

Über Cyclohexene, I

Synthese und Reaktionen von 4-Phenyl-3-amino-cyclohexenen-(1), einer neuen Klasse von Analgetica

von Gerhard Satzinger

Aus der Forschung und Entwicklung, Organisch-chemische Abteilung, der Goedecke AG, D-78 Freiburg

Eingegangen am 5. März 1969

Atropasäureäthylester (**1a**) und verwandte Alkene (**1b–e**) gehen mit den Elektronen-reichen 1-Amino-butadienen-(1,3) **2a–e** Dien-(1,4)-Cycloadditionen ein, die zu stabilen, stereoisomeren 4-Phenyl-3-amino-cyclohexenen-(1) **3a–i** und **4a–i** führen. Das Verhältnis der Isomeren ist beim 3^r-Dimethylamino-4^l(bzw. 4^c)-phenyl-4^c(bzw. 4^l)-äthoxycarbonyl-cyclohexen-(1) (**3a** bzw. **4a**) unabhängig von der Dielektrizitätskonstanten des bei der Addition verwendeten Lösungsmittels, jedoch abhängig von der Raumerfüllung der Liganden am En und Dien (Tab. 1). Die Struktur von **3a** und **4a** wird durch Massen-, NMR und IR-spektroskopische Untersuchungen sowie durch Abbau bewiesen. Mittels Konformationsbetrachtungen gewonnene Aussagen über den räumlichen Bau von **3a–i** und **4a–i** werden bestätigt vom Geschwindigkeitsverlauf der Hydrierung der Ring-Doppelbindung, von supra-annularen Effekten und den Basizitätskonstanten der hydrierten bzw. nicht-hydrierten Verbindungen. — Alle Cyclohexene **3a–i** und **4a, e, g, i** besitzen analgetische Aktivität; die Cyclohexane **7–10, 17** und **22–25** besitzen keine oder nur schwache analgetische Eigenschaften.

Studies on Cyclohexenes, I. Synthesis and Reactions of 3-Amino-4-phenyl-cyclohexenes-(1), a Novel Class of Analgesics

Ethyl atropate (**1a**) and related alkenes (**1b–e**) undergo diene-(1,4)-cycloaddition reactions with the electron-rich 1-amino-butadienes-(1,3) **2a–e** to give the stable, stereoisomeric 3-amino-4-phenyl-cyclohexenes-(1) **3a–i** and **4a–i**. The ratio of the isomers does not depend on the dielectric constant of the solvent used in case of 3^r-dimethylamino-4^c-ethoxycarbonyl-4^l-phenyl-cyclohexene-(1) (**3a**) and 3^r-dimethylamino-4^l-ethoxycarbonyl-4^c-phenyl-cyclohexene-(1) (**4a**). It however depends on the spatial requirements of the substituents of the alkene and diene (table 1). Structures of **3a** and **4a** have been established by NMR, mass and infrared spectra analysis and by degradation. — Assigned conformational preferences to **3a–i** and **4a–i** are confirmed by the hydrogenation rate of the cyclohexene double bond, by supra-annular effects and by the basicity constants of the hydrogenated and nonhydrogenated compounds. — All cyclohexenes **3a–i** and **4a, e, g, i** are active analgesics. The cyclohexanes **7–10, 17**, and **22–25** have no or only weak analgesic properties.

Im Hinblick auf die Synthese neuartiger Arzneimittel mit analgetischer Aktivität erschien uns die Untersuchung der Reaktivität von Atropasäure-Derivaten, insbesondere des Atropasäureäthylesters (**1a**) als En-Komponente bei der Dien-(1,4)-Cyclo-

addition von Interesse: 1) In **1a** und verwandten Enen liegt die analgetiphere Gruppe $\text{C}_6\text{H}_5-\text{C}-\text{CO}-$ präformiert vor. — 2) Aus **1a** sollten mit entsprechenden Dienen Derivate des Cyclohexens und -hexans entstehen, die strukturelle Beziehungen zu Analgetica vom Pethidin- und Prodin-Typ haben. — 3) Die 1.1-unsymmetrisch substituierten Ene **1a–e** lassen als Reaktionsprodukte stereoisomere Cyclohexene erwarten, deren Studium das Wissen über die Struktur-Aktivitäts-Beziehungen in der Klasse der Analgetica vermehren könnte.

Mit **1a** als En-Komponente gelang bisher noch keine Dien-(1.4)-Addition.

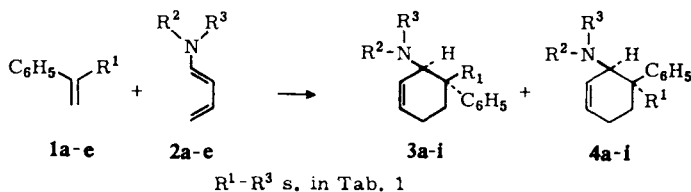
Dies überrascht nicht, da die Doppelbindung im En von der Äthoxycarbonylgruppe nur wenig aktiviert werden kann^{1,2}; darüber hinaus degradiert die geminale Disubstitution Äthylene zu schlechten Dienophilen³.

Geeignete Lösungsmittel^{4–6}, insbesondere aber Zusätze von Brønstedt-Säuren^{7,8} können einen positiven Effekt auf die Reaktionsgeschwindigkeit der Dien-(1.4)-Addition ausüben. Jedoch auch unter Berücksichtigung dieser Erkenntnisse konnten wir Butadien-(1.3), 1-Chlorbutadien-(1.3) und 1-Acetoxy-butadien-(1.3) nicht an **1a** addieren.

Durch Einführung eines besonders Elektronen-reichen Liganden in die Dien-Komponente gelang die 1.4-Addition von **1a**. Wir verwendeten dafür 1-Amino-butadiene-(1.3), die auch die Darstellung von basisch substituierten Cyclohexenen und Cyclohexanen ermöglichten.

1-Amino-butadiene-(1.3) sind wegen ihrer Instabilität nur wenig bearbeitet worden. Der erste Repräsentant dieser Reihe, das 1-Dimethylamino-butadien-(1.3) (**2a**) wurde früher⁹ als 1-Dimethylamino-3-methyl-allyl angesehen. *Langenbeck* und Mitarbeiter^{10,11} erkannten die Butadien-Struktur und führten mit 1-Diäthylamino-butadien erstmals eine Dien-(1.4)-Addition durch.

1a–e vereinigen sich mit den 1-Amino-butadienen-(1.3) **2a–e** überraschend leicht in exothermer Reaktion zu den Addukten **3a–i** und **4a–i** (Tab. 1):



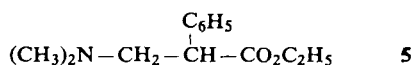
- 1) *H. L. Holmes*, *Org. Reactions* **4**, 60 (1948), und zwar S. 71.
- 2) *J. Sauer, H. Wiest und A. Mielert*, *Chem. Ber.* **97**, 3183 (1964).
- 3) *J. G. Martin und R. K. Hill*, *Chem. Reviews* **61**, 537 (1961), und zwar S. 540.
- 4) *M. Gillois und P. Rumpf*, *Bull. Soc. chim. France* **1959**, 1823.
- 5) *A. Wassermann*, *Trans. Faraday Soc.* **34**, 138 (1938).
- 6) *J. A. Berson und W. A. Mueller*, *Tetrahedron Letters* [London] **1961**, 131.
- 7) *P. Yates und P. Eaton*, *J. Amer. chem. Soc.* **82**, 4436 (1960).
- 8) *G. I. Fray und R. Robinson*, *J. Amer. chem. Soc.* **83**, 249 (1961).
- 9) *C. Mannich, K. Handke und K. Roth*, *Ber. dtsch. chem. Ges.* **69**, 2112 (1936).
- 10) *W. Langenbeck, O. Gödde, L. Weschky und H. Blachnitzky*, *Angew. Chem.* **52**, 576 (1939).
- 11) *W. Langenbeck, O. Gödde†, L. Weschky und R. Schaller*, *Ber. dtsch. chem. Ges.* **75**, 232 (1942).

Tabelle 1. Dien-Additionen von Atropasäureäthylester (**1a**) und verwandten Alkenen **1b–e** an 1-Amino-butadiene-(1.3) **2a–e** zu 4-Phenyl-3-amino-cyclohexenen-(1) **3a–i** und **4a–i**

R ¹ (Nr.)	R ² /R ³ (Nr.)	Reakt.-Zeit (Reakt.-Temp.)	Reakt.-Produkte (Verhältnis) ^{a)}	Ausbeute ^{a)} an 3+4
CO ₂ C ₂ H ₅ ^{b)} (1a)	CH ₃ /CH ₃ ^{c)} (2a)	15 Std.n. (20°)	3a, 4a (3 : 1)	87 %
CO ₂ C ₂ H ₅ (1a)	C ₂ H ₅ /C ₂ H ₅ ^{d)} (2b)	20 Std.n. (20°)	3b, (4b) ^{e)} (10 : 1)	70 %
CO ₂ C ₂ H ₅ (1a)	—(CH ₂) ₅ — ^{f)} (2c)	2 Tage (20°)	3c, (4c) ^{e)} (20 : 1)	72 %
CO ₂ C ₂ H ₅ (1a)	H/CH ₃ (2d)	1 Tag (20°)	3d, (4d) ^{e)} (10 : 1)	11 %
CO ₂ C ₂ H ₅ (1a)	—(CH ₂) ₄ — (2e)	2 Tage (20°)	3e, 4e (4 : 1)	75 %
COCH ₃ ^{g)} (1b)	CH ₃ /CH ₃ (2a)	20 Std.n. (20°)	3f, (4f) ^{e)} (4 : 1)	70 %
CN ^{e)} (1c)	CH ₃ /CH ₃ (2a)	1 Tag (20°)	3g, 4g (1.5 : 1)	25 %
CO ₂ C ₃ H ₇ (iso) (1d)	CH ₃ /CH ₃ (2a)	1 Tag (20°)	3h, (4h) ^{e)} (5 : 1)	75 %
CO ₂ CH ₃ ^{h)} (1e)	CH ₃ /CH ₃ (2a)	15 Min. (140°)	3i, 4i (2 : 1) ^{h)}	68 %

a) Bestimmt am rohen Gemisch der isomeren Basen; Reaktionsmedium Benzol. — b) H. Schinz und M. Hinder, *Helv. chim. Acta* **30**, 1349 (1947). — c) s. Lit.⁹⁾. — d) S. Hünig und H. Kahanek, *Chem. Ber.* **90**, 238 (1957). — e) Eingeklammerte Produkte sind nicht rein zu gewinnen. — f) G. Opitz und W. Merz, *Liebigs Ann. Chem.* **652**, 142 (1962). — g) W. Wilson und Z.-Y. Kyi, *J. chem. Soc. [London]* **1952**, 1321. — h) In Xylol. — i) J. W. Baker und A. Eccles, *J. chem. Soc. [London]* **1927**, 2125.

Die Reaktionen wurden vorzugsweise in Benzol oder ohne Lösungsmittel vorgenommen. Der vollständige Verbrauch der 1-Amino-butadiene-(1.3) wurde anhand ihrer charakteristischen Farbreaktion mit Eisessig (intensive Rotfärbung) erkannt. Die geringe Gesamtausbeute bei der Reaktion von **2d** mit **1a** zeigt die Instabilität von **2d**. Analog werden die Ausbeuteverhältnisse bei der Addition von **1c** an **2a** durch außerordentliche Polymerisationsneigung¹²⁾ von **1c** bestimmt. Ein Einfluß der Lösungsmittel-Polarität auf das Verhältnis **3 : 4** war zu erwarten¹³⁾. Er wirkt sich jedoch nicht aus, da andere Effekte (S. 68) die Orientierung bei den Additionsreaktionen zwischen **1** und **2** diktieren. Tab. 2 gibt die Ergebnisse für **3a** und **4a** wieder. Wie man erkennt, drängt sich eine *Nebenreaktion* in den Vordergrund: die Bildung des 3-Dimethylamino-2-phenyl-propionsäureäthylesters (**5**), formal entstanden durch Addition von Dimethylamin an **1a**.



¹²⁾ J. M. Stewart und C. H. Chang, *J. org. Chemistry* **21**, 635 (1956).

¹³⁾ J. A. Berson, Z. Hamlet und W. A. Mueller, *J. Amer. chem. Soc.* **84**, 297 (1962).

Die Bildungstendenz von **5** geht der „Acidität“ des Lösungsmittels etwa parallel, was den Verdacht nahelegt, daß die Entstehung von **5** durch die Polykondensation des Diens **2a** (unter Abspaltung von Dimethylamin) gefördert wird. Ein Zusammenhang zwischen der gebildeten Menge an **5** und der Dielektrizitätskonstanten ϵ des Lösungsmittels besteht nicht (Tab. 2).

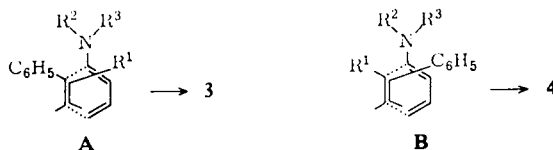
Tabelle 2. Einfluß des Lösungsmittels (Dielektrizitätskonstante ϵ) auf das Verhältnis **3a**: **4a** und auf die Bildung von 3-Dimethylamino-2-phenyl-propionsäureäthylester (**5**)

Lösungsmittel	Verhältnis 3a : 4a ^{a)}	5a [% d. Th.]	ϵ ^{b)}
Aceton	2.5 : 1	4.5	20.7
Triäthylamin	2.5 : 1	5.5	2.4
Benzol	3 : 1	6.0	2.3
Acetonitril	2.5 : 1	12.5	36.7
Methylenchlorid	2.5 : 1	24.5	9.1
Formamid	2.5 : 1	33.5	109.5
Methanol	3.5 : 1	43.0	32.6
Phenol	—	99	10.0

^{a)} Gaschromatographisch bestimmt. — ^{b)} H. M. Rauen, Biochemisches Taschenbuch, 2. Auflage, Teil II, S. 110, Springer Verlag, Berlin 1964.

Aus Tabelle 1 geht hervor, daß bei allen Dien-(1.4)-Additionen zwischen **1** und **2** die beiden isomeren Verbindungen **3** und **4** im Verhältnis 1.5/1 bis 20/1 entstehen. Das Verhältnis **3/4** wurde auf gas- oder dünnschicht-chromatographischem Weg bestimmt. Das in größerer Menge vorhandene Isomere hat stets die größere Retentionszeit bzw. den größeren R_F -Wert. Die Reaktion zwischen **2a** und Acrylsäureäthylester läuft wesentlich langsamer ab als diejenige zwischen **2a** und **1a** und führt zu einheitlichem **6** (Tab. 3). Mit Styrol reagiert das thermisch labile **2a** innerhalb 20–110° nicht.

Der stereospezifische Charakter der Dien-(1.4)-Cycloaddition gilt als Beweis für die Vorstellung, daß die En- und die Dien-Komponente vor der Reaktion einen Zustand relativer gegenseitiger Orientierung durchlaufen. Bei der Umsetzung von **1** und **2** können sich zwei Orientierungskomplexe **A** und **B** bilden, die sich in ihrer „Doppelbindungsichte“¹⁴⁾, d. h. im



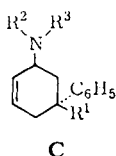
Überlappungsintegral ihrer π -Orbitale, unterscheiden. Der relative Betrag der Doppelbindungsichte (unter Einbeziehung der freien Elektronenpaare) ist für **A** größer als für **B**, so daß **A** anteilmäßig im Endprodukt überwiegen sollte. In die Produktverteilung geht darüber

¹⁴⁾ A. S. Onishchenko, Diene Synthesis, 1. Aufl., S. 45, D. Davey, New York 1964 (Übersetzung).

hinaus ein sterischer Faktor ein, der, wie man aus Tab. 1 entnehmen kann, sich bei **4** stärker bemerkbar macht als bei **3**; demnach wird **A** mit zunehmender Raumerfüllung von R^2/R^3 auf Kosten von **B** weiter begünstigt (Reihe **3a**, **3e**, **3b**, **3c**).

Eine gegenläufige, jedoch weniger ausgeprägte Tendenz aufgrund zunehmender Raumbeanspruchung durch R^1 drückt sich in der Reihe **4g**, **4i**, **4a**, **4h** aus. Für das Ausscheren von **3d/4d** aus dieser Reihe machen wir die Ausbildung einer zusätzlich stabilisierenden Wasserstoffbrückenbindung zwischen $-NHCH_3$ und $-CO_2C_2H_5$ in **A** verantwortlich.

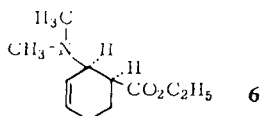
Da **1** und **2** im Hinblick auf das En- und Dien-System asymmetrisch substituiert sind, muß auch mit der Entstehung von „*meta*“-Isomeren **C** neben den „*ortho*“-Verbindungen **3** und **4** gerechnet werden. Die Verschiebung der Elektronendichte im



Dien **2** wird durch einen $+I(+M)$ -Substituenten bewirkt, diejenige im Dienophil **1** durch zwei Substituenten mit $-I$ -Effekten. Da NR_1R_2 unter den Substituenten am C-1 des Diens den größten $+I$ -Effekt ausübt, sollte man aufgrund der starken Dipol-Dipol-Orientierung der Komponenten **1** und **2** ausschließlich Produkte mit *o*-Anordnung der Substituenten am Cyclohexen-Ring erwarten. Es konnte in keinem Fall – auch nicht für **2c** mit dem voluminösen NC_5H_{10} -Rest – ein *m*-Produkt **C** nachgewiesen werden.

Am Beispiel der Umsetzungen von 1-Alkyl-butadienen-(1.3) mit Acrylestern und α -Methylacrylestern wurde dagegen gezeigt¹⁵⁾, daß der Gehalt an *m*-Isomeren im Endprodukt mit zunehmender Raumbeanspruchung der Substituenten am C-1 des Diens ansteigt. Die ausgeprägten Dipol-Wechselwirkungen verhindern in unserem Fall ein ähnliches Ergebnis.

Die Überlagerung sterischer und elektronischer Faktoren im Reaktionsablauf der Dien-(1.4)-Cycloaddition wird anhand der Angaben in Tab. 3 deutlich: Trotz zunehmender Polarisierung der En-Doppelbindung in Richtung Styrol, Acrylester, **1a**, kann das schwer polarisierbare Butadien mit **1a** nicht reagieren. Das Elektronenreiche und leicht polarisierbare **2a** wird von den sterischen Verhältnissen im En offensichtlich nicht beeinflusst, wie ein Vergleich der Bildungsgeschwindigkeiten von **3a/4a** gegenüber **6** lehrt. Seine Umsetzungsgeschwindigkeit wird nur vom elektronischen



¹⁵⁾ I. N. Nazarov, Yu. A. Titov und A. I. Kuznetsova, [Ber. Akad. Wiss. UdSSR] **124**, 586 (1969) [C. A. **53**, 11268 (1959)].

Zustand der Doppelbindung im En diktiert. Der ausgeprägte Dipolcharakter von **2a** sorgt für ausschließliche *o*-Orientierung; dagegen ist das schwer polarisierbare *trans*-Piperylen zu *m*-Additionen geeignet. Die Möglichkeiten zur Ausbildung stabilisierter polarer Strukturen beim En und beim Dien spielen demnach eine größere Rolle als Elektronen-Reichtum im Dien und Elektronen-Defizit im En.

Tabelle 3. Dien-(1.4)-Cycloadditionen von Styrol, Acrylester und Atropasäureäthylester (**1a**) an Butadien-(1.3), *trans*-Piperylen und 1-Dimethylamino-butadien-(1.3) (**2a**)

Addukt-Bildung mit	Butadien-(1.3)		<i>trans</i> -Piperylen		2a	
	Reakt.-Bedingungen	Ausbeute	Reakt.-Bedingungen	Ausbeute (Verhältnis <i>o</i> : <i>m</i>)	Reakt.-Bedingungen	Ausbeute (<i>o</i> -Isomeres)
Styrol	170–180°, 14 Stdn.	30% ^{a)}	200°, 2 Stdn.	40% ^{c)} (6:1)	110°, 10 Stdn. ^{e)}	—
Acrylester	160°, 15 Stdn.	94% ^{b)}	20°, 1 Jahr ^{d)}	64% ^{c)} (18:1)	20°, 8 Tage	82% 6
1a	—	—	—	—	20°, 15 Stdn. ^{f)}	87% 3a + 4a

^{a)} K. Alder und H. F. Rickert, Ber. dtsch. chem. Ges. **71**, 379 (1938). — ^{b)} J. Monnin, Angew. Chem. **69**, 762 (1957). — ^{c)} s. Lit. ¹⁴⁾, dort S. 140. — ^{d)} Bei 200° sind nach 2 Stdn. 85% d. Th. (*o*:*m* = 6.8:1) entstanden^{c)}. — ^{e)} In 8 Tagen bei 20° erfolgte ebenfalls keine Reaktion. — ^{f)} In 10 Min. bei 80° entstehen 85% d. Th. **3a** + **4a**.

Die Verbindungen **3** und **4** zeichnen sich durch *thermische und chemische Stabilität* aus. Sie lassen sich i. Vak. unzersetzt destillieren; mehrstündiges Erhitzen mit 4 *n* HCl, 2 *n* methanol. KOH oder 2 *n* äthanol. KOC₂H₅ unter Rückfluß verändert sie nicht.

Spektren

Die Substituenten N(CH₃)₂ und CO₂C₂H₅ am Cyclohexen-Ring sollten bei **3a** in 1.2-*cis*-, bei **4a** in 1.2-*trans*-Stellung angeordnet sein. Die Strukturen der Addukte **3b**–**i** und **4b**–**i** müßten sich auf die Struktur von **3a** bzw. **4a** zurückführen und damit festlegen lassen.

Massenspektren

Die Massenspektren von **3a** und **4a** sind in den wesentlichen Fragmenten identisch. Das Molekül-Ion erscheint in beiden Fällen bei *m/e* = 273. Beim Vergleich der Intensitäten der einzelnen Fragment-Ionen findet man geringe, aber charakteristische Unterschiede.

Im Massenspektrum von **3a** tritt das Fragment *m/e* = 228 (Abspaltung von Äthoxyl) bevorzugt auf. Bezogen auf die Intensität des Molekül-Ions ist das Intensitätsverhältnis *M*⁺/(*M*⁺–45) bei **3a** = 0.26, bei **4a** = 0.19. Diese Unterschiede sprechen für die Beteiligung einer *Ringstruktur* bei der Fragmentierung von **3a**, welche nur dann denkbar ist, wenn N(CH₃)₂ und CO₂C₂H₅ *cis*-ständig sind.

Während im Massenspektrum von **4a** der Verlust eines Methyl-Radikals am Molekül-Ion beobachtet wird (*m/e* = 258), tritt diese Abspaltung im Spektrum von **3a** nicht auf.

Das Fragment *m/e* = 72 tritt bei **3a** in der gleichen Stärke wie das Molekül-Ion auf; im Spektrum von **4a** erreicht es dagegen nur die halbe Intensität.

gruppe und der Phenyl-Rest *cis*-ständig und an benachbarten C-Atomen angeordnet sein müssen. Ferner ist es für das Signal bei 4.77 ppm erforderlich, daß in **3a** die Dimethylaminogruppe und das Allyl-Proton d am gleichen C-Atom stehen.

Tabelle 4. NMR-Daten von **3a** und **4a** in CDCl_3

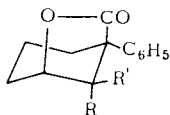
Signale in ppm; s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quadruplett, m = Multipllett; Zahlen in Klammern = Anzahl der Protonen.

Proton	NMR-Daten von	
	3a -hydrochlorid	4a -hydrochlorid
a	1.23 (t; 3)	1.20 (3)
b	2.95 (m)	2.41 (d) 2.62 (d)
c	4.35 (q; 2.2)	4.19 (q; 1.9)
d	4.77 (m; 1.1)	4.67 (m; 0.9)
e	6.16 (da); 1.8)	6.25 (da); 1.9)
f	7.37 (s; 5)	7.53 (mb); 5.3)
g	11.17 (m; 0.9)	11.22 (m; 0.9)
aliphat. Ring	1.6–2.8 (10.2)	1.6–2.8 (10.3)

a) Ungleiches Dublett. — b) Komplexes Multipllett.

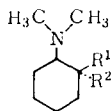
IR-Spektren

Die IR-Spektren von **3a** und **4a** wurden zur Strukturaufklärung von **3b–i** und **4e, g, i** (S. 77) mit herangezogen, da eine für die *trans*-Anordnung von $\text{R}^1/\text{NR}^2\text{R}^3$ charakteristische Bande auftritt, wie die paarweise Anordnung der Stereoisomeren **3a, e, g, i** bzw. **4a, e, g, i** in Tab. 5 zeigt. Die mittelstarke, meist scharfe Bande bei



7: R = H, R' = N(CH₃)₂

8: R = N(CH₃)₂, R' = H

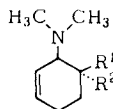


9: R¹ = CO₂C₂H₅, R² = C₆H₅

10: R¹ = C₆H₅, R² = CO₂C₂H₅

13: R¹ = CO₂H, R² = C₆H₅

14: R¹ = C₆H₅, R² = CO₂H



11: R¹ = CO₂H, R² = C₆H₅

12: R¹ = C₆H₅, R² = CO₂H

1166–1176 cm⁻¹ im Hydrochlorid und 1153–1174 cm⁻¹ in der freien Base ordnen wir einer C–N-Streckschwingung der (quasi)-axial gebundenen NR₂R₃-Gruppe zu. Aus einer (quasi)-axialen Anordnung von NR₂R₃ folgt aber ihre *trans*-Stellung in Bezug auf R¹. Für diese Zuordnung sprachen mehrere Gründe (Tab. 5): 1) Das Auftreten der ν(C–N)-Bande ist unabhängig von der Art des Substituenten R¹. —

Tabelle 5. IR-Banden [cm^{-1}] von 4-Phenyl-3-amino-cyclohexenen-(1) und verwandten Verbindungen

Verbindung	$\nu(\text{C}=\text{O})$	$\nu(\text{C}-\text{O}-\text{C},$ asymm.)	$\nu(\text{C}-\text{O}-\text{C},$ symm.)	$\nu(\text{C}-\text{N})^{\text{e)}$	$\nu(\text{C}-\text{N})^{\text{f)}$
3a · HCl	1718	1232	1042/1018	—	—
4a · HCl	1709	1225	1022	1176	1159
3e · HCl	1724	1218	1038	—	—
4e · HCl	1712	1229	1079/1018	1172	1157
4g · HCl	—	—	—	1166	1172 ^{d)}
3i · HCl	1730	1235	1041/1054	—	—
4i · HCl	1718	1232	1078/1066	1167	1160
7 · HCl	1761	—	1136	—	—
8 · HCl	1761	—	1136	1175	1153
9 · HCl	1718	1217	1139	—	—
10 · HCl	1709	1224	1134	1172	1164
11	1613 ^{a)}	—	—	—	—
12	1616 ^{a)}	—	—	1167	1174
13	1626 ^{a)}	—	—	— ^{b)}	—
14	1623 ^{a)}	—	—	— ^{b)}	1166
6	1727	1220	1042	— ^{c)}	1159

a) $\nu(\text{CO}_2^-)$, asymm.). — b) Als Hydrochlorid nicht gemessen. — c) Hydrochlorid instabil. — d) Schwach. — e) Im Hydrochlorid. — f) In der Base.

2) Vorkommen und Lage der $\nu(\text{C}-\text{N})$ -Bande werden nicht davon beeinflusst, ob die Aminogruppe mit einem Cyclohexen- oder mit einem Cyclohexan-Ring verbunden ist. — 3) Die Bande tritt auch im Spektrum von **6** auf, obwohl hier die Dimethylamino- und die Äthoxycarbonyl-Gruppe in *cis*-Stellung stehen¹⁶⁾. Aufgrund von A-Spannung¹⁷⁾ liegt jedoch der überwiegende Teil der Population mit quasi-axialer Anordnung für die Dimethylaminogruppe vor. — 4) Die Bande fehlt im IR-Spektrum von *N,N*-Dimethylamino-cyclohexylamin, dessen Dimethylamino-Rest nahezu ausschließlich in äquatorialer Lage angeordnet ist¹⁸⁾.

Die IR-Spektren¹⁹⁾ der beiden Isomeren **3a** und **4a** sind in ihrem Typ sehr ähnlich. Der wesentlichste Unterschied tritt jeweils im Bereich $1111-1176\text{ cm}^{-1}$ für die $\nu(\text{C}-\text{N})$ -Bande auf (Tab. 5).

¹⁶⁾ Vgl. 3-Diäthylamino-4-äthoxycarbonyl-cyclohexen-(1); Lit.^{d)} in Tab. 1.

¹⁷⁾ Vgl. F. Johnson, Chem. Reviews **68**, 375 (1968).

¹⁸⁾ E. L. Eitel, Angew. Chem. **77**, 784 (1965).

¹⁹⁾ Veröffentlichung voraussichtlich in der Dokumentation für Molekülspektroskopie, Verlag Chemie GmbH, Weinheim.

Konformation

Die quasi-axiale Anordnung eines Liganden in 3(oder 6)-Stellung des Cyclohexens stößt auf weniger Widerstand als die axiale Anordnung im gesättigten System. *Ferrier* und *Prasad*²⁰⁾ haben keine signifikante Bevorzugung hinsichtlich quasi-äquatorialer oder quasi-axialer Anordnung für die Methoxy- und Acetoxy-Gruppe gefunden. *Rickborn* und *Lwo*²¹⁾ fanden für die Methylgruppe in 4-Stellung nur einen $-\Delta G_{Me}^0$ -Wert von 1 kcal/Mol; der entsprechende Wert beim Cyclohexan ist 1.7 kcal/Mol²²⁾. Substituenten mit noch kleineren $-\Delta G_X$ -Werten, wie z. B. die Halogene, bevorzugen in der 4-Stellung bereits die axiale vor der äquatorialen Anordnung²³⁾. Bei Liganden mit einem wesentlich größeren Wirkungsradius (kleineren Bindungsabstand) als dem der Halogen, Methyl- oder Methoxy-Gruppe steigt die Neigung, entsprechende konformative Lagen wie im Cyclohexan einzunehmen.

Gebunden an das Cyclohexan weisen die Phenylgruppe und der Äthoxycarbonyl-Rest eine Differenz von $\Delta(-\Delta G^0) = 1.9$ kcal/Mol zugunsten der Phenylgruppe auf²²⁾. Die Umgebung eines in der äquatorialen Position am C-4 des Cyclohexens fixierten Substituenten unterscheidet sich am wenigsten von der eines äquatorialen Substituenten am Cyclohexan. Eine stärker veränderte Situation findet dagegen der axiale Ligand am C-4 im Cyclohexen vor. Da die Änderungen in der Umgebung bei der Ringisomerie jedoch für Phenyl und Äthoxycarbonyl in **3a** und **4a** die gleichen sind, dürfen wir annehmen, daß $\Delta(-\Delta G^0)$ für Phenyl und Äthoxycarbonyl auch am C-4 des Cyclohexens gleich 1.9 kcal/Mol zu setzen ist. Anhand des $-\Delta G_{Me}^0$ -Wertes für Methyl am C-4 im Cyclohexen läßt sich der Betrag für die Äthoxycarbonylgruppe am nämlichen Substitutionsort zu ca. 0.6 kcal/Mol angeben. Daraus folgt ein ΔG_{ϕ}^0 -Wert für Phenyl am C-4 des Cyclohexens von ca. 2.5 kcal/Mol. Das bedeutet, daß im physiologischen Temperaturbereich etwa 98% der Molekülpopulation von **3a** und **4a** eine axiale Äthoxycarbonyl- und eine äquatoriale Phenyl-Position vorweisen. An dieser Situation sollte die Anwesenheit eines weiteren Substituenten am C-3 des Cyclohexens wenig ändern. Es läßt sich auch an Raummodellen zeigen, daß die zusätzliche Rotationsbehinderung für die äquatoriale Phenylgruppe durch die quasi-axiale Dimethylaminogruppe in **4a** nur wenig größer ist, als durch eine quasi-äquatoriale (**3a**). Die etwas stärkere Behinderung der Äthoxycarbonylgruppe durch die quasi-äquatoriale Dimethylaminogruppe in **3a** sollte durch Dipol-Dipol-Wechselwirkungen zwischen den beiden Liganden kompensiert werden. Dafür spricht die regelmäßige Verschiebung der $\nu(\text{CO})$ -Bande um ca. 10 cm^{-1} nach höheren Wellenzahlen bei den Hydrochloriden der Verbindungen **3a**, **e**, **i** und **9** gegenüber **4a**, **e**, **i** und **10** (Tab. 5), die durch eine verstärkte Positivierung des Carbonyl-C-Atoms bedingt ist.

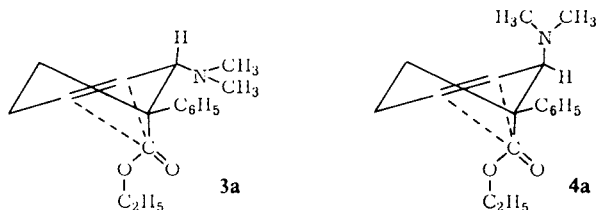
²⁰⁾ R. J. Ferrier und N. Prasad, J. chem. Soc. [London] (C) 1967, 1417.

²¹⁾ B. Rickborn und S.-Y. Lwo, J. org. Chemistry 30, 2212 (1965).

²²⁾ E. L. Eliel, N. L. Allinger, S. J. Angyal und G. M. Morrison, Conformational Analysis, J. Wiley & Sons, London 1965, S. 44.

²³⁾ K. Sakashita, J. chem. Soc. Japan [Kōgyō Kagaku Zasshi] 80, 972 (1959) [C. A. 54, 2008 (1961)]; 81, 49 (1960) [C. A. 54, 12015 (1961)].

Die axiale Anordnung der Äthoxycarbonylgruppe in **3a** und **4a** sollte ferner durch eine supra-annulare Wechselwirkung²⁴⁾ mit der Cyclohexen-Doppelbindung stabilisiert werden.



Folgende experimentellen Befunde können als Hinweise auf die Raumstrukturen von **3a** und **4a**²⁵⁾ betrachtet werden:

1) Sperrige Substituenten in axialer oder quasi-axialer Anordnung auf *beiden* Seiten des Cyclohexen-Ringes sollten die Geschwindigkeit der katalytischen Hydrierung stark herabsetzen. Bei äquatorialer Anordnung der Phenylgruppe in **3a** sind, wegen der *cis*-Anordnung von $\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$ und $\text{N}(\text{CH}_3)_2$, die Substituenten auf *einer* Ringseite angeordnet; einer Annäherung der Doppelbindung an die Katalysator-Oberfläche steht nichts im Wege; es wird für diesen Fall leichte und vollständige Hydrierbarkeit erwartet. Durch Einschwenken der Phenylgruppe in die axiale Position verbliebe für den Dimethylamino-Rest nur die quasi-axiale Anordnung; damit wären *beide* Ringseiten wirksam abgeschirmt, und die Hydrierung würde erschwert oder verhindert werden. Bei **4a** liegen die Verhältnisse umgekehrt. Die Daten der Tab. 6 zeigen, daß die *Phenylgruppe äquatorial* angeordnet ist.

2) Steht die Äthoxycarbonylgruppe in **3a** und **4a** axial, so sollte sie zu einem elektrophilen Angriff auf die Doppelbindung geneigt sein. In Gegenwart von konzentrierter Schwefelsäure bilden sich aus **3a** und **4a** die Lactone **7** und **8** (Formeln auf S. 71) in guten Ausbeuten.

Die Carbonyl-Bande (KBr) der Hydrochloride von **7** und **8** bei 1761 cm^{-1} (Tab. 5) schließt die δ -Lacton-Struktur aus²⁶⁾.

Tabelle 6. Katalytische Hydrierung von **3a** und **4a** an PtO_2 in Dioxan

Nr.	Temperatur (Druck)	Hydrier- dauer	Ausbeute
3a	20° (1 atü)	1 Stde.	95% 9
4a	20° (1 atü)	2 Std.	— a)
4a	60° (80 atü)	7 Std.	80% 10

a) Hydrierung abgebrochen, da keine Wasserstoff-Aufnahme.

²⁴⁾ G. P. Kugatova-Shemyakina und G. M. Nikolaev, Tetrahedron [London] **23**, 2987 (1967).

²⁵⁾ Die vorgeschlagenen Stereoformeln erheben keinen Anspruch auf Wiedergabe einer absoluten Konfiguration; aus Gründen der Vereinfachung wurde darauf verzichtet, die jeweiligen Spiegelbildisomeren mit aufzuführen.

²⁶⁾ N. B. Colthup, L. H. Daly und S. E. Wiberley, Introduction to Infrared and Raman Spectroscopy, 1. Aufl., S. 253, Academic Press, New York 1964.

Diese Reaktivität der Äthoxycarbonylgruppe in **3a** und **4a** steht im Gegensatz zu ihrer Reaktionsträgheit bei der alkalischen Verseifung, was als „negative“ Auswirkung des supra-annularen Effektes auf die Reaktionsbereitschaft der Äthoxycarbonylgruppe gegenüber dem Angriff nucleophiler Agentien gedeutet werden kann.

3) **4a** ist eine stärkere Base als die entsprechende *cis*-Verbindung **3a**. Wegen der Überlagerung ungleicher, die Basizität beeinflussender Effekte in **3a** und **4a** gestattet dieser experimentelle Befund jedoch keine konformative Zuordnung für **3a** und **4a**. Besser ist es, ein Differenz-Verfahren anzuwenden, wobei sterisch gleichartig gebaute Verbindungen miteinander verglichen werden sollen. Bei der katalytischen Hydrierung von **3a** zu **9** und **4a** zu **10** ist der Gewinn an Basizität (Tab. 7) bei **3a** wesentlich größer als bei **4a**, da die Überlappung zwischen den π -Orbitalen der Doppelbindung und dem freien Elektronenpaar am Stickstoff in **3a** bei quasi-äquatorialer Lage der Dimethylaminogruppe weit ausgeprägter ist als in **4a** mit quasi-axialer Konformation.

Tabelle 7. Basizitätskonstanten der Verbindungen **3a**, **4a**, **9** und **10**

Verbindung	$pK_b^{a)}$	$\Delta pK_b^{b)}$
3a	7.7	2.6
9	5.1	
4a	6.2	0.3
10	5.9	

^{a)} Bei 20° in Wasser. — ^{b)} $\Delta pK_b = pK_b$ (ungesätt. Amin) — pK_b (gesätt. Amin).

Weitere Reaktionen und Abbau

Die Verseifung von **3a** und **4a** zu den Aminosäuren **11** und **12** (Formeln auf S. 71) gelang mit guten Ausbeuten durch mehrstündiges Erhitzen mit Kaliumhydroxid in wasserhaltigem Dimethylsulfoxid auf 100–130°. Dabei schieden sich nach dem Erkalten die Kaliumsalze von **11** bzw. **12** ab. Durch Reaktion mit Äthyljodid in Dimethylformamid können diese Kaliumsalze wieder in **3a** bzw. **4a** übergeführt werden.

Ähnlich wie **3a** und **4a** lassen sich auch die hydrierten Verbindungen **9** und **10** zu den Aminosäuren **13** bzw. **14** (Formeln auf S. 71) verseifen.

Die Basizitätskonstanten der Aminosäuren **11**–**14** zeigt die Tab. 8. Hier ist ebenfalls, wenn auch nicht so ausgeprägt wie bei den Basen **3a**, **4a**, **9** und **10**, die Differenz der pK_b -Werte von **11** und **13** größer als die Differenz der pK_b -Werte von **12** und **14**.

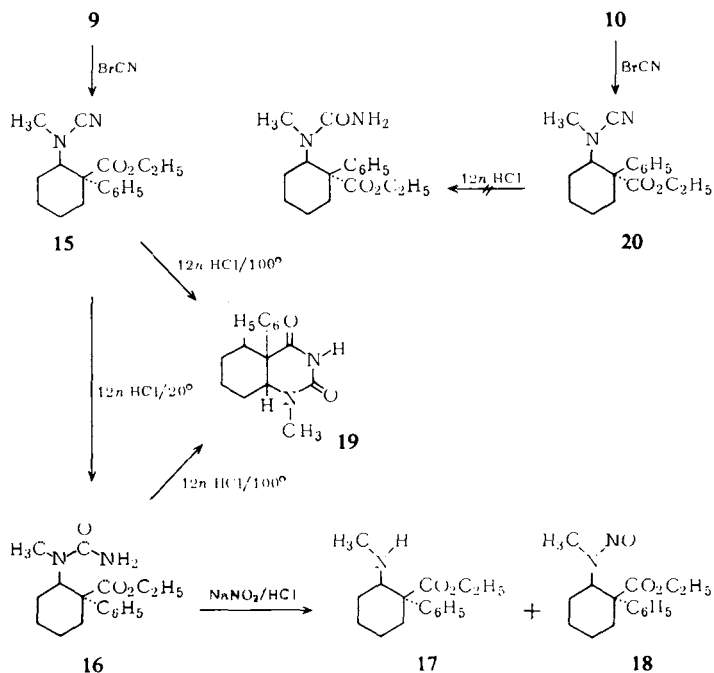
Tabelle 8. Basizitätskonstanten der Aminosäuren **11**–**14**

Verbindung	$pK_b[N^+(CH_3)_2H]^{a)}$	$\Delta pK_b^{b)}$
11	10.2	1.2
13	11.4	
12	9.9	0.8
14	10.7	

^{a)} Bei 20° in Wasser. — ^{b)} $\Delta pK_b = pK_b$ (gesätt. Aminosäure) — pK_b (ungesätt. Aminosäure).

Die *Hydrierungsprodukte* von **3a**, **4a**, **9** und **10** wurden dem Braunschen Abbau unterworfen: Nach 12stündigem Kontakt mit Bromcyan in Benzol bei 20° waren **9** zu 95% und **10** zu 25% in die entsprechenden Cyanamide **15** bzw. **20** übergegangen. **15** wurde mit konz. Salzsäure bei Raumtemperatur quantitativ zum Harnstoff **16** hydrolysiert. Alle Versuche zur sauren oder alkalischen Verseifung von **16** führten zu **19** und nicht zu dem erwarteten **17**. **19** wurde auch unmittelbar aus **15** mit konz. Salzsäure bei 100° erhalten. **17** bildete sich aus **16** mittels salpetriger Säure. Es war stets von ca. 10% d. Th. **18** begleitet.

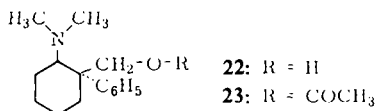
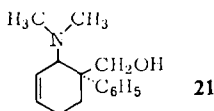
Ein analoger Abbau wie mit **9** war mit **10** nicht durchführbar. Die Hydrolyse der Nitrilgruppe in **20** war im Einklang mit der axialen Anordnung des *N*-Methyl-cyanamid-Restes durch die bei **15** angewendeten Methoden nicht zu erreichen. Mit konz. Salzsäure im Bombenrohr wurde nur ein nicht-trennbares Gemisch erhalten.



Bemerkenswert ist die *Stabilität* von **19** gegen weitere Hydrolyse: Es übersteht mehrstündiges Erhitzen in 60proz. Schwefelsäure oder 25proz. wäßriger Kaliumhydroxid-Lösung. In dem zuletzt genannten Medium ist es löslich und wird durch Ansäuern quantitativ zurückgewonnen.

Die große Bildungstendenz und die Stabilität von **19** sind mit als chemischer Beweis für die *ortho-cis*-Anordnung von R^1 und $N(CH_3)_2$ in **3a** zu bewerten; diese Eigenschaften wären für ein *trans*-kondensiertes Perhydro-benzopyrimidin aus sterischen Gründen nicht zu erwarten.

3a und **9** konnten mit Lithiumalanat zu **21** bzw. **22** reduziert werden; nur aus **22** ließ sich das Acetyl-Derivat **23** herstellen. Die Acetylierung von **21** führte zu noch nicht identifizierten Produkten.



Die Verbindungen **3b** und **3c** ließen sich analog **3a** unter milden Bedingungen zu den Cyclohexanen **26** und **27** hydrieren (Tab. 11, S. 80).

In Tab. 9 sind Beiträge zur Sicherung der Struktur jener Verbindungen aufgeführt, die nicht im einzelnen besprochen wurden.

Tabelle 9. Sterische Zuordnung der Verbindungen **3b–i**, **4e**, **4g** und **4i**

Verbindung	IR-Bande ^{a)}	Chemische Eigenschaften	Zuordnung R^1/NR^2R^3 (S. 65)
3b	nein	Hydrierungs- geschwindigkeit wie 3a	<i>cis</i>
3c	nein	Hydrierungs- geschwindigkeit wie 3a	<i>cis</i>
3d	nein	Methylierung ^{b)} zu 3a	<i>cis</i>
3e	nein	s. Tab. 1	<i>cis</i>
4e	ja (Tab. 5)	s. Tab. 1	<i>trans</i>
3f	nein	s. Tab. 1	<i>cis</i>
3g	nein	s. Tab. 1	<i>cis</i>
4g	ja (Tab. 5)	s. Tab. 1	<i>trans</i>
3h	nein	Hydrolyse zu 11	<i>cis</i>
3i	nein	Hydrierungs- geschwindigkeit wie 3a	<i>cis</i>
4i	ja (Tab. 5)	Hydrierungs- geschwindigkeit wie 4a	<i>trans</i>

^{a)} Bei Hydrochloriden im Bereich $1166-1176\text{ cm}^{-1}$, bei Basen im Bereich $1153-1174\text{ cm}^{-1}$. — ^{b)} Nach Eschweiler-Clark.

Struktur-Aktivitäts-Beziehungen

Die Substanzen wurden zur Prüfung ihrer *analgetischen Aktivität* mit Pethidin verglichen (Tabb. 10 und 11). Ausgeprägte analgetische Aktivität ist dann vorhanden, wenn die Wirkungsstärke der Substanz in der Größenordnung derjenigen des Pethidins liegt.

Die Tabb. 10 und 11 erlauben folgende Aussagen: 1) Von einem sterischen Isomerenpaar ist jeweils die Verbindung mit *trans-Struktur* um eine Größenordnung *stärker analgetisch* (**4a**, **e**, **g**, **i**/**3a**, **e**, **g**, **i**). — 2) *Hydrierung* der Doppelbindung *reduziert die Aktivität*. Dies wird bei den *trans*-Verbindungen **4a**/**10**, **4i**/**25** (auch **8**!) und in abgeschwächtem Maße bei den *cis*-Verbindungen **3a**/**9**, **3d**/**17**, **21**/**22** deutlich. — 3) Mit *zunehmender Raumerfüllung* der Gruppe NR^2R^3 *sinkt die Aktivität* (z. B. **4a**, **4e**; **3d**, **3a**, **3c**). — 4) *Austausch der Äthoxycarbonylgruppe* gegen andere funktionelle Reste läßt die Aktivität in beiden Isomerenreihen *absinken* (**4a**, **4g**, **4i**, **3a**, **3f**, **3g**, **3i**). — 5) Optimale funktionelle und sterische Verhältnisse liegen offenbar in **4a** vor.

Die Ergebnisse der pharmakologischen Untersuchung von **4a** werden an anderer Stelle publiziert²⁷⁾.

Im (–)-Morphin, in den analgetisch aktiven Morphinanen und Isomorphinanen ist der Ring D über der aus Ring A und B bestehenden Ebene L-förmig angeordnet. Die Stickstoff-Funktion des Ringes D ist dabei mit dem Ring B axial verknüpft. In den 4-Phenyl-*trans*-3-amino-cyclohexenen **4a**, **e**, **g**, **i** ist die NR^2R^3 -Gruppe ebenfalls axial mit dem Ring verbunden.

Wie in Tab. 7 gezeigt, hat die Doppelbindung von **4a** nur einen sehr geringen Einfluß auf die Basizität der Verbindung. Die Bedeutung der Doppelbindung für die Größe der Verteilungskoeffizienten der Verbindungen mit *trans*-Struktur ist ebenfalls zu vernachlässigen. So besitzt z. B. **4a** einen Nernstschen Verteilungskoeffizienten $k = 2.5$ im System Wasser/Chloroform bei 20° (gemessen am Hydrochlorid bei pH 7); **10** zeigt unter denselben Bedingungen $k = 2.8$. Transportvorgänge sind deshalb für die Steigerung der analgetischen Aktivität beim Übergang von **10** nach **4a** auszuschließen. Hierfür könnte jedoch die durch Einführung einer Doppelbindung in **10** geänderte Stereochemie ebenso wie die zusätzliche Wechselwirkung des π -Elektronensystems dieser Doppelbindung mit einem Rezeptor verantwortlich sein.

Das besonders gut untersuchte **4a** (Tilidine; Warenzeichen Valoron) erweist sich im Tierversuch und am Menschen unseres Wissens als das erste oral vollständig resorbierbare, Sucht-unverdächtige, starke Analgeticum ohne lähmende Wirkung auf Atmung und Darm.

²⁷⁾ Publikation geplant: M. Herrmann, W. Steinbrecher und W. Held, Arzneimittel-Forsch. **20** (1970).

Tabelle 10. Eigenschaften und pharmakologische Daten von 4-Phenyl-3-amino-cyclohexenen-(I)
 Analgetische Wirkung: (+) schwach, + ausgeprägt, ++ stark.

Nr.	R ¹	R ²	R ³	Sdp./Torr	Schmp. (umkrst. aus)	Summenformel a) (Mol.-Gew.)	C oben Ber.,	H darunter Gef.	N	Anal- getische Wirkung
3a	CO ₂ C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃	101°/0.01	84° (Äthylacetat)	C ₁₇ H ₂₇ ClN ₃ O ₂ · 1.5H ₂ O (336.9)	60.61	8.18	10.53	4.16
4a	CO ₂ C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃	98°/0.01	159° (Äthylacetat)	C ₁₇ H ₂₅ ClNO ₂ (309.9)	60.85	7.97	10.77	4.44
3b	CO ₂ C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	110°/0.01	147° (Äthylacetat/Isopropyl- alkohol = 10:1)	C ₁₉ H ₃₅ ClNO ₂ (337.9)	65.84	7.81	11.45	4.52
3c	CO ₂ C ₂ H ₅	—(CH ₂) ₅ —	—	127°/0.01	168° (Aceton)	C ₁₉ H ₃₃ ClNO ₂ (349.9)	65.65	8.06	10.13	4.38
3d	CO ₂ C ₂ H ₅	H	CH ₃	—	222—223° (Isopropylalkohol/ Äthanol = 10:1)	C ₁₆ H ₂₂ ClNO ₂ (295.9)	67.53	8.34	10.50	4.15
3e	CO ₂ C ₂ H ₅	—(CH ₂) ₄ —	—	119°/0.01	170—172° (Dioxan)	C ₁₉ H ₂₆ ClNO ₂ (335.9)	67.13	8.15	10.52	4.37
4e	CO ₂ C ₂ H ₅	—(CH ₂) ₄ —	—	116—118°/0.01	177—179° (Dioxan)	C ₁₉ H ₂₆ ClNO ₂ (335.9)	68.65	8.06	10.13	4.00
3f	COCH ₃	CH ₃	CH ₃	—	146—148° (Äthylacetat/Isopropyl- alkohol = 10:1)	C ₁₆ H ₂₂ ClNO (279.8)	68.60	7.76	9.82	4.10
3g	CN	CH ₃	CH ₃	102—104°/0.01	184—186° (Isopropylalkohol)	C ₁₅ H ₂₂ ClN ₂ (262.8)	64.94	7.50	11.98	4.73
4g	CN	CH ₃	CH ₃	—	180—183° (Dioxan)	C ₁₅ H ₁₉ ClN ₂ (262.8)	65.15	7.50	11.84	4.75
3h	CO ₂ C ₂ H ₇ (iso)	CH ₃	CH ₃	—	86° (Benzol)	C ₁₈ H ₂₈ ClNO · 1.25H ₂ O (346.4)	67.94	7.80	10.55	4.17
3i	CO ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃	—	156—157° (Äthylacetat)	C ₁₆ H ₂₂ ClNO ₂ (295.8)	67.70	7.67	10.16	4.18
4j	CO ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃	—	168—169° (Äthylacetat)	C ₁₆ H ₂₂ ClNO ₂ (295.8)	67.94	7.80	10.55	4.17
2l	CH ₂ OH	CH ₃	CH ₃	—	210—211° (Isopropylalkohol)	C ₁₅ H ₂₂ ClNO (267.9)	67.74	7.90	10.21	4.06

a) Hydrochlorid.

Tabelle 11. Eigenschaften und pharmakologische Daten von 2-Phenyl-cyclohexylaminen
 Analgetische Wirkung: — ohne, (+) schwach, + ausgeprägt, ++ stark.

Nr.	R ¹	R ²	R ³	Sdp./Torr	Schmp. a) (umkrist. aus)	Summenformel a) (Mol.-Gew.)	C oben Ber., darunter Gef.	H Cl N	Anal- getische Wirkung		
7	CO—O (zu C-6)	CH ₃	CH ₃	(Schmp. 86—87°)	176—177° (Isopropylalkohol)	C ₁₅ H ₂₀ ClNO ₂ (281.9)	63.90 63.80	7.15 7.04	12.57 12.36	4.97 5.17	(+)
8	CO—O (zu C-6)	CH ₃	CH ₃	—	173—173.5° (Isopropylalkohol)	C ₁₅ H ₂₀ ClNO ₂ (281.9)	63.90 63.85	7.15 7.01	12.57 11.90	4.97 5.02	—
9	CO ₂ C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃	101°/0.05	127° (Methyläthylketon)	C ₁₇ H ₂₆ ClNO ₂ ·0.5H ₂ O (320.9)	63.62 63.78	8.48 8.46	11.05 10.71	4.36 4.43	(+)
10	CO ₂ C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃	94°/0.01	168—169° (Methyläthylketon/ Äthylacetat = 1 : 1)	C ₁₇ H ₂₆ ClNO ₂ (311.9)	65.47 65.62	8.41 8.38	11.37 10.87	4.49 4.61	(+)
17	CO ₂ C ₂ H ₅	H	CH ₃	—	177° (Methyläthylketon)	C ₁₆ H ₂₄ ClNO ₂ (297.8)	64.52 64.71	8.13 8.11	11.91 11.59	4.70 4.65	(+)
22	CH ₂ OH	CH ₃	CH ₃	(Schmp. 54—55°)	—	C ₁₅ H ₂₃ NO (233.3)	77.22 77.41	9.93 10.09	—	6.00 6.16	—
23	CH ₂ OCOCH ₃	CH ₃	CH ₃	—	251—252° (90proz. Aceton)	C ₁₇ H ₂₆ ClNO ₂ (311.9)	65.46 65.58	8.40 8.50	11.36 11.44	4.49 4.55	(+)
24	CO ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃	—	174—175° (Äthylacetat/ Isopropylalkohol)	C ₁₆ H ₂₄ ClNO ₂ (297.8)	64.53 64.74	8.12 7.92	11.90 11.98	4.71 4.62	(+)
25	CO ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃	—	184—185° (Äthylacetat/ Isopropylalkohol)	C ₁₆ H ₂₄ ClNO ₂ (297.8)	64.53 64.54	8.12 7.99	11.90 11.94	4.71 4.83	(+)
26	CO ₂ C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	—	171° (Methyläthylketon)	C ₁₈ H ₃₀ ClNO ₂ (339.9)	67.13 67.04	8.89 8.80	10.43 10.20	4.12 4.27	(+)
27	CO ₂ C ₂ H ₅	—(CH ₂) ₅ —	—	—	178° (Aceton)	C ₂₀ H ₃₀ ClNO ₂ (351.9)	68.25 68.22	8.59 8.51	10.08 10.42	3.99 4.00	(+)

a) Hydrochlorid.

Herrn Dir. Dr. H. Gomahr, Leiter der Forschung und Entwicklung der Goedecke AG, danke ich sehr für die Förderung dieser Arbeit. Für die Aufnahme und Diskussion der Massen- und Kernresonanzspektren bin ich Herrn Priv.-Doz. Dr. H. Achenbach und Herrn A. D. Lewis zu Dank verpflichtet. Die gaschromatographischen Bestimmungen und Titrationsen wurden im Analytischen Labor — Forschung — unseres Institutes unter der Leitung von Herrn Dr. F. Zimmermann ausgeführt. Die IR-Spektren nahm Herr G. Kranz auf. — Die pharmakologische Bearbeitung dieser Substanzklasse lag in den Händen von Herrn Dr. M. Herrmann, Leiter der Pharmakologisch-toxikologischen Abteilung unseres Institutes.

Beschreibung der Versuche

Mitbearbeitet von G. Eibel und G. Hechtfisher

Die massenspektrometrischen Messungen wurden am Gerät CH 4, Ionenquelle TO 4 der Atlas GmbH, Bremen, ausgeführt. — Die NMR-Spektren wurden mit dem Gerät Varian A-60, die IR-Spektren mit dem Beckman Spektralphotometer IR 8 gemessen. — Die gaschromatographischen Untersuchungen erfolgten auf einem Varian-Aerograph, Modell 1520 B (Stahlrohr-Trennsäule 2 m $\times$ 1/8", stationäre Phase LAC 4 R auf Chromosorb G-AW + 6% KOH, Trägergas N₂, Säule 130° = Injektortemperatur, FID, 200°). — Die Schmelzpunkte sind nicht korrigiert. — Die Dünnschichtchromatogramme wurden auf DC-Fertigplatten (Merck, Kieselgel F₂₅₄) angefertigt. — Die Elementaranalysen führte das Mikroanalytische Laboratorium J. Beetz, Kronach/Obfr., aus.

Atropasäureisopropylester (1d). — 1d wurde analog der Vorschrift von Schinz und Hinder (Tab. 1, Anmerkung b) aus *Phenyllessigsäureisopropylester* hergestellt. Ausbeute 60% d. Th., Sdp._{1.5} 85°; n_D^{20} = 1.5120. — IR-Spektrum (Film): 1701 (C=O), 1192 (C—O—C, asymm.) 1366 (Isopropyl), 936 cm⁻¹ (CH₂=CRCO).

C₁₂H₁₄O₂ (190.2) Ber. C 75.78 H 7.42 Gef. C 75.77 H 7.38

1-Methylamino-butadien-(1.3) (2d) und 1-Pyrrolidino-butadien-(1.3) (2e). — Zu 77.5 g (2.5 Mol) Methylamin bzw. 177.5 g Pyrrolidin in 0.5 l Äther bzw. 0.3 l Tetrahydrofuran werden 100 g wasserfreies MgSO₄ + 50 g wasserfreies K₂CO₃ bei 0–5° gegeben und tropfenweise mit 70 g (1 Mol) Crotonaldehyd in 2 Stdn. versetzt. Abschließend wird noch 1 Stde. gerührt. Man filtriert ab und dampft i. Vak. schonend ein. Der Rückstand wird mit 2 g Chrysenchinon-(1.2) versetzt und 1 Stde. auf dem Dampfbad erwärmt. Danach wird unmittelbar destilliert. 2d und 2e sind hellgelbe Öle.

2d: Sdp.₁₂ 115–120°, 60 g (81%, bez. auf Crotonaldehyd). — IR-Spektrum (Film): 1616 (C=C), 1429 (CH), 1263 (N—C=C), 997 und 952 (—HC=CH-trans), 765 cm⁻¹ (—HC=CH-, cis)²⁸⁾.

2e: Sdp.₁₂ 80–90°, nach Redestillation Sdp.₁₂ 83–87°, 80 g (62%). — IR-Spektrum (Film): 1616 (C=C), 1357 (CH), 988 und 915 cm⁻¹ (—HC=CH-, trans); kein Hinweis auf cis-Bande.

Wegen der Instabilität wurden von 2d und 2e keine Elementaranalysen angefertigt.

²⁸⁾ Möglicherweise liegen cis-trans-Anteile durch Wechselwirkung zwischen dem Proton an C-3 und N vor; vgl. H.-G. Viehe, Chem. Ber. 97, 598 (1964).

4-Phenyl-3-amino-cyclohexene-(1) **3a–i** und **4a–i** (Tabb. 1 und 10, IR-spektroskopische Daten Tab. 5). — *Allgemeine Vorschrift*: 0.2 Mol **1a–e** und 0.2 Mol **2a–e** werden in 100 ccm Benzol (200 ccm Xylol für **1e + 2a**) bei Raumtemperatur (Wasserkühlung) bzw. 140° vereinigt. Nach negativem Eisessig-Test wird die organische Phase mit 2 *n* HCl extrahiert. Die wäßrig-salzsäure Schicht stellt man mit 2 *n* NaOH auf pH 9 und nimmt das abgeschiedene Öl in Äther auf. Bei **3** sowie **4d, f** und **h, i** werden die *Hydrochloride* der Isomeren unmittelbar durch Zugabe einer Lösung von HCl-Gas in Äthylacetat zu der getrockneten ätherischen Lösung ausgefällt. In den anderen Fällen wird der Rückstand der Ätherphase bei 0.01 Torr destilliert, das Destillat in Äthylacetat aufgenommen und mit HCl-Gas als Hydrochlorid abgeschieden. Die Basen sind hellgelbe Öle; die Hydrochloride kristallisieren farblos (Reaktionsbedingungen und Ausbeuten in Tab. 1; Siedepunkte und Schmelzpunkte der Hydrochloride sowie Elementaranalysen in Tab. 10).

3'-Dimethylamino-4'-phenyl-4'-äthoxycarbonyl-cyclohexen-(1) (**3a**) und *3'-Dimethylamino-4'-phenyl-4'-äthoxycarbonyl-cyclohexen-(1)* (**4a**). — Die Lösung des destillierten Basengemisches in CHCl₃ wurde auf Dickschichtplatten²⁹⁾ (Kieselgel PF₂₅₄, Merck) aufgetragen und mit CHCl₃/Methanol (9 : 1) getrennt. Die Zonen (Fluoreszenzlöschung im UV-Licht) wurden mit Äther extrahiert. Es wurden die Hydrochloride gefällt und umkristallisiert, wie voranstehend angegeben. Zur Herstellung größerer Mengen an **3a** und **4a** wurde das Gemisch der Hydrochloride aus Äthylacetat/Methyl-äthyl-keton (10 : 1) fraktioniert kristallisiert. In Gegenwart von Wasser kristallisierte dabei das schwerer lösliche 1.5-Hydrat des Hydrochlorids von **3a** bevorzugt aus; **4a** reichert sich in den Mutterlaugen an. Aus 120 g Gemisch wurden so 76 g **3a** · HCl · 1.5 H₂O und 26 g **4a** · HCl erhalten.

3'-Pyrrolidino-4'-phenyl-4'-äthoxycarbonyl-cyclohexen-(1) (**3e**) und *3'-Pyrrolidino-4'-phenyl-4'-äthoxycarbonyl-cyclohexen-(1)* (**4e**). — Das destillierte Isomerengemisch wird an Al₂O₃ (Woelm, sauer) mit Benzol/Äthanol (20 : 1) säulenchromatographisch getrennt. **4e** findet sich vornehmlich in den ersten Fraktionen und in der Mittelfraktion, **3e** in den letzten Fraktionen. Die Eluate werden eingengt und die Rückstände mit wäßriger Ammoniaklösung versetzt. Die basischen Anteile werden in Äthylacetat aufgenommen und nach dem Trocknen über K₂CO₃ als Hydrochlorid gefällt. Durch fraktionierte Kristallisation der Hydrochloride aus Dioxan lassen sich die reinen Isomeren gewinnen. Aus 70 g Gemisch werden so 20.8 g **3e** · HCl und 10.4 g **4e** · HCl erhalten.

3'-Dimethylamino-4'-phenyl-4'-cyan-cyclohexen-(1) (**3g**) und *3'-Dimethylamino-4'-phenyl-4'-cyan-cyclohexen-(1)* (**4g**). — Das Gemisch der isomeren Hydrochloride wurde in möglichst wenig siedendem Isopropylalkohol gelöst. Beim Abkühlen scheidet sich vornehmlich das Hydrochlorid von **3g** ab. Nach Wiederholung ist **3g** rein. Der Rückstand der Mutterlaugen wurde mit dem Rückstand der Äthylacetatphase (von der Fällung der Hydrochloride, s. o.) vereinigt und mit heißem Aceton extrahiert. **4g** reichert sich dabei in der Acetonphase an. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels wird das Salz in das Oxalat übergeführt; durch Umkristallisation aus 95proz. Aceton erhält man reines **4g** · Oxalsäure, welches man wieder in das Hydrochlorid umwandelt. Aus 93 g Basengemisch wurden so 42 g **3g** · HCl und 7.5 g **4g** · HCl rein erhalten.

²⁹⁾ H. Halpaap, Chemiker-Ztg. 89, 835 (1965).

3^r-Dimethylamino-4^l-phenyl-4^c-methoxycarbonyl-cyclohexen-(1) (**3i**) und *3^r-Dimethylamino-4^c-phenyl-4^l-methoxycarbonyl-cyclohexen-(1)* (**4i**). — Aus dem rohen Gemisch der isomeren Hydrochloride werden die Basen mit 2*n* NaOH freigesetzt. Die Lösung der isomeren Basen in Isopropylalkohol wird mit einer 2proz. Lösung von Naphthalin-1.5-disulfonsäure in Isopropylalkohol versetzt. Das abgeschiedene Salz enthält überwiegend **4i** als neutrales Sulfonat. Mittels wäßriger Ammoniaklösung wird **4i** freigesetzt, aus Äthylacetat als Hydrochlorid gefällt und aus Äthylacetat umkristallisiert. Die Mutterlauge der Sulfonatfällung wird eingengt und der Rückstand alkalisch gemacht. Er wird in Benzin (90–100°) aufgenommen; die Lösung wird neutral gewaschen. Durch mehrmalige Extraktion mit 7proz. NaH₂PO₄-Lösung, gefolgt von mehrmaliger Extraktion mit 7proz. KH₂PO₄-Lösung läßt sich der Gehalt an **4i** stark verringern. Der Rückstand der getrockneten Benzinphase wird (analog **4i**) in das Hydrochlorid von **3i** übergeführt und gereinigt. Aus 30 g Basengemisch lassen sich derart 16.4 g **3i**·HCl und 6.5 g **4i**·HCl gewinnen.

3^r-Dimethylamino-2-phenyl-propionsäureäthylester (**5**). — 17.6 g (0.1 Mol) *Atropasäureäthylester* trägt man in die Lösung von 6.8 g (0.15 Mol) *Dimethylamin* in 80 ccm Benzol ein und läßt verschlossen 3 Tage bei Raumtemperatur stehen. Der Rückstand der Lösung wird unmittelbar destilliert. Sdp._{0.05} 76°, Ausbeute 17.5 g (80). — *Gaschromatographische Analyse*: Apparative Ausrüstung wie S. 81 beschrieben; SE 30 auf Chromosorb G—AW—DMCS, Temp. programmiert (130°/8 Min., 8.—10. Min. +15°/Min., 10.—24. Min. 155° isotherm).

Hydrochlorid (aus Isopropylalkohol): Schmp. 148°. — *IR-Spektrum* (KBr): 2674, 2577 (NH), 1724 (C=O), 1166 (C—O, asym.), 1015 (C—O, symm.), 727, 695 cm⁻¹ (Phenyl).

C₁₃H₂₀ClNO₂ (257.8) Ber. C 60.59 H 7.81 Cl 13.75 N 5.43

Gef. 60.89 7.82 13.51 5.52

3^r-Dimethylamino-4^c-äthoxycarbonyl-cyclohexen-(1) (**6**). — 19.4 g (0.2 Mol) **2a** und 20 g (0.2 Mol) *Acrylsäureäthylester* (beide frisch dest.) werden in 60 ccm Benzol 8 Tage bei Raumtemperatur verschlossen gehalten. Der Eisessig-Test fällt dann negativ aus. Das Lösungsmittel wird abgezogen und der Rückstand i. Vak. fraktioniert: fast farblose Flüssigkeit vom Sdp.₁₂ 57°. Ausbeute 32.3 g (82%).

Saures Oxalat: Schmp. 104–105° (aus Äthylacetat/Isopropylalkohol = 4:1). — *IR-Spektrum* in Tab. 5.

C₁₃H₂₁NO₆ (287.3) Ber. C 54.34 H 7.37 N 4.88 Gef. C 54.61 H 7.35 N 5.24

2^r-Dimethylamino-1^l-phenyl-cyclohexan-cis-carbonsäurelacton-(3) (**7**). — 27.3 g (0.1 Mol) **3a** trägt man unter Rühren nach und nach in 50 ccm konz. Schwefelsäure ein. Die Temperatur der Lösung steigt von 20 auf 80°. Man erhitzt 2 Stdn. auf 110–115°. Die abgekühlte Lösung wird in 200 ccm H₂O gegossen und unter Außenkühlung mit 2*n* NaOH auf pH 8–9 eingestellt. Man extrahiert mit 75 ccm Benzol + 75 ccm Äthylacetat. Der Extrakt wird einmal mit Wasser gewaschen, getrocknet und der Rückstand aus Benzin (80–90°)/Benzol = 5:1 umkristallisiert. Ausbeute 14 g (57%); farblose Kristalle vom Schmp. 86–87°.

Hydrochlorid: Es wird aus Isopropylalkohol gefällt und umkristallisiert; Schmp. 176–177°. Eigenschaften und Elementaranalyse in Tab. 11, IR-Spektrum in Tab. 5.

2^r-Dimethylamino-1^c-phenyl-cyclohexan-trans-carbonsäurelacton-(3) (**8**). — 13.7 g (0.05 Mol) **4a** werden analog **3a** bei der Darstellung von **7** umgesetzt. Die Base wird aus Benzin

(80–90°) umkristallisiert. Farblose Kristalle vom Schmp. 86–87°; das *Hydrochlorid* wird aus Äthanol gefällt und umkristallisiert, Schmp. 172–174°. Ausb. 8 g (56%). Eigenschaften und Elementaranalyse in Tab. 11, IR-Spektrum in Tab. 5.

2^c-Äthoxycarbonyl-r-N,N-dimethyl-2^t-phenyl-cyclohexylamin (9). — 13.7 g (0.05 Mol) **3a** werden in 100 ccm Dioxan mittels 0.2 g PtO_2 bei Raumtemperatur und 1 atü *hydriert*. Nach 1 Stde. ist die ber. Menge Wasserstoff aufgenommen. Es wird filtriert und i. Vak. eingengt, der Rückstand mit Äther extrahiert. Der Rückstand der getrockneten und gewaschenen Ätherphase wird bei 0.01 Torr destilliert. Ausbeute 13 g (95%) farbloses Öl.

Hydrochlorid: Es wird aus Äthylacetat gefällt. Eigenschaften und Elementaranalyse in Tab. 11, IR-Spektrum in Tab. 5.

2^c-Äthoxycarbonyl-r-N,N-dimethyl-2^c-phenyl-cyclohexylamin (10). — 13.7 g (0.05 Mol) **4a** werden in 200 ccm Dioxan mittels 0.5 g PtO_2 bei 60° und 80 atü *hydriert*. Nach 7 Stdn. wird analog **9** aufgearbeitet. Ausbeute 11 g (80%) farbloses Öl.

Hydrochlorid: Es wird aus Äthylacetat gefällt. Eigenschaften und Elementaranalyse in Tab. 11, IR-Spektrum in Tab. 5.

2^c-Methoxycarbonyl-r-N,N-dimethyl-2^t-phenyl-cyclohexylamin (24). — Durch *Hydrierung* von **3i** analog **9**. Die Fällung des *Hydrochlorids* erfolgt aus Äthylacetat. Ausbeute 61% d. Th. Eigenschaften und Elementaranalyse in Tab. 11. — *IR-Spektrum* (KBr): 1709 (C=O), 1239 (C–OC, asymm.), 1133 (C–O–C, symm.), 759, 702 cm^{-1} (Phenyl).

2^c-Methoxycarbonyl-r-N,N-dimethyl-2-phenyl-cyclohexylamin (25). — Durch *Hydrierung* von **4i** analog **10**. Die Fällung des *Hydrochlorids* erfolgt aus Äthylacetat. Ausbeute 65% d. Th. Eigenschaften und Elementaranalyse in Tab. 11. — *IR-Spektrum* (KBr): 1718 (C=O), 1230 (C–O–C, asymm.), 1166 (C–N, axial), 1133 (C–O–C, symm.), 730, 693 cm^{-1} (Phenyl).

2^c-Äthoxycarbonyl-r-N,N-diäthylamino-2^t-phenyl-cyclohexylamin (26). — Durch *Hydrierung* von **3b** analog **9**. Das *Hydrochlorid* wird wie voranstehend erhalten. Ausbeute 90% d. Th. Eigenschaften und Elementaranalyse in Tab. 11. — *IR-Spektrum* (KBr): 2513 (NH), 1721 (C=O), 1212 (C–O, asymm.), 1001 (C–O, symm.), 769/709/699 cm^{-1} (Phenyl).

2^c-Äthoxycarbonyl-r-N,N-pentamethylen-2^t-phenyl-cyclohexylamin (27). — Durch *Hydrierung* von **3c** analog **9**. Das *Hydrochlorid* wird wie voranstehend beschrieben hergestellt. Ausbeute 90% d. Th. Eigenschaften und Elementaranalyse in Tab. 11. — *IR-Spektrum* (KBr): 2653/2519 (NH), 1706 (C=O), 1220 (C–O, asymm.), 1020/1002 (C–O, symm.), 765/701 cm^{-1} (Phenyl).

3^t-Dimethylamino-4^t-phenyl-4^c-carboxy-cyclohexen-(1) (11). — 15 g KOH werden in 6 ccm Wasser gelöst und noch warm mit 60 ccm Dimethylsulfoxid versetzt. Es wird gerührt, bis sich eine einheitliche Phase gebildet hat. Man trägt 13.7 g (0.05 Mol) **3a** bei 100° ein und rührt 3 Stdn. bei 100–130°. Der Ansatz wird auf Raumtemperatur gebracht (beim 1 täglichen Stehenlassen scheidet sich das K-Salz der Aminosäure ab), mit 2n HCl auf pH 5 gebracht und i. Vak. eingedampft. Den Rückstand extrahiert man 2 mal mit Äthanol, die vereinigten Äthanolphasen engt man ein und digeriert den Rückstand mit Äther. Die Kristalle werden ab-

gesaugt und aus Äthylacetat umkristallisiert. Ausbeute 8.6 g (72%) farblose Plättchen vom Schmp. 164°. — IR-Spektrum in Tab. 5.

$C_{15}H_{29}NO_2$ (245.3) Ber. C 73.43 H 7.81 N 5.71 Gef. C 73.78 H 7.86 N 5.58

3'-Dimethylamino-4'-phenyl-4'-carboxy-cyclohexen-(1) (12). — Die Darstellung erfolgte aus **4a** analog **11**; Ausbeute 80% d.Th. Farblose Plättchen vom Schmp. 168° (aus Isopropylalkohol). — IR-Spektrum in Tab. 5.

$C_{15}H_{19}NO_2$ (245.3) Ber. C 73.43 H 7.81 N 5.71 Gef. C 73.40 H 8.05 N 5.56

2'-Dimethylamino-1'-phenyl-cyclohexan-cis-carbonsäure (13). — Die Darstellung erfolgt aus **9** analog **11**; Ausbeute 66% d.Th. Farblose Nadeln vom Schmp. 211° (aus Äthylacetat). — IR-Spektrum in Tab. 5.

$C_{15}H_{21}NO_2$ (247.3) Ber. C 72.84 H 8.56 N 5.66 Gef. C 73.13 H 8.26 N 5.68

2'-Dimethylamino-1'-phenyl-cyclohexan-trans-carbonsäure (14). — Die Darstellung erfolgte aus **10** analog **11**; Ausbeute 92% d.Th. Farblose Nadeln vom Schmp. 203° (aus Äthanol). — IR-Spektrum in Tab. 5.

$C_{15}H_{21}NO_2$ (247.3) Ber. C 72.84 H 8.56 N 5.66 Gef. C 72.98 H 8.61 N 5.58

2'-Phenyl-2'-äthoxycarbonyl-r-N-methyl-N-cyan-cyclohexylamin (15). — 27.5 g (0.1 Mol) **9** in 50 ccm Benzol werden mit 16 g (0.15 Mol) *Bromcyan* in 50 ccm Benzol tropfenweise versetzt. Man läßt über Nacht stehen. Der Abdampfrückstand wird aus Cyclohexan umkristallisiert: 25.5 g (90%) farblose Kristalle vom Schmp. 94°. — IR-Spektrum (KBr): 2208 ($C\equiv N$), 1715 ($C=O$), 1220 ($C-O$, asymm.), 1015 ($C-O$, symm.), 755/699 cm^{-1} (Phenyl).

$C_{17}H_{22}N_2O_2$ (286.4) Ber. C 71.31 H 7.74 N 9.78 Gef. C 71.30 H 7.68 N 9.99

N-Methyl-N-[2'-phenyl-2'-äthoxycarbonyl-cyclohexyl-(1')]-harnstoff (16). — 14.2 g (0.05 Mol) **15** werden in 50 ccm konz. Salzsäure suspendiert; nach einigen Minuten geht das Cyanamid unter Wärmeentwicklung in Lösung. Nach 30 Min. wird mit Wasser verdünnt, wobei sich eine halb feste Masse abscheidet, die in siedendem Äthylacetat aufgenommen wird. Beim Abkühlen fallen 13.7 g (90%) farblose Kristalle vom Schmp. 158° aus. — IR-Spektrum (KBr): 3509/3344 ($-NH_2$), 1718 ($C=O$), 1664 ($CONH_2$), 1370 (CH_3), 1224 ($C-O$, asymm.), 1012 ($C-O$, symm.), 740/700 cm^{-1} (Phenyl).

1-Methyl-4aβ-phenyl-8aβH-perhydro-benzo[e]pyrimidindion-(2.4) (19). — Durch 3 stdg. Erhitzen von **15** oder **16** mit konz. Salzsäure auf 100° und Verdünnen mit Wasser. Farblose Stäbchen vom Schmp. 195–196° (aus Äthanol). Ausbeute aus **15** 65% d.Th., aus **16** quantitativ. IR-Spektrum (KBr): 3215 (NH), 1695 ($C=O$), 1368 (CH_3), 757/702 cm^{-1} (Phenyl).

$C_{15}H_{18}N_2O_2$ (258.3) Ber. C 69.74 H 7.03 N 10.85 Gef. C 69.86 H 6.98 N 10.95

2'-Äthoxycarbonyl-r-N-methyl-2'-phenyl-cyclohexylamin (17). — 6.1 g (0.02 Mol) **16** werden in 50 ccm 4*n* HCl bei 5° suspendiert. Unter Rühren tropft man 3 g $NaNO_2$ in 12 ccm Wasser zu. Nach Beendigung der Gasentwicklung wird mit Äther extrahiert; der Ätherextrakt enthält **18**. — Die salzsaure Phase wird alkalisch gemacht und das Amin in Äther aufgenommen. Durch Einleiten von HCl-Gas wird das Hydrochlorid von **17** ausgefällt. Ausbeute 5.4 g (90%) farblose Kristalle vom Schmp. 177° (aus Methyl-äthylketon). — IR-Spektrum (KBr): 2778

[⊕](NH₂), 1712 (C=O), 1232 (C—O, asymm.), 1012 (C—O, symm.), 724/698 cm⁻¹ (Phenyl).

C₁₆H₂₄ClNO₂ (297.8) Ber. C 64.52 H 8.13 Cl 11.91 N 4.70

Gef. 64.71 8.11 11.59 4.65

2^l-Phenyl-2^c-äthoxycarbonyl-r-N-methyl-N-nitroso-cyclohexylamin (18). — Der Rückstand des Ätherextraktes der Herstellung von **17** wird aus Cyclohexan umkristallisiert. Ausb. 0.46 g (8%, bez. auf **17**) gelbliche Kristalle vom Schmp. 84–85°. — *IR-Spektrum* (KBr): 1712 (C=O), 1435 (N—NO), 1209 (C—O, asymm.), 1017 (C—O, symm.) 736/694 cm⁻¹ (Phenyl).

C₁₆H₂₂N₂O₃ (290.4) Ber. C 66.14 H 7.63 N 9.65 O 16.52

Gef. 66.66 7.64 9.66 16.09

2^c-Phenyl-2^l-äthoxycarbonyl-r-N-methyl-N-cyan-cyclohexylamin (20). — 13.8 g (0.05 Mol) **10** wurden mit Bromcyan analog der Vorschrift zur Herstellung von **15** umgesetzt. Das Produkt kristallisierte nicht. Es wurde destilliert, wobei 3.5 g (25%) verunreinigtes **20** als farbloses Öl vom Sdp._{0.01} 122–124° erhalten wurden. — *IR-Spektrum* (Film): 2212 (C≡N), 1709 (C=O), 1224 (C—O, asymm.), 1022 (C—O, symm.) 730/698 cm⁻¹ (Phenyl).

C₁₇H₂₂N₂O₂ (286.4) Ber. C 71.31 H 7.74 Gef. C 71.85 H 8.23

3^r-Dimethylamino-4^l-phenyl-4^c-hydroxymethyl-cyclohexen-(1) (21). — 54.6 g (0.2 Mol) **3a** werden zu 7.6 g (0.2 Mol) LiAlH₄ in 150 ccm trockenen Äther getropft und 3 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Danach wird unter Eiskühlung mit 150 ccm 10proz. Natronlauge zersetzt. Zur besseren Trennung der Phasen gibt man Äthylacetat und wenig Äthanol zu. Die organische Schicht wird getrocknet. Den Eindampfrückstand nimmt man in wenig Isopropylalkohol auf und fällt mit HCl-Gas das Hydrochlorid. Aus Isopropylalkohol erhält man 45 g (84%) Hydrochlorid von **21** als farblose Kristalle. Eigenschaften und Elementaranalysen in Tab. 10. — *IR-Spektrum* (Film): 3333 (OH, assoz.), 2841/2781 (N—CH), 1052 (C—O), 759/695 cm⁻¹ (Phenyl).

2^c-Hydroxymethyl-r-N,N-dimethyl-2^l-phenyl-cyclohexylamin (22). — 55 g (0.2 Mol) **9** werden analog der Vorschrift zur Herstellung von **21** reduziert. Nach Abdampfen der Lösungsmittel wird der feste Rückstand aus Petroläther (60–80°) umkristallisiert: 40 g (86%) farblose Kristalle. Eigenschaften und Elementaranalyse in Tab. 11. — *IR-Spektrum* (KBr): 2900 (breit; OH, assoz.), 2841 und 2786 (N—CH), 1045 (C—O), 765/700 cm⁻¹ (Phenyl).

2^c-Acetoxymethyl-r-N,N-dimethyl-2^l-phenyl-cyclohexylamin (23). — 25 g (0.09 Mol) **22** werden in 50 ccm Acetanhydrid mit 1 ccm Pyridin versetzt und 5 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Es wird noch heiß in Wasser gegeben und das abgeschiedene Öl in Äther/Äthylacetat (10:1) aufgenommen. Die organische Phase wird gewaschen und getrocknet. Der Rückstand wird in Äthylacetat gelöst und mit HCl-Gas das Hydrochlorid von **23** gefällt. Ausbeute 7 g (25%). Eigenschaften und Elementaranalyse s. Tab. 11. — *IR-Spektrum* (KBr): 2681 ([⊕]NH), 1724 (C=O), 1370 (CH₃, Acetat), 1235 (C—O, asymm.), 1024 (C—O, symm.) 762/696 cm⁻¹ (Phenyl).

Überführung von 3^r-Methylamino-4^l-phenyl-4^c-äthoxycarbonyl-cyclohexen-(1) (3d) in 3^r-Dimethylamino-4^l-phenyl-4^c-äthoxycarbonyl-cyclohexen-(1) (3a). 3.2 g **3d** werden mit 4 ccm Ameisensäure und 16 ccm wäßriger 35proz. Formaldehyd-Lösung 1 Stde. unter Rückfluß

erhitzt. Nach dem Abkühlen wird mit 2n NaOH alkalisiert und mit Toluol extrahiert. Die Toluolphase wird mit verd. NaHSO_3 -Lösung, dann mit Wasser gewaschen und getrocknet. Den Eindampfrückstand nimmt man in Äthylacetat auf und fällt mit einer 10proz. Lösung von HCl -Gas in Äthylacetat das *Hydrochlorid von 3a* als öligen Niederschlag, welcher nach Zusatz von einigen Tropfen Wasser kristallisiert. Ausbeute 2.4 g (60%) vom Schmp. 84° (aus Äthylacetat). — Das *IR-Spektrum* ist identisch mit dem von $3a \cdot \text{HCl} \cdot 1.5 \text{ H}_2\text{O}$.

Überführung von 3'-Dimethylamino-4'-phenyl-4'-carboxy-cyclohexen-(1) (11) in 3'-Dimethylamino-4'-phenyl-4'-äthoxycarbonyl-cyclohexen-(1) (3a): 2.8 g (0.01 Mol) *K-Salz von 11* werden mit 1.6 g (0.01 Mol) Äthyljodid in 5 ccm Dimethylformamid 1 Stde. auf $90-100^\circ$ erhitzt. Es wird mit Wasser verdünnt, mit Äthylacetat extrahiert und wie voranstehend mit HCl -Gas gefällt: 3.05 g (90%) *Hydrochlorid von 3a*; Schmp. $83-84^\circ$. — *IR-spektroskopisch* identisch mit $3a \cdot \text{HCl} \cdot 1.5 \text{ H}_2\text{O}$.

Überführung von 3'-Dimethylamino-4'-phenyl-4'-carboxy-cyclohexen-(1) (12) in 3'-Dimethylamino-4'-phenyl-4'-äthoxycarbonyl-cyclohexen-(1) (4a): Die Ausführung erfolgte analog der Herstellung von **3a** aus **11**. Ausbeute 50% d. Th., Schmp. 159° . — *IR-spektroskopisch* identisch mit $4a \cdot \text{HCl}$.

Überführung von 3'-Dimethylamino-4'-phenyl-4'-isopropoxycarbonyl-cyclohexen-(1) (3h) in 3'-Dimethylamino-4'-phenyl-4'-carboxy-cyclohexen-(1) (11): *Hydrolyse* analog der Herstellung von **11** aus **3a**. Ausbeute 50% d. Th., Schmp. $161-162^\circ$; *IR-spektroskopisch* identisch mit **11**.

[54/69]