

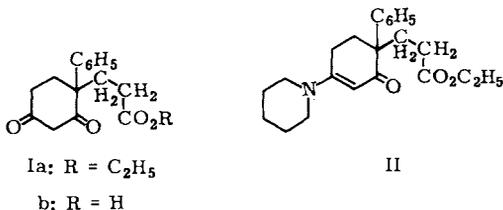
PETER KLOSS *)

**Versuche zur Darstellung von
1.1-disubstituierten Δ^2 -Cyclohexenon-(4)-Derivaten.
Die Synthese von 1-Phenyl- Δ^2 -cyclohexenon-(4)-
[β -propionsäure]-(1)-methylester**

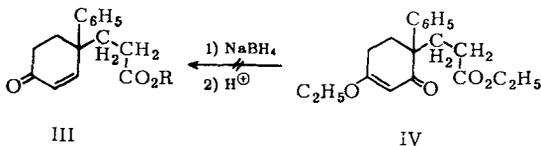
Aus dem Pharmazeutisch-Chemischen Institut der Technischen Hochschule Karlsruhe
(Eingegangen am 23. Dezember 1964)

Aus dem leicht zugänglichen Dihydroresorcin-Derivat Ib wird über 3 Stufen das
im Titel genannte Cyclohexenon-Derivat (III) gewonnen.

In der ersten Mitteilung¹⁾ wurde über die Umsetzung von Piperidin mit dem 1.1-disubstituierten Dihydroresorcin-Derivat Ia berichtet. Dabei fanden wir als Reaktionsprodukt nur das Enamin II. Dieses Ergebnis besagt, daß bei einem intermolekularen Angriff auf die Carbonylgruppen nur diejenige in 4-Stellung enolisiert.



Das Ziel unserer Arbeit war die Synthese des 1.1-disubstituierten Δ^2 -Cyclohexenon-(4)-Derivats III. Zuerst versuchten wir III über den Enoläther IV herzustellen, dem wir in Analogie zu II die Enolätherfunktion in 4-Stellung zuordnen. Wir hofften, daß durch Behandeln mit Natriumborhydrid nur die Carbonylgruppe in 2-Stellung reduziert würde; die anschließende saure Hydrolyse müßte III in einem Schritt ergeben. Diese Reaktion gelang nicht. Es entstand vielmehr ein Gemisch verschiedener Produkte — im Dünnschichtchromatogramm konnten 8 Flecken beobachtet werden —, so daß auf eine Trennung verzichtet wurde.

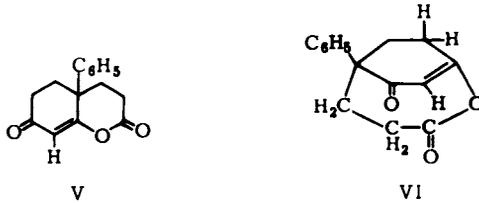


Auf der anderen Seite konnte man damit rechnen, daß bei einem intramolekularen Angriff auf die Carbonylgruppen, z. B. durch Lactonisierung, nur die Carbonylgruppe

*) Neue Anschrift: Dr. Willmar Schwabe GmbH, Karlsruhe-Durlach.

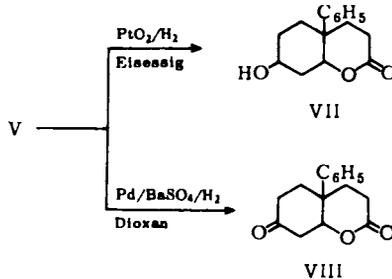
1) P. KLOSS, Chem. Ber. 97, 1723 [1964].

in 2-Stellung enolisiert. Von den beiden möglichen Enol-Lactonen, V bzw. VI, sollte nämlich das sterisch begünstigte 6-Ring-Enol-Lacton V bevorzugt entstehen.



Diese Lactonisierung gelang durch Kochen der Ketocarbonsäure Ib in Acetanhydrid unter Zusatz einer Spur *p*-Toluolsulfonsäure. Zu 70–75% entstand das erwartete Enollacton V, dessen Konstitution durch Elementaranalyse, IR- und NMR-Spektrum bewiesen ist. Letzteres zeigte bei $\delta = 5.95$ ppm nur ein Signal, das für Vinylprotonen charakteristisch ist. (Bei VI müßte an dieser Stelle ein Triplett, bedingt durch die beiden Allylprotonen, auftreten.)

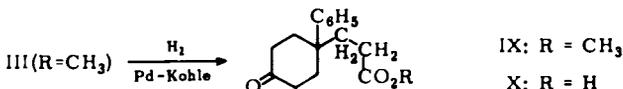
Bei Versuchen, die C=C-Doppelbindung selektiv zu hydrieren, wurde mit PtO₂ in Eisessig auch die Carbonylgruppe reduziert. Die Reoxydation von VII mit Chrom(VI)-oxyd in Eisessig gab in geringer Menge das gesuchte Ketolacton VIII, das schließlich in guter Ausbeute durch Hydrierung von V mit Pd/Bariumsulfat in trockenem Dioxan erhältlich war.



Das entscheidende Problem bestand nun darin, den Lactonring in der Weise zu öffnen, daß eine C=C-Doppelbindung in α,β -Stellung zur Carbonylgruppe entstand und daß gleichzeitig die Carboxylgruppe verestert wurde.

Das gelang durch Behandlung des Ketolactons VIII mit der äquivalenten Menge Natriummethylat und anschließende Zugabe von Dimethylsulfat. Zu 65–70% entstand das gesuchte Δ^2 -Cyclohexenon-(4)-Derivat III, dessen Konstitution wieder durch Elementaranalyse, IR- und NMR-Spektrum gesichert wurde. Letzteres zeigt 2 Dubletts bei $\delta = 7.16$ und $\delta = 6.96$ bzw. $\delta = 6.25$ und $\delta = 6.05$, die den beiden Vinylprotonen zukommen. Im IR-Spektrum kann man beide Carbonylbanden bei 1721 (Estercarbonyl) und 1667/cm (α,β -ungesättigtes Carbonyl) gut unterscheiden.

III hydrierten wir zum gesättigten Ketoester IX, der anschließend zur Säure X verseift wurde.



Die Elementaranalysen besorgte das Mikroanalytische Laboratorium von A. BERNHARDT in Mülheim/Ruhr. — Die IR-Spektren wurden im Pharmazeutisch-Chemischen Institut der Technischen Hochschule Karlsruhe mit einem Perkin-Elmer-IR-Spektrophotometer (Modell 21) aufgenommen. — Die Aufnahmen der Kernresonanz-Spektren erfolgten im Organisch-Chemischen Institut der Technischen Hochschule Karlsruhe mit einem Varian-Kernresonanz-Spektrometer (Modell A 60) mit Tetramethylsilan als innerem Standard. Für diese Aufnahmen und die wertvolle Hilfe bei der Interpretation der Spektren danke ich Herrn Dr. H. A. BRUNE. — Herrn Prof. Dr. K. BODENDORF danke ich für die wohlwollende Förderung dieser Arbeit. — Schließlich gilt mein Dank Frau I. BENNETT für ihre unermüdliche Mithilfe bei der Durchführung der Versuche.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

1-Phenyl-cyclohexandion-(2.4)-[β -propionsäure]-(1) (Ib): 28.8 g Ia¹ löst man in 200 ccm 1 *n* NaOH und kocht 1 1/2 Stdn. unter Rückfluß. Nach dem Erkalten säuert man mit konz. Salzsäure an und nimmt die ölig ausgeschiedene Ketosäure mit Äther auf. Der Äther wird erst mit Wasser, dann mit gesätt. NaCl-Lösung gewaschen, mit Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert: Rückstand 23.7 g (91 %). Aus Essigester Kristalle vom Schmp. 124–126° (Lit.²⁾: Schmp. 125°).

1-Phenyl-4-äthoxy- Δ^3 -cyclohexenon-(2)-[β -propionsäure]-(1)-äthylester (IV): 15.0 g Ia, 0.5 g *p*-Toluolsulfonsäure, 50 ccm absol. Äthanol und 180 ccm trockenes Benzol werden in einen Rundkolben gegeben. Über eine Kolonne wird dann vorsichtig destilliert, und zwar so, daß in einer Stde. ungefähr 100 ccm Destillat aufgefangen werden. Nach 3 Stdn. ist der Sdp. auf 78° gestiegen, und die Reaktion ist beendet. Den Rückstand nimmt man mit 100 ccm Äther auf, wäscht 3 mal mit je 15 ccm 10-proz. Natronlauge, dann 2 mal mit je 20 ccm Wasser, trocknet mit Na₂SO₄ und destilliert die Lösungsmittel ab. Der Rückstand wird in 100 ccm heißem Petroläther aufgenommen, aus dem beim Abkühlen Kristalle vom Schmp. 83–84° ausgeschieden werden. Ausb. 15.2 g (91 %). Zur Analyse wurde 3 mal aus Petroläther umkristallisiert. Schmp. 85–86°.

C₁₉H₂₄O₄ (316.4) Ber. C 72.14 H 7.65 Gef. C 72.15 H 7.53

2.7-Dioxo-4a-phenyl-3.4.4a.5.6.7-hexahydro-2H-chromen (Enollacton V): 26 g trockene Ketosäure Ib in 80 ccm frisch dest. Acetanhydrid und 2 Spatelspitzen *p*-Toluolsulfonsäure kocht man unter Feuchtigkeitsausschluß 5 Stdn. unter Rückfluß. Danach engt man i. Vak. auf Sirupdicke ein, nimmt den violetten Brei in 50 ccm absol. Benzol auf und chromatographiert an neutralem Al₂O₃ (Woelm, Akt.-St. I). Benzol eluierte 19–22 g gelbes Öl, das in wenig THF heiß aufgenommen und so lange mit heißem Petroläther versetzt wurde, bis eine Trübung auftrat. Über Nacht schieden sich im Eisschrank 17.5–19 g Kristalle vom Schmp. 108–110° aus. Zur Analyse wurde aus viel Ligroin umkristallisiert. Schmp. 110–111°.

C₁₅H₁₄O₃ (242.3) Ber. C 74.34 H 5.83 Gef. C 74.11 H 5.90

NMR: $\delta = 7.39, 5.95, 2.92, 2.41, 2.39, 2.26$ ppm. IR: 1761, 1667, 1623/cm.

7-Hydroxy-2-oxo-4a-phenyl-perhydrochromen (VII): 2.4 g V in 40 ccm Eisessig/Acetanhydrid (1:1) wurden in Gegenwart von 0.4 g PtO₂ hydriert. Nach 1 1/2 Stdn. waren 500 ccm H₂ aufgenommen, und die Hydrierung wurde unterbrochen. Die vom Katalysator befreite Lösung wurde im Rotationsverdampfer zur Trockne gebracht. Der mit 20 ccm THF heiß aufgenommene Rückstand (2.2 g) kristallisierte nach Zugabe von wenig Ligroin. Ausb. 1.6 g; Schmp. 163–164°.

C₁₅H₁₈O₃ (246.3) Ber. C 73.14 H 7.37 Gef. C 72.94 H 7.27

IR: 3236, 1727/cm.

²⁾ J. COLONGE und R. VULLIEMÉT, Bull. Soc. chim. France 1961, 1757.

2.7-Dioxo-4a-phenyl-perhydrochromen (VIII): 12.1 g V in 100 ccm absol. Dioxan hydriert man in Gegenwart von 1.5 g Pd/BaSO₄ (10-proz., Degussa). Nach Aufnahme von 1.2 l H₂ wird die Hydrierung unterbrochen, der Katalysator abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Den öligen Rückstand löst man in wenig absol. Benzol und chromatographiert an neutralem Al₂O₃ (Woelm, Akt.-St. I). Absol. Benzol eluierte 10.2 g Öl, das beim Anreiben erstarrte. Aus THF/Petroläther (1:3) Kristalle vom Schmp. 145–147°.

C₁₅H₁₆O₃ (244.3) Ber. C 73.74 H 6.60 Gef. C 73.61 H 6.72

IR: 1730, 1709/cm.

1-Phenyl-Δ²-cyclohexanon-(4)-[β-propionsäure]-(1)-methylester (III, R = CH₃): 1.2 g Na löst man in 100 ccm absol. Methanol, gibt 12.2 g VIII zu und kocht die Lösung 1/2 Stde. unter Feuchtigkeitsausschluß rückfließend. Danach tropft man unter Rühren 8.0 g Dimethylsulfat in 10 ccm absol. Methanol zu und kocht eine weitere halbe Stde. unter Rückfluß. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand 3 mal mit je 100 ccm absol. Äther ausgekocht. Die vereinigten Ätherlösungen hinterlassen nach dem Abziehen des Äthers 8.6 g dickes Öl, das in einer Eis/Kochsalz-Mischung erstarrt. Aus Methylenchlorid/Petroläther (1:10) Kristalle vom Schmp. 36–37°.

C₁₆H₁₈O₃ (258.3) Ber. C 74.39 H 7.03 Gef. C 73.96 H 7.09

NMR: δ = 7.26 (integriert 4.75 Phenylprotonen), δ = 7.16, 6.96 (1) Vinylprotonen, δ = 6.25, 6.05 (1) Vinylprotonen, δ = 3.58 (3) O–CH₃-Protonen, δ = 2.24 (8) CH₂-Protonen. IR: 1721, 1667/cm.

1-Phenyl-cyclohexanon-(4)-[β-propionsäure]-(1) (X): 2.6 g III (R = CH₃) in 50 ccm Methanol hydriert man in Gegenwart von 0.4 g Pd/Tierkohle (10%, Degussa). Nach 15 Min. sind 240 ccm H₂ aufgenommen, und die Hydrierung wird unterbrochen. Nach Abfiltrieren des Katalysators und Abdestillieren des Lösungsmittels bleiben 2.5 g Öl zurück, das mit 50 ccm n/2 äthanol. KOH 2 Stdn. unter Rückfluß gekocht wird. Nach dem Abkühlen verdünnt man mit 200 ccm Wasser und säuert mit konz. Salzsäure an. Die rohe Ketosäure X wird abgesaugt. Ausb. 2.2 g (89%), Schmp. 139–143°. Zur Analyse wurde 2 mal aus Essigester umkristallisiert. Schmp. 144–146°.

C₁₅H₁₈O₃ (246.3) Ber. C 73.14 H 7.37 Gef. C 73.49 H 7.19

[586/64]