

man ein hochviskoses Öl, welches in wenig Methanol suspendiert und bei  $-20^{\circ}$  zur Kristallisation gebracht wird; dunkelrote Kristalle. – Schmp.  $174\text{--}175^{\circ}$  (Chloroform/Methanol: 1/1); Ausb. 2.12 g (60 %). – Am besten sollte die Reaktion unter Inertgas ausgeführt werden.

IR (KBr): 1595 (C=C), 2840, 2870, 2920, 2950, 3010  $\text{cm}^{-1}$  (C-H). –  $^1\text{H-NMR}$  (90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) =  $-0.01$  (s, 2H,  $-\text{CH}_2\text{-Brücke}$ ), 1.04 (s, 12H, geminale  $\text{CH}_3\text{-}$ ), 1.43–1.57 (m, 8H,  $\text{H}_{\text{d}}$ ,  $\text{H}_{\text{d}}$ ,  $\text{H}_{\text{e}}$ ,  $\text{H}_{\text{e}}$ ,  $-\text{CH}_2\text{-}$ ), 1.72 (s, 6H, ringständige  $\text{CH}_3\text{-Gruppe}$  in Cyclohexen-ring), 1.98 (s, 6H,  $\text{H}_{\text{b}}$ ,  $\text{H}_{\text{b}}$ ), 2.05 (s, 6H,  $\text{H}_{\text{a}}$ ,  $\text{H}_{\text{a}}$ ), 2.22 (mc, 2H,  $\text{H}_{\text{c}}$ ,  $\text{H}_{\text{c}}$ ), 6.16–7.58 (m, 22 H, 16 olefin. und 6 arom. H). – UV ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )  $\lambda$  max (lg  $\epsilon$ ) = 248 (4.31), 300 (4.38), 347 (4.57), 410 (4.54), 448 (4.62; sh), 470 (4.65), 526 nm (4.47). — MS (100 eV)  $m/e$  (%) = 511 (0.69, M–192), 449 (0.82, M–254). —  $\text{C}_{53}\text{H}_{66}$  (703.1) Ber. C 90.5 H 9.46 Gef. C 90.3 H 9.41.

### Literatur

- 1 Nach Vorträgen von R. Neidlein 1980 an den Departments of Chemistry der Universitäten Berkeley/Calif., Cambridge (Mass., Harvard-Universität), Cambridge (England), East-Anglia/Norwich, Erlangen (Inst. für Angewandte Chemie), Houston/Texas, Imperial Chemical Industries Ltd., Manchester, London (University College und Chelsea College), Manchester (Inst. of Science and Technology), Oxford (England), Salford und Tübingen.
- 2 Geplante Dissertation. H. Zeiner, Heidelberg 1980.
- 3 R. Neidlein und H. Zeiner, *Angew. Chem.* 92, 199 (1980); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 19, 204 (1980).
- 4 E. Vogel, W.A. Böll und E. Lohmar, *Angew. Chem.* 83, 403 (1971); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 10, 399 (1971).
- 5 E. Vogel und W.A. Böll, *Angew. Chem.* 76, 784 (1964); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 3, 642 (1964); E. Vogel, W.A. Böll und M. Biskup, *Tetrahedron Lett.* 1966, 1569.
- 6 W.A. Böll, *Angew. Chem.* 78, 755 (1966); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 5, 744 (1966) sowie E. Vogel in: *Aromaticity*, *Spec. Publ. Chem. Soc.* Nr. 21, S. 113, London 1967.
- 7 H. Pommer, *Angew. Chem.* 72, 811 (1960). [KPh 188]

## Cyclohexenon-Derivate als Zwischenprodukte bei der Acylpyron-Benzol-Umlagerung<sup>1)</sup>

Fritz Eiden\* und Hans Peter Leister

Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität München, Sophienstraße 10, 8000 München 2.

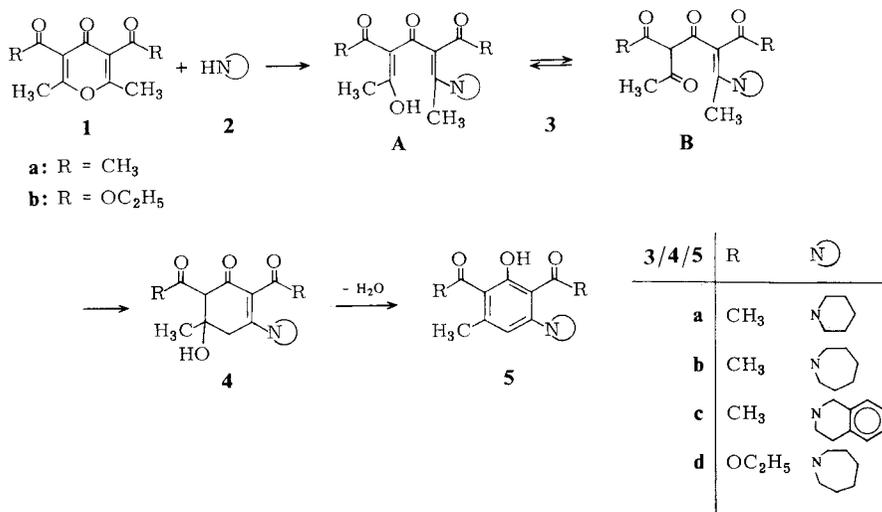
Eingegangen am 11. August 1980

Beim Erhitzen von 2,6-Dimethyl-4-pyronen mit Acyl- oder Carbonsäureestergruppen in 3- und 5-Stellung (z.B. **1a** und **1b**) mit sec. Aminen entstehen – häufig in guten Ausbeuten – Benzol-Derivate<sup>2,3)</sup>.

0365–6233/80/1111–0972 \$ 02.50/0

© Verlag Chemie, GmbH, Weinheim 1980

Wir fanden nun, daß die gleichen Komponenten, bei Raumtemperatur in absol. Ethanol umgesetzt, kristalline, farblose Produkte bilden, deren Analysen und Spektren mit den Formeln für die Aldoladditionsprodukte **4a–4d** übereinstimmen. Diese spalten beim Erhitzen oder bei Zugabe von Säure rasch unter Bildung der Aminophenole **5a–5d**<sup>3)</sup> Wasser ab.



Tab. 1: <sup>1</sup>H-NMR-Spektren der Aldoladditionsprodukte **4a–4d** (δ-Werte, ppm, TMS int.)

4 (Lösungs- mittel)	CH <sub>3</sub>	Acyl bzw. Ester	Acyl bzw. Ester	Amin	Cyclohexen- CH <sub>2</sub>	Cyclo- hexen H	H <sub>arom.</sub>	OH
<b>a</b> (CDCl <sub>3</sub> )	1.41 (s, 3H)	2.25 (s, 3H)	2.48 (s, 3H)	1.6–2.0 (m, 6H) 3.1–3.6 (m, 4H)	2.75–2.98 (m, 2H)	3.80 (s, 1H)	–	4.42 (s, 1H)
<b>b</b> (CDCl <sub>3</sub> )	1.37 (s, 3H)	2.25/2.32 (s/s, 3H)	2.45 (s, 3H)	1.4–2.0 (m, 8H) 3.0–3.5 (m, 4H)	2.6/3.1 (d/d, 2H)	3.75 (s, 1H)	–	4.05 (breit 1H)

(DMSO-D <sub>6</sub> )	1.26 (s, 3H)	2.19 (s, 3H)	2.29 (s, 3H)	1.3–2.0 (m, 8H) 3.0–3.5 (m, 4H)	2.85/2.93 (m, 2H)	3.51 (s, 1H)	–	4.95/5.15 (s/s, 1H)
<b>c</b> (CDCl <sub>3</sub> )	1.40 (s, 3H)	2.25 (s, 3H)	2.59 (s, 3H)	2.8–3.2 (m, 4H) (3.4–3.8 2H) (m, 2H)	4.05/4.59 (d/d, 8Hz, 2H)	3.80 (s, 1H)	7.22 (m, 4H)	4.18 (s, 1H)
<b>d</b> (CDCl <sub>3</sub> )	1.45 (s, 3H)	1.30/4.17 (t, q, 5H)	1.35/4.25 (t, q, 5H)	1.5–2.0 (8H) 3.3–3.7 (4H)	2.75/3.15 (d/d, 8Hz, 2H)	3.48 (s, 1H)	–	5.15 (DMSO- D <sub>6</sub> , s)

Dem Fonds der Chemischen Industrie danken wir für die finanzielle Unterstützung unserer Arbeit.

### Experimenteller Teil

#### 2,6-Diacetyl-5-hydroxy-5-methyl-3-piperidino-2-cyclohexen-1-on (**4a**)

2.0 g (9.6 mmol) **1a**<sup>4)</sup> ließ man 3 h bei Raumtemp. mit 0.95 g (11 mmol) Piperidin in 10 ml absol. Ethanol stehen. Dann wurde das farblose, kristalline Produkt bei Raumtemp. getrocknet. Schmp. 151–152°. Ausb. 2.4 g (85 %). C<sub>16</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>4</sub>. Ber. C 65.5 H 7.90 N 4.8 Mol.-Masse 293.4; Gef. C 66.7 H 7.95 N 4.7 Mol.-Masse 293 (ms). – IR (KBr): 3250, 1715 und 1630 cm<sup>-1</sup>.

#### 2,6-Diacetyl-5-hydroxy-5-methyl-3-perhydroazepino-2-cyclohexen-1-on (**4b**)

2.0 g (9.6 mmol) **1a**<sup>4)</sup> wurden wie unter **4a** angegeben 3 h mit 1.1 g (11 mmol) Perhydroazepin behandelt. Farblose Kristalle, Schmp. 163–165°. Ausb. 2.5 g (85 %). C<sub>17</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>4</sub>. Ber. C 66.4 H 8.20 N 4.6 Mol.-Masse 307.4; Gef. C 66.1 H 7.92 N 4.5 Mol.-Masse 307 (ms). – IR (KBr): 3250, 1750 und 1635 cm<sup>-1</sup>.

#### 2,6-Diacetyl-5-hydroxy-5-methyl-3-(1,2,3,4-tetrahydroisochinolino)-2-cyclohexen-1-on (**4c**)

2.0 g (9.6 mmol) **1a**<sup>4)</sup> wurden wie unter **4a** 1d mit 1.5 g (11 mmol) Tetrahydroisochinolin behandelt. Farblose Kristalle, Schmp. 145–147°. Ausb. 2.4 g (73 %). C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>4</sub>. Ber. C 70.4 H 6.79 N 4.1 Mol.-Masse 341.4; Gef. C 70.4 H 6.73 N 4.0 Mol.-Masse 341 (ms). – IR (KBr): 3250, 1700 und 1630 cm<sup>-1</sup>.

#### 2-Hydroxy-2-methyl-4-perhydroazepino-4-cyclohexen-5-on-1,5-dicarbon säureethylester **4d**

2.0 g (7.4 mmol) **1b**<sup>2)</sup> wurden wie unter **4a** angegeben mit 0.8 g (8.2 mmol) Perhydroazepin versetzt. Reaktionszeit 2d. Farblose Kristalle, Schmp. 154–156°. Ausb. 2.0 g (74 %). C<sub>19</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>6</sub>. Ber. C 62.1 H 7.96 N 3.8 Mol.-Masse 367.4; Gef. C 62.8 H 7.61 N 3.7 Mol.-Masse 367 (ms). – IR (KBr): 3310, 1730, 1695 und 1610 cm<sup>-1</sup>.

### Literatur

- 1 88. Mitt. über Untersuchungen an Pyranen; 87. Mitt. F. Eiden, E.-G. Teupe und H.P. Leister, Arch. Pharm. (Weinheim), im Druck.
- 2 F. Eiden und E.-G. Teupe, Arch. Pharm. (Weinheim) 312, 591 (1979).
- 3 F. Eiden, E.-G. Teupe und H.P. Leister, Arch. Pharm. (Weinheim), im Druck.
- 4 F. Eiden und E.-G. Teupe, Arch. Pharm. (Weinheim) 312, 863 (1979).

[KPh 189]

## Buchbesprechungen

**Pharmazeutische Technologie**, herausgeg. von H. Sucker, P. Fuchs und P. Speiser, 319 Abb., 180 Tab., XX, 906 S., Preis DM 235,-, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1978.

Das vorliegende Buch weicht vom herkömmlichen Aufbau pharmazeutisch-technologischer Lehrbücher deutlich ab und verfolgt ein bemerkenswertes Konzept: Die theoretischen Aspekte der Grundoperationen werden den Methoden und dem Erfahrungsschatz der Entwicklung und Herstellung von Arzneiformen vorangestellt. Dabei wird zugleich der Versuch unternommen, die Pharmazeutische Technologie in die allgemeine Verfahrenstechnik zu integrieren.

Von den drei Herausgebern wurden dazu 25 weitere Mitarbeiter gewonnen, denen für die Stoffauswahl und Darstellung der einzelnen Kapitel freie Hand zur Einbringung eigener Erfahrungen gelassen wurde.

In den insgesamt sieben Kapiteln des Buches wird zunächst in die mathematischen Grundbegriffe eingeführt, werden die theoretischen Grundlagen der verfahrenstechnischen Grundoperationen dargestellt und die pharmakokinetischen Grundlagen abgehandelt. Die weiteren Kapitel sind den pharmazeutischen Hilfsstoffen, den Arzneiformen, der Arzneimittelverpackung sowie der Qualitätssicherung gewidmet.

Hervorzuheben ist unter anderem die im Kapitel „Mathematische Grundbegriffe“ enthaltene Einführung in die Statistik und Versuchsplanung, sowie die im zweiten Kapitel vorgenommene Abhandlung verfahrenstechnischer Grundoperationen. Eine Darstellung pharmazeutischer Hilfsstoffe besticht durch ihre Informationsdichte. Das Kapitel „Pharmakokinetische Grundlagen“ sowie das Kapitel „Arzneimittelverpackung“ behandeln Themen, die in den Lehrbüchern bisher in der Regel zu kurz kamen.

Dies gilt insbesondere für das abschließende Kapitel „Qualitätssicherung“, welches Entwicklungsabläufe von Arzneiformen in der industriellen Praxis darlegt und Begriffe wie „Praeformulierungsphase“ oder „Scaling up“ erstmals in ein Lehrbuch einbringt.

Dem Werk, das gerade in diesem Bereich Lücken schließt, ist eine noch entschiedener Hinwendung zu den speziellen Problemen der industriellen Praxis zu wünschen. Ähnlich wie die Pharmakokinetik verlangt dabei beispielsweise auch die Arzneimittelstabilität in ihren pharmazeutisch-technologischen Bezügen entsprechende Berücksichtigung. Das Sachregister sollte wesentlich ergiebiger werden, eine größere Anzahl von Schemazeichnungen wäre zu begrüßen.