

KURT BODENDORF und RUDOLF MAYER *)

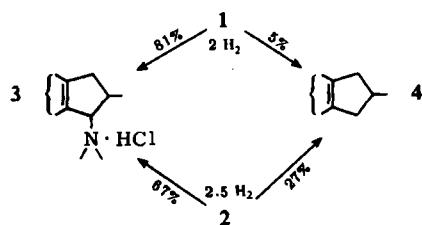
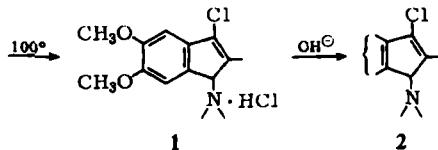
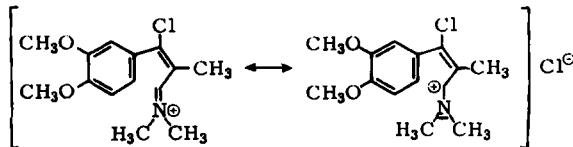
Cyclisierung von Propioveratron mit dem Vilsmeier-Reagens zu einem Inden-Derivat

Aus dem Pharmazeutisch-Chemischen Institut der Technischen Hochschule Karlsruhe

(Eingegangen am 10. April 1964)

Das bei der Chlorformylierung von Propioveratron als Zwischenprodukt entstehende, nicht isolierte Imoniumchlorid ist bei höherer Temperatur intramolekular zu 1 cyclisierbar. Den Konstitutionsbeweis erbrachte die katalytische Hydrierung zu dem bereits bekannten Indan-Derivat 4. Die Umsetzung des Cyclisierungsproduktes 1 mit Piperidin ergab das Substitutionsprodukt 5, das mit Mineralsäuren in das blaue mesomere Kation 6 überging. Durch Hydrolyse und stufenweise katalytische Hydrierung konnte seine Struktur bewiesen werden. Dabei wurde u. a. das rote Indenon-Derivat 7 erhalten, das durch Addition von Piperidin die Ketobase 11a ergab. Dieses Addukt konnte durch saure und basische Katalyse irreversibel in das Stereoisomere 11b umgelagert werden. Das Chlorzimtaldehyd-Derivat 12 lässt sich gleichfalls zu einem Inden-Derivat (13) cyclisieren, dessen Konstitution bewiesen wird.

Hält man bei der Chlorformylierung von Propioveratron die Reaktionstemperatur auf 60°, so erhält man — wie früher beschrieben¹⁾ — β -Chlor-3,4-dimethoxy- α -methylzimtaldehyd. Steigert man die Temperatur aber auf etwa 100°, so fällt beim Verdünnen des ausreagierten Gemisches mit Wasser ein farbloses kristallines Produkt



*) Aus der Dissertat. R. Mayer, Techn. Hochschule Karlsruhe 1964.

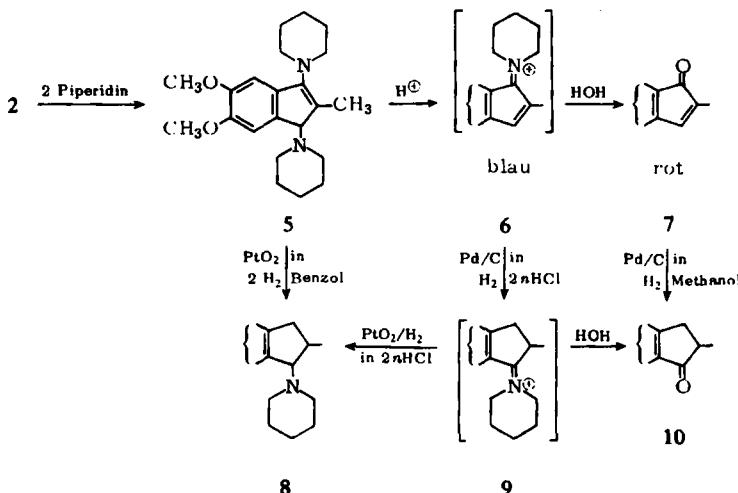
¹⁾ K. Bodendorf und R. Mayer, Chem. Ber. **98**, 3561 (1965), vorstehend.

aus, das bei 114° schmilzt, wobei es Kristallwasser verliert und wieder erstarrt, um als wasserfreies Produkt bei $143 - 145^\circ$ erneut zu schmelzen, während der erwähnte Chloraldehyd bei 62° schmilzt.

Beim Alkalisieren der wäßrigen Suspension des in Wasser schwer löslichen Hydrochlorids fällt eine freie Base aus, die aus Petroläther in Nadeln vom Schmp. 80° kristallisiert. Nach der Analyse hat das Hydrochlorid die gleiche Zusammensetzung wie das als Zwischenprodukt der Aldehydbildung zu erwartende, aber nicht zu isolierende Imoniumchlorid. Offenbar handelt es sich um ein Cyclisierungsprodukt des mesomeren Imonium-Carbonium-Chlorids zum Hydrochlorid **1** eines tert. Amins durch elektrophile Substitution des durch die *p*-ständige Methoxygruppe aktivierten Wasserstoffs des Aromaten durch das Carbonium-Ion. Den Beweis erbrachte die katalytische Hydrierung zu dem bekannten²⁾ Indanderivat **4**.

Das Hydrochlorid **3** mit Schmp. 197° und das Hydrindenderivat **4** mit Schmp. 42° sind farblose kristalline Substanzen; die freie Base von **3** ist ölig.

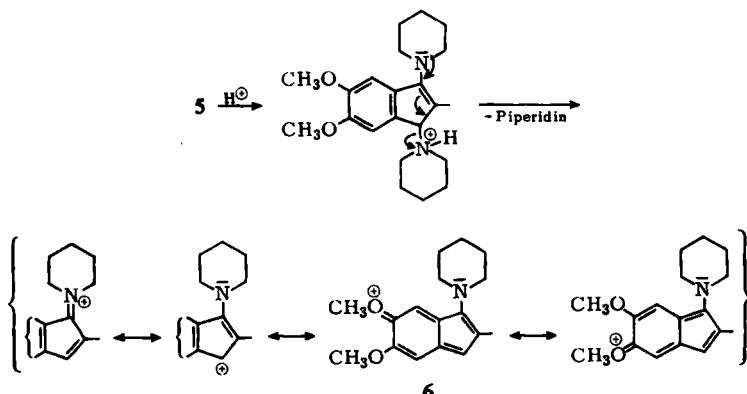
Mit der Base **2** wurden folgende Umsetzungen durchgeführt:



UMSETZUNG VON 2 MIT PIPERIDIN

Gibt man zur absolut. ätherischen Lösung von 2.4 Mol Piperidin, so fällt nach wenigen Minuten Piperidin-hydrochlorid aus, das sich nach 48 Stdn. quantitativ abgeschieden hat. Außer der Substitution des Chlors tritt noch ein Austausch der Dimethylaminogruppe gegen Piperidin zu **5** ein. Die katalytische Hydrierung von **5** in Benzol mit PtO_2 ergab nach Aufnahme von 2 Mol-Äquivv. H_2 die Base **8** neben Piperidin. Sehr interessant ist das Verhalten von **5** gegen wäßrige Mineralsäuren; dabei erhält man nämlich eine tief blaue Lösung, aus der sich mit Äther nichts extrahieren lässt. Wir deuten die Reaktion folgendermaßen: durch die Anlagerung eines Protons an den basischen Stickstoff und darauffolgende Elektronenverschiebung wird ein Piperidin abgelöst, wobei das mesomere Kation **6** zurückbleibt:

²⁾ F. Sorm, I. Gut und J. Krupička, Chemical Listy **46**, 240 – 243 (1952), C. A. **47**, 8703 a (1953).



Der Beweis für das Auftreten von 6 wurde erbracht 1. durch Hydrolyse und 2. durch katalytische Hydrierung der blauen salzauren Lösung.

Hydrolyse von 6: Das mesomere Kation wird in wäßriger Lösung relativ leicht hydrolysiert. Schon beim Stehenlassen der sauren Lösung schlägt deren blaue Farbe über eine violette Mischfarbe langsam nach Rot um. Am stabilsten erwies sich die Lösung in 85-proz. Phosphorsäure. Die blaue Farbe hielt sich darin mehrere Tage. Verdünnen der sauren Lösung mit Wasser beschleunigt die Hydrolyse sehr stark. Am schnellstens und quantitativ wirkt Abstumpfen mit festem Natriumacetat. Den Angriffspunkt für die Hydrolyse bietet die Imoniumstruktur, die den größten Anteil am Resonanzhybrid besitzt. Es entsteht das Keton 5,6-Dimethoxy-2-methyl-inden-(1) (7), das durch Ausäthern der roten Lösung in roten Nadeln isolierbar ist.

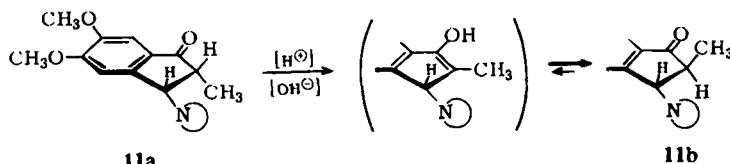
Katalytische Hydrierung von 6: Während mit Pd/Kohle als Katalysator nur die C=C-Doppelbindung hydriert wird, lässt sich mit PtO₂ auch noch die C=N-Doppelbindung absättigen.

Im ersten Fall entsteht unter Aufnahme von 1 Mol. H₂ das Imoniumchlorid 9, das beim Alkalisieren der sauren Reaktionslösung hydrolysiert wird, wobei 5,6-Dimethoxy-2-methyl-indanon-(1)²⁾ (10) ausfällt. Das gleiche Produkt wurde auch durch Hydrierung des Indenonderivates 7 gewonnen. Im zweiten Fall entsteht unter Aufnahme von 2 Moll. H₂ das Hydrochlorid der Base 8, die auch bei der katalytischen Hydrierung von 5 erhalten wurde.

UMSETZUNG VON 5,6-DIMETHOXO-2-METHYL-INDENON-(1) (7) MIT PIPERIDIN

Die methanolische Lösung von 7 entfärbt sich nach Zugabe von Piperidin, und man erhält die Ketobase 11a vom Schmp. 140°. Aus der Lösung dieser Base in 2*n* HCl kristallisiert nach einigen Minuten ein Hydrochlorid (mit 1 Mol. Kristallwasser) vom Schmp. 160°, das nach dem Alkalisieren erwartungsgemäß die ursprüngliche Ketobase zurückliefert. Aus Aceton mit äther. Salzsäure erhält man jedoch ein Hydrochlorid vom Schmp. 220°, das beim Alkalisieren eine isomere Base 11b vom Schmp. 78–80° ergibt, die sich nicht mehr in die höher schmelzende zurückwandeln lässt, also die

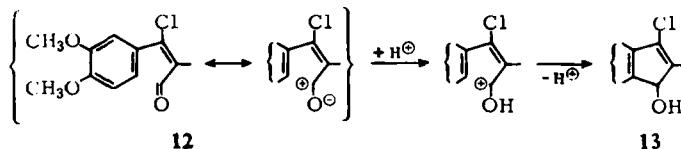
stabilere Form darstellt. Es handelt sich offenbar um *cis-trans*-Isomere mit einer gemeinsamen Enolform:



Bei der *cis*-Form 11a, die durch die übliche *trans*-Addition von Piperidin an die aktivierte C=C-Doppelbindung zustande kommt, würden Piperidinrest und Methylgruppe *cis*-ständig stehen und sich gegenseitig sterisch behindern. Eine Rückbildung des Indenons durch *trans*-Eliminierung von Piperidin wäre möglich: Dafür spricht die Rotfärbung der heißen methanolischen Lösung von 11a. Bei dem als Übergangsform angenommenen Enol kommt die Methylgruppe in die Ringebene zu liegen und nimmt bei der Rückbildung des Ketons die sterisch und energetisch günstigere *trans*-Stellung ein. Hier ist keine *trans*-Eliminierung von Piperidin mehr möglich. Tatsächlich tritt auch in der heißen methanolischen Lösung von 11b keine Rotfärbung auf.

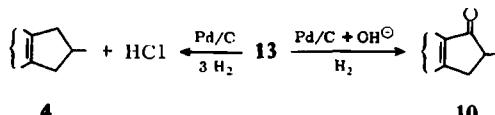
CYCLISIERUNG VON β -CHLOR-3,4-DIMETHOXY- α -METHYL-ZIMTALDEHYD (12)

Beim Aufbewahren hatte sich der Aldehyd 12 vom Schmp. 62° nach 3 Wochen in ein Produkt vom Schmp. 120° umgewandelt. Die gleiche Umwandlung kann innerhalb weniger Stunden bewirken, wenn man zu einer äther. Lösung eine geringe Menge äther. Salzsäure oder konz. Schwefelsäure hinzufügt; die Verbindung kristallisiert dann in nahezu reiner Form aus. Nach den vorher beschriebenen Erfahrungen kann es nicht zweifelhaft sein, daß es sich um eine analoge Cyclisierung zu 13 handelt:



Eine solche Cyclisierung ließ sich bisher bei anderen Aldehyden, insbesondere auch beim nicht methylierten Chloraldehyd, nicht bewirken.

Den Beweis für die Konstitution 13 erbrachte die Hydrierung, die wegen der auftretenden sauren Reaktion zu dem bereits vorher erhaltenen Hydrindenderivat 4 führt; bei Gegenwart von Alkali erhält man dagegen 10:

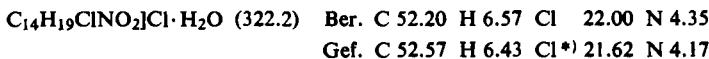


Mit Piperidin setzt sich 13 zu 11 um.

Dem Fonds der Chemischen Industrie haben wir für Unterstützung zu danken.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

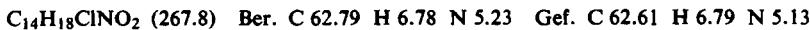
3-Chlor-1-dimethylamino-5,6-dimethoxy-2-methyl-inden-hydrochlorid (1): 20 g Propioveratron (0.10 Mol) wurden unter Rühren in das aus 20 g POCl_3 (0.13 Mol) und 20 ccm Dimethylformamid bereitete Vilsmeier-Reagens eingetragen, das Reaktionsgemisch auf 100° erhitzt und noch 1 Stde. auf dem siedenden Wasserbad gehalten. Nach dem Abkühlen setzte man unter Kühlung etwa 100 ccm Wasser zu, saugte den kristallin ausfallenden farblosen Niederschlag ab und kristallisierte aus wässr. Aceton (1:1) um. Ausb. 24 g (75%), Schmp. 114°, wasserfrei 143—145°.



* Durch Titration.

Trocknungsverlust von 102.2 mg Einwaage 5.9 mg (ber. 5.7 mg).

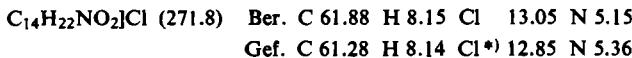
Freie Base 2: Beim Alkalisieren der wässr. Suspension von 1 (das Hydrochlorid ist in kaltem Wasser schwer löslich) wurde die Base durch Ausäthern gewonnen. Ausb. quantitativ. Schmp. 80° (aus Petroläther).



5,6-Dimethoxy-2-methyl-hydriden (4): Die katalytische Hydrierung von 1 bzw. 2 in Methanol mit Pd/Kohle lieferte das Nebenprodukt 4 in 5-proz. bzw. 27-proz. Ausb. Es wurde durch Extraktion des Methanol-Rückstandes mit Äther vom Hauptprodukt 3 abgetrennt. Schmp. 42°, farblose Nadeln (aus Petroläther) (Lit.²⁾: Schmp. 41°.

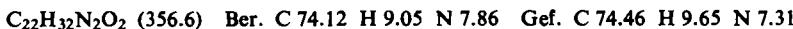


Hauptprodukt **1-Dimethylamino-5,6-dimethoxy-2-methyl-indan-hydrochlorid (3):** Schmp. 197° (aus absol. Isopropylalkohol). Die freie Base ist ölig.

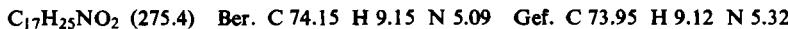


* Durch Titration.

1,3-Dipiperidino-5,6-dimethoxy-2-methyl-inden (5): Zu der Lösung von 32 g 2 (0.12 Mol) in der erforderlichen Menge absolut. Äther wurden 41 g Piperidin (0.48 Mol) gegeben. Während eine leichte Erwärmung der Mischung eintrat, begann Piperidin-hydrochlorid auszufallen, das sich nach etwa 2-tägigem Stehenlassen quantitativ abgeschieden hatte. Lösungsmittel und überschüss. Piperidin zog man i. Vak. ab. Der zunächst rötlichgelbe zähflüssige Rückstand wurde nach einiger Zeit kristallin. Rohausb. (42 g) quantitativ. Aus Pentan 27 g (64%), Schmp. 103—104°.

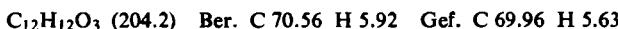


Hydrierung von 5 zu 1-Piperidino-5,6-dimethoxy-2-methyl-indan (8): 1.8 g 5 (5.0 mMol) nahmen bei der Hydrierung in absolut. thiophenfreiem Benzol mit PtO_2 240 ccm Wasserstoff (10 mMol) auf. Lösungsmittel und bei der Hydrierung entstandenes Piperidin wurden i. Vak. abdestilliert. Der zunächst zähflüssige farblose Rückstand wurde nach einer Woche im Kühlschrank kristallin. Aus Pentan Ausb. 1.0 g (70%), Schmp. 71°.



Umsetzung von 5 mit Mineralsäure über 6 zu 5,6-Dimethoxy-2-methyl-indenon-(1) (7): 3.6 g 5 (10 mMol) wurden in 50 ccm 2n HCl gelöst und die tiefblaue Lösung bis zur Sättigung mit Natriumacetat versetzt, wobei die Farbe nach Rot umschlug. Die rote Lösung wurde ausge-

äther und der rote Äther-Rückstand aus Pentan umkristallisiert. Ausb. 1.8 g (98%), Schmp. 85–86°, rote Nadeln.



Oxim: Schmp. 165°, gelbe Kristalle (aus Methanol).

Hydrierung zu 5,6-Dimethoxy-2-methyl-indanon-(1) (10): 36.9 mg 7 (0.175 mMol) nahmen in einer Mikrohydrier-Apparatur in Methanol mit Pd/Kohle 4.10 ccm Wasserstoff (0.183 mMol) auf. Ausb. 35 mg 10 (95%), aus Methanol Schmp. 132–133° (Lit.²⁾: 129–130°.



Zu 10 gelangte man auch durch Hydrierung der blauen salzsauren Lösung von 6 mit Pd/Kohle. Die Lösung von 1.8 g 5 (5.0 mMol) in 20 ccm 2n HCl nahm 120 ccm Wasserstoff (5.0 mMol) auf. Beim Alkalisieren der farblos gewordenen Lösung fiel ein farbloser Niederschlag aus, der nach dem Ausäthern aus Methanol 10 ergab.

Umsetzung von 7 mit Piperidin zu 1-Piperidino-5,6-dimethoxy-2-methyl-indanon-(3) (11): Die rote Lösung von 4.1 g 7 (20 mMol) in 25 ccm Methanol wurde durch Zugabe von 3.0 g Piperidin (40 mMol) innerhalb von etwa 15 Min. entfärbt. Nach Abziehen des Lösungsmittels i. Vak. wurde der kristalline Rückstand entweder aus viel Petroläther oder aus wenig Methanol umkristallisiert. Ausb. 5.0 g (86%), Schmp. 139–141° (11a).



Hydrochlorid: Aus einer konz. Lösung der Base in 2n HCl kristallisierte das Hydrochlorid als Monohydrat in rhombischen Plättchen vom Schmp. 160°, die aus Aceton umkristallisiert wurden. Ab 170° trat Zersetzung in Piperidin-hydrochlorid und in eine rote Schmelze ein. Das Indanon-hydrochlorid lässt sich in die Base 11a zurückverwandeln.

Aus einer Lösung der Base in Aceton fiel mit äther. Salzsäure quantitativ ein Hydrochlorid aus, das aus absol. Aceton bei 220° schmolz und beim Alkalisieren die Base 11b vom Schmp. 78–80° ergab. Die Umlagerung 11a–11b kann man auch in Methanol mit einer katalytischen Menge Alkali bewirken.

3-Chlor-1-hydroxy-5,6-dimethoxy-2-methyl-inden (13): Aus einer äther. Lösung von β-Chlor-3,4-dimethoxy-α-methyl-zimtaldehyd (12) kristallisierte nach Zugabe einer katalytischen Menge Äther. Salzsäure quantitativ 13 aus. Schmp. 120°, farblose Nadeln (aus Petroläther/Essigester).



Katalytische Hydrierung: 2.4 g (10 mMol) 13 wurden in 25 ccm Methanol über Pd/Kohle hydriert. Wasserstoff-Aufnahme 690 ccm (30 mMol). Nach Abdestillieren des Lösungsmittels wurde der Rückstand aus Pentan umkristallisiert: 4 vom Schmp. 42°. 2.4 g 13 (10 mMol) nahmen in 20 ccm Methanol und 5 ccm 2n NaOH über Pd/Kohle 255 ccm Wasserstoff (11 mMol) auf. Nach Abziehen des Lösungsmittels wurde die wäßr. Phase mit Äther extrahiert und der Äther-Rückstand aus Methanol umkristallisiert. Schmp. 132–133°. Ausb. 1.7 g 10 (81%).

Umsetzung von 13 mit Piperidin: Zu der Lösung von 1.2 g 13 (50 mMol) in 50 ccm Äther wurden 1.2 g Piperidin (15 mMol) gegeben. Die Lösung färbte sich rot und nach wenigen Min. begann Piperidin-hydrochlorid auszufallen, nach etwa 12 Stdn. die ber. Menge. Der Niederschlag wurde abfiltriert und das Lösungsmittel abgezogen. Aus Petroläther 11a vom Schmp. 140°. Ausb. 1.1 g (76%).

[202/65]