nr.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Schmp., °C*	Ausb., %	Formel	C		H		N		Cl	
								ber.	gef.	ber.	gef.	ber.	gef.	ber.	gef.
7	H	H	H	CH ₃	224—226	45	C ₃₃ H ₂₇ NO	87,34	5,99	3,08					
8 a	H	H	H	H	195—196	76	C ₃₉ H ₂₉ NO	87,05	6,03	3,04					
8 b	H	H	H	CH ₃	191—192	52	C ₄₀ H ₃₁ NO	88,77	5,53	2,65					
9 a	H	H	H	H	242—244	78	C ₃₉ H ₂₉ NO	88,39	5,39	2,82					
9 b	H	H	H	CH ₃	235—237	82	C ₄₀ H ₃₁ NO	88,62	5,98	2,52					
9 c	CH ₃	CH ₃	H	H	223—224	85	C ₄₁ H ₃₃ NO	88,27	6,01	2,58					
9 d	CH ₃	CH ₃	Cl	H	190—191	84	C ₄₁ H ₃₂ ClNO	88,62	5,98	2,52					
								88,10	5,70	2,45					
								83,44	5,46	2,37					6,00
								83,79	5,58	2,29					6,37

* Umkristallisiert aus Äthanol.

und aus Reaktivitätsunterschieden der beiden Doppelbindungen⁸ schließen wir, daß die Doppelbindung C-5—C-5' *E*- und die zwischen C-3 und C-3' *Z*-Konfiguration besitzt.

Die Darstellung von **7** und **8** gelingt sowohl in Gegenwart von Basen als auch in Gegenwart von katalytischen Mengen Säure. Allerdings sind die Ausbeuten der basisch katalysierten Reaktion wesentlich besser. Im Gegensatz dazu verlaufen die Umsetzungen von **6** mit aromatischen Aldehyden nur in Gegenwart von Säuren („Methode IV“) erfolgreich. Im Alkalischen überwiegen Nebenreaktionen³. Die nach dem Umkristallisieren erhaltenen Kondensationsprodukte **9**



(Tab. 5) zeigen in den ¹H-NMR-Spektren nur ein Allylsystem mit doppelter Intensität — z. B. **9 a** C-2,6 $\delta = 5,18$ ppm, C-3,5 $\delta = 7,96$ ppm, $J = 2,4$ Hz —, was die äquivalente diaxiale Stellung der Protonen am C-2 und C-6 bestätigt. Da weiter in **9 b** und **9 c** die Signale der p-ständigen Substituenten zusammenfallen, dürften an der angegebenen Struktur keine Zweifel mehr bestehen.

Wir danken Herrn Dr. *B. Novotny*, Varian, Darmstadt, und Herrn Dr. *R. Matusch*, Marburg, für die Aufnahme der ¹³C-NMR-Spektren, der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie für die Bereitstellung von Sachbeihilfen.

Experimenteller Teil

Die Schmelzpunkte sind mit einem Linström-Block bestimmt und nicht korrigiert. Die Aufnahme der NMR-Spektren erfolgte mit den Geräten Varian T 60, Varian A 60D und Varian CFT 20 mit *TMS* als innerem Standard. Dipolmomente wurden mit dem Dipolmeter DM 01 der WTW bestimmt. CHNCl-Analysen wurden von der mikroanalytischen Abteilung des Instituts (Dr. *Hilp*) und vom Mikroanalytischen Labor Dr. *Pascher*, Bonn, ausgeführt.

Methode I

0,01 Mol **1** und 0,011 Mol **2** werden in 50 ml Methanol mit 1 ml 10proz. NaOH- oder 1 ml 10proz. NaOCH₃-Lösung etwa 6 Stdn. bei *RT* (= Raum-

temp.) gerührt. Der gebildete Niederschlag wird abgesaugt, mit etwas Äther gewaschen und nach dem Trocknen umkristallisiert.

Methode II

7,0 g NaOCH₃, 7,5 g **2** und 21 g Zimtsäuremethylester werden in 75 ml wasserfr. Toluol 3 Stdn. am Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten wird mit Eisessig neutralisiert, Ligroin im Überschuß hinzugefügt und filtriert. Der Niederschlag wird mit Alkohol und Wasser gewaschen und aus Alkohol umkristallisiert (**5**).

10 g dieses Esters werden in 75 ml Eisessig mit 75 ml frisch destill. 57proz. HJ etwa 1,5 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird der Niederschlag abfiltriert und umkristallisiert.

Methode III

0,1 Mol **4** und 0,3 Mol aromatischer Aldehyd (zur Darstellung von **7** nur 0,1 Mol) werden in 500 ml Methanol mit 5 ml 10proz. NaOH versetzt und bei RT 1—2 Wochen unter gelegentlichem Schütteln stehengelassen. Der Niederschlag wird abfiltriert und umkristallisiert.

Methode IV

0,01 Mol **6** und 0,02 Mol aromatischer Aldehyd werden in absol. Äthanol gelöst. In die Lösung leitet man, ggf. unter Kühlung, etwa 30 Min. trockenes HCl. Ein zunächst gebildeter Niederschlag wird durch weitere Äthanolzugabe wieder gelöst. Die Lösung wird dann filtriert und im Vak. vorsichtig eingeeengt. Der Rückstand wird umkristallisiert.

Literatur

- ¹ 7. Mitt.: Arch. Pharmaz., im Druck (Ph 508).
- ² H.-H. Otto, Mh. Chem. **104**, 526 (1973).
- ³ R. W. Helmkamp, L. J. Tanghe und J. T. Plati, J. Amer. Chem. Soc. **62**, 3215 (1940).
- ⁴ E. Erlenmeyer, Ber. dtsh. chem. Ges. **23**, 2006 (1900).
- ⁵ S. Avery, J. Amer. Chem. Soc. **50**, 2512 (1928).
- ⁶ E. A. Guggenheim, Trans. Faraday Soc. **45**, 714 (1949).
- ⁷ J. W. Smith, ibid. **46**, 394 (1950).
- ⁸ H.-H. Otto und U. Ebner, unveröffentlichte Versuche.

Korrespondenz und Sonderdrucke:
Prof. Dr. H.-H. Otto
Institut für Pharmazeutische Chemie
und Lebensmittelchemie
Universität Marburg/Lahn
D-3550 Marburg/Lahn
Bundesrepublik Deutschland