

## KARL-HEINZ SEGEL

## Heterocyclisch substit. 1-Methyl-cyclohexen-(1)-one-(3)

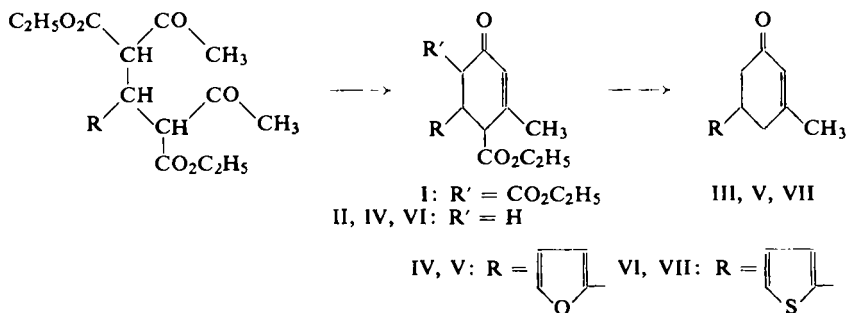
Aus dem Institut für Medizin und Biologie der Deutschen Akademie der Wissenschaften zu Berlin, Arbeitsbereich Angewandte Isotopenforschung, Berlin-Buch

(Eingegangen am 23. Juni 1960)

Meinem verehrten Lehrer, Herrn Prof. Dr. W. Treibs, zum 70. Geburtstag gewidmet

Die Darstellung von 5-[Furyl-(2)]- und 5-[Thienyl-(2)]-1-methyl-cyclohexen-(1)-on-(3) mit Hilfe der Knoevenagel-Reaktion wird beschrieben.

E. KNOEVENAGEL<sup>1)</sup> kondensierte ein Mol. Aldehyd mit zwei Moll. Acetessigester (aktive Methylengruppe) in Gegenwart einer organischen Base. Das entstandene Produkt unterliegt einer inneren Aldolkondensation und wird stufenweise verseift und decarboxyliert, wobei ein cyclisches,  $\alpha,\beta$ -ungesättigtes Keton entsteht<sup>2)</sup>.



Durch Variieren des benutzten Aldehyds lassen sich so die verschiedensten Substituenten in Stellung 5 des 1-Methyl-cyclohexen-(1)-ons-(3) (III; R = H) einführen.

E. C. HORNING und Mitarbb.<sup>3)</sup> verbesserten diese Methode; aus dem Zwischenprodukt I konnten sie außerdem wegen der unterschiedlichen Verseifungsgeschwindigkeiten der Carboxygruppen Monocarbonsäureester II gewinnen. Auch die Synthese der 5-Aryl-Derivate von III verbesserten E. C. HORNING und R. E. FIELD<sup>4)</sup>. Bei diesen Arbeiten stellten sie fest, daß die Verseifungsgeschwindigkeit der beiden Carboxygruppen der 5-Aryl-Derivate von I nicht so verschieden ist wie diejenige der 5-Alkyl-Verbindungen, so daß im allgemeinen keine Monocarbonsäureester II erhalten werden konnten.

<sup>1)</sup> KNOEVENAGEL-Reaktion: A. R. SURREY, Name Reactions in Organic Chemistry, New York 1954, S. 103; E. KNOEVENAGEL, Ber. dtsch. chem. Ges. **29**, 172 [1896]; **31**, 730 [1898].

<sup>2)</sup> E. KNOEVENAGEL, Liebigs Ann. Chem. **281**, 94 [1894]; **288**, 323, 331 und 340 [1895]; E. KNOEVENAGEL und A. KLAGES, ebenda **281**, 104 [1894]; E. KNOEVENAGEL und H. VIETH, ebenda **281**, 76 [1894]; E. KNOEVENAGEL und R. WERNER, ebenda **281**, 85 und 91 [1894]; siehe auch O. WALLACH, ebenda **323**, 145 [1902].

<sup>3)</sup> E. C. HORNING, M. D. DENEKAS und R. E. FIELD, J. org. Chemistry **9**, 547 [1944].

<sup>4)</sup> E. C. HORNING und R. E. FIELD, J. Amer. chem. Soc. **68**, 384 [1946].

Zur Einführung heterocyclischer Substituenten in Stellung 5 des 1-Methyl-cyclohexen-(1)-ons-(3) (III; R = H) benutzten wir Furfurol und Thiophen-aldehyd-(2). Es gelang uns zwar nicht, die 4,6-Dicarbonsäureester I (R = Furyl- bzw. Thienyl-) zu bekommen, aber 5-[Furyl-(2)]- (IV)<sup>5)</sup> und 5-[Thienyl-(2)]-1-methyl-cyclohexen-(1)-on-(3)-carbonsäure-(6)-äthylester (VI) konnten gewonnen werden. Die schnellere Verseifung der Carbäthoxygruppe in Stellung 4 gegenüber 6 wird hier in Analogie zu den Alkyl-Verbindungen angenommen. Durch Verseifen und Decarboxylieren von IV und VI mit 5-proz. Kalilauge war es möglich, 5-[Furyl-(2)]- (V) und 5-[Thienyl-(2)]-1-methyl-cyclohexen-(1)-on-(3) (VII) zu erhalten.

Die Infrarot-Spektren zeigen deutlich die Methylgruppe, die Gruppierung des  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Ketons und bei IV und VI die Carbäthoxygruppe (s. Tab. 1)<sup>6)</sup>. Die gefundenen Frequenzen für das  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Keton stimmen gut mit den Befunden von R. MECKE und K. NOACK für eine festgelegte *s-trans*-Konstellation überein<sup>7)</sup>.

Tab. 1. Wichtigste Infrarot-Banden der Verbindungen IV – VII in  $\text{cm}^{-1}$ . In Klammern die Durchlässigkeit in %

	$\nu_{\text{CH}_3}$ -Banden	$\nu_{\text{C}=\text{C}}$ -Banden (C=C – CO)	$\nu_{\text{C}=\text{O}}$ -Banden (C=C – CO)	$\nu_{\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5}$ - Banden
IV	1380 (20) 1441 (26) 2977 (25)	1634 (27)	1679 (6)	1731 (6)
V	1378 (4) 1433 (8) 2971 (40)	1630 (5)	1660 – 1680 (2)	–
VI	1374 (21) 1438 (29) 2979 (44)	1637 (29)	1665 (5)	1724 (6)
VII	1383 (21) 1442 (32) 2976 (64)	1637 (25)	1662 – 1680 (5)	–

Die Einführung eines heterocyclischen Substituenten in Stellung 5 des 1-Methyl-cyclohexen-(1)-ons-(3) (III; R = H) ist somit erstmalig durchgeführt. Sie bereitet keine besonderen Schwierigkeiten, wie sich auch mit Pyridinaldehyd zeigte<sup>8)</sup>.

Frl. A. HENNIG sei für ihre Hilfe bei der Durchführung dieser Arbeiten herzlich gedankt. Die Mikroelementaranalysen führten Frau F. KNOBLOCH und Herr G. HOTZKOW<sup>9)</sup> aus, wofür wir ebenfalls vielmals danken.

## BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

(Alle angegebenen Schmelzpunkte wurden auf dem Boetius-Heiztisch bestimmt und sind korrigiert; Fehlergrenze  $\pm 2^\circ$ . Substanzproben zur Analyse sind 2 Stdn. i. Hochvak. bei  $80^\circ$  – IV und VI bei Raumtemperatur – getrocknet worden.)

5-[Furyl-(2)]-1-methyl-cyclohexen-(1)-on-(3)-carbonsäure-(6)-äthylester (IV): 65 g (0.5 Mol) Acetessigester, gemischt mit 24 g (0.25 Mol) frisch destilliertem Furfurol, werden mit

<sup>5)</sup> K.-H. SEGEL, Naturwissenschaften **45**, 312 [1958].

<sup>6)</sup> Die IR-Spektren wurden von Frau L. GUTJAHR, Dt. Akad. Wiss. zu Berlin, Inst. f. Optik u. Spektroskopie, Berlin-Adlershof, mit dem Zweistrahl-Spektralphotometer UR 1C (Zeiss, Jena) aufgenommen, wofür wir herzlich danken. Die Spektren (von IV aufgeschmolzen, von VI mit KBr gepreßt) sollen in der Kartei „Dokumentation der Molekülspektroskopie“, Verlag Chemie, Weinheim/Bergstr., referiert werden.

<sup>7)</sup> R. MECKE und K. NOACK, Chem. Ber. **93**, 210 [1960].

<sup>8)</sup> 5-[Pyridyl-(2)]-1-methyl-cyclohexen-(1)-on-(3)-dicarbonsäure-(4,6)-diäthylester, Schmp  $117^\circ$ , unveröffentlicht.

<sup>9)</sup> Dt. Akad. Wiss. zu Berlin, Inst. f. Medizin u. Biologie, Arbeitsbereich Pharmakologie (F. K.) und Angewandte Isotopenforschung (G. H.).

1 ccm Diäthylamin versetzt. Die Reaktion setzt unmittelbar mit einer Temperatursteigerung um fast 20° ein, wobei sich die Lösung rotorange färbt. Das Gemisch bleibt 2 Tage bei 50 bis 60° stehen und wird dann i. Vak. destilliert. Es ist zweckmäßig, den Destillierkolben nur zu  $\frac{1}{3}$  zu füllen, weil die Substanz gern schäumt. Das übergehende goldgelbe Öl (Sdp.<sub>8</sub> 184–190°;  $n_D^{20}$  1.5169,  $n_D^{40}$  1.5000,  $n_D^{60}$  1.4960) kristallisiert zum Teil über Nacht im Kühlschrank, bei längerem Aufbewahren mitunter vollständig. Die gelben Kristalle werden in der Hitze in der gleichen bis doppelten Menge Methanol gelöst. Beim Abkühlen scheiden sich unter Umrühren<sup>10)</sup> feine weiße Kristalle ab, die im Kühlschrank noch zunehmen. Nach einigen Stunden saugt man ab, wäscht mit wenig eiskaltem Methanol und mit Pentan. Ausb. 35 bis 40 g (56–64% d. Th.) farblose Kristalle, Schmp. 72.7–73.2° (aus Methanol),  $n_D^{20}$  1.4950 (unterkühlte Schmelze);  $n_D^{25}$  1.4926.

Die Substanz löst sich gut in Aceton, Äther, Benzol, Chloroform, Essigester und Methanol; mittelmäßig in Äthanol und nicht in Pentan, Petroläther und Wasser.

$C_{14}H_{16}O_4$  (248.3) Ber. C 67.73 H 6.50 Gef. C 68.01 H 6.54  
Mol.-Gew. 250  $\pm$  13 (nach RAST in Campher)

*Semicarbazon*: Farblose Kristalle, Schmp. 180–184° (aus Methanol).

$C_{15}H_{19}N_3O_4$  (305.3) Ber. C 59.00 H 6.27 Gef. C 58.91 H 6.16

*4-Phenylsemicarbazon*: Farblose, verfilzte, feine Nadeln, Schmp. 170.5–172.5° (aus Methanol).

$C_{21}H_{23}N_3O_4$  (381.4) Ber. C 66.12 H 6.08 Gef. C 66.17 H 6.12

*2,4-Dinitrophenylhydrazon*: Orangerote Kristalle, Schmp. 169–171° (aus Methanol).

$C_{20}H_{20}N_4O_7$  (428.4) Ber. C 56.07 H 4.71 Gef. C 56.00 H 4.71

*5-[Furyl-(2)]-1-methyl-cyclohexen-(1)-on-(3) (V)*: 5 g (0.02 Mol) in 25 ccm Methanol gelöstes IV werden mit 2.8 g (0.05 Mol) KOH in 25 ccm Wasser versetzt, wobei sich die Lösung hellbraun bis rötlich verfärbt. Man kocht dann 6–7 Stdn. unter Rückfluß. Hierauf wird das Methanol i. Vak. abgedampft, die Lösung mit verd. Schwefelsäure neutralisiert und mit Natriumchlorid gesättigt. Das sich abscheidende dunkelbraune Öl wird mit Äther verdünnt und abgetrennt. Die Lösung wird noch zweimal mit Äther ausgeschüttelt, die Ätherextrakte werden mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und der Äther abgedampft. Das zurückbleibende dunkelbraune Öl (etwa 3.3 g) wird i. Vak. destilliert. Ausb. 3 g (85% d. Th.) farblose Flüssigkeit, Sdp.<sub>1.4</sub> 109–110°, Sdp.<sub>12</sub> 152°,  $d_4^{20}$  1.1037,  $n_D^{20}$  1.5341,  $n_D^{60}$  1.5168.

V löst sich gut in Aceton, Äthanol, Äther, Benzol, Chloroform, Essigester, Methanol; nicht in Pentan, Petroläther und Wasser.

$C_{11}H_{12}O_2$  (176.2) Ber. C 74.97 H 6.86 Gef. C 75.05 H 6.83

*Semicarbazon*: Gelbe Kristalle, Schmp. 178–184° (aus Methanol).

$C_{12}H_{15}N_3O_2$  (233.3) Ber. C 61.78 H 6.48 Gef. C 61.81 H 6.40

*4-Phenylsemicarbazon*: Weiße Kristalle, Schmp. 193–196° (aus Methanol).

$C_{18}H_{19}N_3O_2$  (309.4) Ber. C 69.88 H 6.19 Gef. C 69.95 H 6.33

*2,4-Dinitrophenylhydrazon*: Dunkelrote Kristalle, Schmp. 152–153.5° (aus Methanol).

$C_{17}H_{16}N_4O_5$  (356.3) Ber. C 57.30 H 4.53 Gef. C 57.48 H 4.57

<sup>10)</sup> Ohne Umrühren bildet sich leicht eine übersättigte Lösung, in der sich über Nacht schöne, große Kristalle bilden, die allerdings nicht analysenrein sind.

5-[Thienyl-(2)]-1-methyl-cyclohexen-(1)-on-(3)-carbonsäure-(6)-äthylester (VI): 32.5g (0.25 Mol) Acetessigester werden mit 14 g (0.125 Mol) frisch destilliertem Thiophen-aldehyd-(2)<sup>11)</sup> (Sdp.<sub>17</sub> 81–82°) gemischt und mit 2 ccm Diäthylamin versetzt. Der Ansatz bleibt 1 bis 3 Tage bei 70° stehen, wobei er sich dunkelbraun färbt und viskos wird. Beim Umschwenken entweichen Gasbläschen. Das entstandene Öl wird i. Vak. destilliert (Sdp.<sub>10</sub> 206–214°,  $n_D^{20}$  1.5489,  $n_D^{25}$  1.5325,  $d_4^{20}$  1.1793). Ausb. 28 g hellgelbes Öl (85% d. Th.).

Im Kühlschrank bilden sich über Nacht zu etwa einem Viertel gelbliche Kristalle, die scharf abgesaugt und mit wenig eiskaltem Äther farblos gewaschen werden<sup>12)</sup>. Ausb. 8 g (24% d. Th.) farblose Kristalle, Schmp. 89–90° (aus Äther). Die Kristalle lösen sich gut in Aceton, Äther, Benzol, Chloroform, Essigester und Methanol; nicht in Wasser.

$C_{14}H_{16}O_3S$  (264.3) Ber. C 63.61 H 6.10 Gef. C 63.49 H 6.13  
Mol-Gew. 273 ± 13 (nach RAST in Campher)

Semicarbazon: Farblose Kristalle, Schmp. 150–151°.

$C_{15}H_{19}N_3O_3S$  (321.4) Ber. C 56.05 H 5.96 Gef. C 55.90 H 6.01

4-Phenylsemicarbazon: Farblose Kristalle, Schmp. 189° (aus Methanol).

$C_{21}H_{23}N_3O_3S$  (397.5) Ber. C 63.46 H 5.83 Gef. C 63.35 H 5.94

2,4-Dinitrophenylhydrazon: Leichte, orangefarbene Kristalle, Schmp. 220–223° (aus Aceton/Chloroform 1:1).

$C_{20}H_{20}N_4O_6S$  (444.5) Ber. C 54.05 H 4.54 Gef. C 54.20 H 4.69

5-[Thienyl-(2)]-1-methyl-cyclohexen-(1)-on-(3) (VII): 2.7 g (0.01 Mol) in 14 ccm Methanol gelöstes VI werden mit 1.4 g (0.025 Mol) Kaliumhydroxyd in 14 ccm Wasser 6 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Allmählich färbt sich die leuchtendrote Lösung bräunlich und wird trüb. Bereits nach 1/2 Stde. scheiden sich dunkelrotbraune Tröpfchen ab, die sich am Boden sammeln. I. Vak. dampft man das Methanol ab, schüttelt viermal mit je 25 ccm Chloroform aus, trocknet die Chloroformauszüge mit Natriumsulfat und dampft das Chloroform i. Vak. ab. Die dunkelbraune Flüssigkeit wird bei 153–163°/6 Torr destilliert. Ausb. 1.8 g (93% d. Th.), farblose Flüssigkeit, Sdp.<sub>11</sub> 177–178°,  $d_4^{20}$  1.1504,  $n_D^{20}$  1.5782,  $n_D^{25}$  1.5600. VII löst sich gut in Aceton, Äther, Chloroform und Methanol; nicht in Wasser.

$C_{11}H_{12}OS$  (192.3) Ber. C 68.71 H 6.29 Gef. C 68.86 H 6.37

Semicarbazon: Farblose Kristalle, Schmp. 180–182°.

$C_{12}H_{15}N_3OS$  (249.3) Ber. C 57.81 H 6.06 Gef. C 56.98 H 6.11

4-Phenylsemicarbazon: Hellgelbe Kristalle, Schmp. 199° (aus Benzol).

$C_{18}H_{19}N_3OS$  (325.4) Ber. C 66.43 H 5.89 Gef. C 66.42 H 6.00

2,4-Dinitrophenylhydrazon: Kleine, dunkelrote Nadeln, Schmp. 174.5–175.5° (aus Benzol/Äthanol/Äther).

$C_{17}H_{16}N_4O_4S$  (372.4) Ber. C 54.83 H 4.33 Gef. C 54.86 H 4.43

Farbreaktionen der beschriebenen Verbindungen (Tab. 2):

1. 1 Tropfen Salicylaldehyd versetzt man mit 10 Tropfen Wasser und mit etwa 0.1 mg der zu prüfenden Substanz, gibt 5 Tropfen konz. Schwefelsäure hinzu und schüttelt um. Es entsteht eine gefärbte, trübe Lösung.

<sup>11)</sup> Hergestellt nach E. CAMPAIGNE und W. L. ARCHER, J. Amer. chem. Soc. **75**, 989 [1953]; allerdings war unser Produkt farblos und nicht rot gefärbt, wie es die Autoren beschrieben.

<sup>12)</sup> Das abgesaugte gelbe Öl zeigt das gleiche IR-Spektrum wie die Kristalle. Auch läßt es sich zu VII verseifen.

2. Etwa 0.1 mg 1,3-Dinitro-benzol in 3 ccm Methanol versetzt man mit etwa 0.1 mg der Substanz und 4 Tropfen 15-proz. Natronlauge. Es entsteht eine gefärbte Lösung.

3. Auf der Tüpfelplatte werden etwa 50  $\mu$ g der zu untersuchenden Substanz mit 3 Tropfen 80-proz. Schwefelsäure verrieben. Es entstehen farbige Flecke.

4. Wie bei 3. verreibt man etwa 50  $\mu$ g Substanz mit 3 Tropfen 80-proz. Schwefelsäure mit einem vorher in eine 5-proz. Lösung von Furfurol in Chloroform getauchten Glasstab<sup>13)</sup>. Es bilden sich ebenfalls farbige Flecke.

Tab. 2. Farbreaktionen der Verbindungen IV–VII innerhalb der ersten 5 Min.

	Methode 1	Methode 2	Methode 3	Methode 4
IV	grünlichgelb	violett	gelborange (anfangs grünlichgelb)	ocker (anfangs gelbbraun)
V	rosa	farblos	braun $\rightarrow$ rotbraun (anfangs grünlichbraun)	rotbraun
VI	grüngelb	rosaviolett	hellgrünlichgelb	gelb
VII	rosa	grau	orangerot $\rightarrow$ bräunlichrot	rotbraun (anfangs gelbbraun; nach 30 Min. dunkelviolett)

<sup>13)</sup> K.-H. SEGEL, Mikrochem. verein. Mikrophim. Acta 1960, 27.

## KARL FREUDENBERG und CHEN-LOUNG CHEN

### Methylierte Phenolcarbonsäuren aus Lignin

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Universität und dem Forschungsinstitut für die Chemie des Holzes und der Polysaccharide, Heidelberg \*)

(Eingegangen am 24. Juni 1960)

*Herrn Wilhelm Treibs zum 70. Geburtstag*

Ein Abbauprozess des Lignins, das zu methylierten Phenolcarbonsäuren führt und früher neben Veratrumsäure (I) die Isohemipinsäure (II) und Dehydrodiveratrumsäure (III) ergeben hatte, wurde neu bearbeitet. Es fanden sich zahlreiche weitere Säuren, von denen mehrere identifiziert wurden.

Früher wurde gefunden<sup>1)</sup>, daß methyliertes Fichtenholzmehl nach der Behandlung mit starkem Alkali, erneuten Methylierung und Oxydation neben Veratrumsäure (I) einige Prozente Isohemipinsäure (4,5-Dimethoxy-isophthalsäure, II) und Dehydrodiveratrumsäure (III) liefert. In sehr geringer Menge tritt Trimethylgallussäure auf<sup>1)</sup>. H. RICHTZENHAIN<sup>2)</sup> hat die Reihe dieser Säuren durch die Metahemipinsäure (4,5-

\*) Dem VERBAND DER CHEMISCHEN INDUSTRIE danken wir für die Zuwendung von Mitteln. Herr G. CARDINALE hat eine Anzahl synthetischer Vergleichspräparate hergestellt.

<sup>1)</sup> K. FREUDENBERG, K. ENGLER, E. FLICKINGER, A. SOBECK und F. KLING, Ber. dtsch. chem. Ges. 71, 1810 [1938].

<sup>2)</sup> Svensk Papperstidn. 53, 644 [1950].