

References

- 1 C. Corral, V. Darias, M.P. Fernández-Tomé, R. Madroño and J. del Río, *J. Med. Chem.* **16**, 882 (1973).
- 2 S. Conde, C. Corral, R. Madroño, A. Sánchez Alvarez-Insúa, M.P. Fernández-Tomé, J. del Río and M. Santos, *J. Med. Chem.* **20**, 970 (1977).
- 3 S. Conde, C. Corral and J. Lissavetzky, *J. Heterocycl. Chem.* **17**, 937 (1980).
- 4 S. Conde, C. Corral, V. Darias and J. Lissavetzky, VII. Internat. Symposium on Medicinal Chemistry, Torremolinos (Spain), September 1980.
- 5 S. Conde, C. Corral and J. Lissavetzky, VIII. Int. Congress of Heterocyclic Chemistry, Graz (Austria), August 1981.
- 6 M.L. Hoefle, S.G. Hestings, R.F. Meyer, R.M. Corey, A. Holmes and C.D. Stratton, *J. Med. Chem.* **18**, 148 (1975).
- 7 J. Breliet, P. Apprion and J. Teste, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1971**, 1344.
- 8 B. Levy and M. Wassermann, *Brit. J. Pharmacol.* **39**, 139 (1970).
- 9 R. E. Shipley, S. H. Tilden, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* **64**, 453 (1949).

[Ph 618]

Arch. Pharm. (Weinheim) **316**, 544–552 (1983)

Enaminone des Pummerer-Ketons

Manfred Köhl, Eva Geita und Wilhelm Fleischhacker^{*)**}

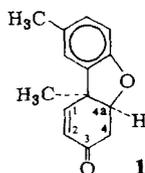
Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität Wien, Währingerstraße 10, A 1090 Wien, Österreich

Eingegangen am 18. Mai 1982

Umsetzung der Titelverbindung **1** bzw. deren 1,2-Dihydroderivat **2** mit Dimethylformamid-dimethylacetal ergibt die Enaminoketone **5a** und **6a**. Die durch Aminaustauschreaktionen zugänglichen Derivate **5b–n** (**6b–n**) bzw. **7a–l** (**8a–l**) erweisen sich hinsichtlich Reaktivität und Stereochemie als interessant.

Enaminones Derived from Pummerer's Ketone

Pummerer's ketone (**1**) and its 1,2-dihydro derivative **2** react with dimethylformamide dimethylacetal to yield the enaminones **5a** and **6a**. Amine exchange reactions lead to the compounds **5b–n** (**6b–n**) and **7a–l** (**8a–l**), which show interesting reactivities and stereochemical properties.

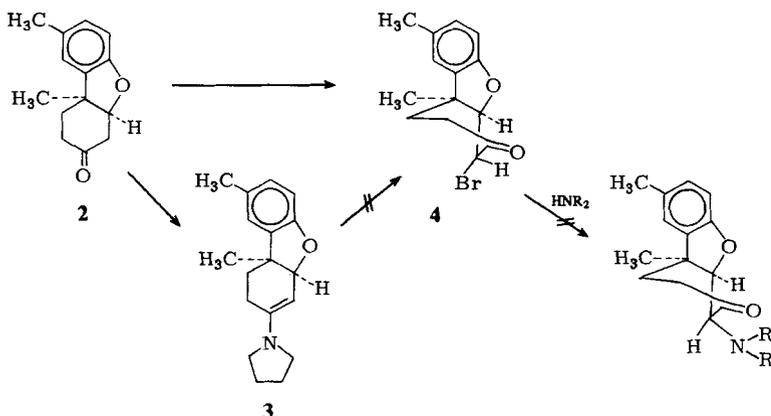


^{**) Herrn Prof. Dr. K. Jentzsch mit den besten Wünschen zum 70. Geburtstag gewidmet.}

0365-6233/83/0606-0544 \$ 02.50/0

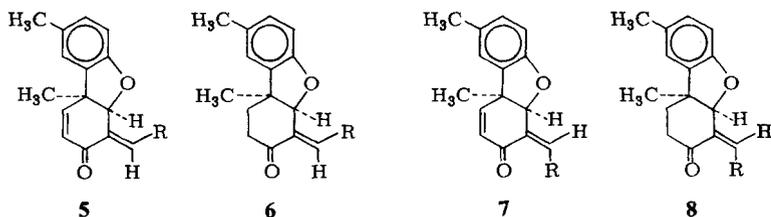
© Verlag Chemie GmbH, Weinheim 1983

In einer früheren Arbeit¹⁰⁾ wurde unter anderem über die regioselektive Acylierung des 1,2-Dihydro-Pummerer-Ketons (**2**) zwecks weiterer Umwandlung in heterocyclische Derivate berichtet. Diese Erfahrung ermutigte zu dem Versuch, durch analoge Bromierung und anschließende Aminolyse auf einfache Weise eine Funktionalisierung des C-4 mit basischen Substituenten zu erreichen. Wider Erwarten ließ sich jedoch nicht das bei der Acylierung so reaktive Pyrrolidin-Enamin **3**¹⁾, sondern nur das Ausgangsketon **2** zum Monobrom-Derivat **4** umsetzen, wobei sich die angegebene Konformation des Ringes C sowie die „ β -axiale“-Stellung des Brom-Substituenten aus den ¹H-NMR-Daten ableiten lassen. Die Aminolyse von **4** mit Basen wie Piperidin oder Morpholin führt jedoch durchweg zu uneinheitlichen instabilen Reaktionsprodukten, was in Übereinstimmung mit den Beobachtungen anderer Autoren¹⁾ den Schluß zuläßt, daß 4-Amino-Derivate von **2** als freie Basen unbeständig sind.

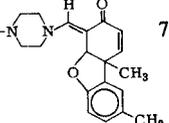


Es sollte daher versucht werden, durch Insertion einer Methylengruppe zwischen C-4 und dem basischen Stickstoff eine Stabilisierung zu erreichen. Zu diesem Zweck wurden **1** und **2** zunächst mit Dimethylformamidmethylacetal umgesetzt, woraus in nahezu quantitativen Ausbeuten die Enaminoketone **5a** und **6a** resultierten. Während sich die Dimethylamino-Gruppe (bzw. die Hydroxylgruppe der Verseifungsprodukte **7a** und **8a**) beliebig durch andere primäre und sekundäre Amine substituieren ließ (s. Tab. 1–4), gelang die anschließend beabsichtigte selektive Reduktion der Enamin-Doppelbindung^{2,3)} zur Herstellung basischer Derivate nicht.

In diesem Zusammenhang wurden auch 1,4-Cycloadditionsreaktionen an der Enaminoketon-Gruppierung durch Umsetzung mit Dichlorketen bzw. Sulfen durchgeführt. Da jedoch bei orientierenden Versuchen durchweg die Diastereomeren-Gemische der Cycloadditionsprodukte in teilweise unbefriedigenden Ausbeuten entstanden, schien eine Nutzbarkeit für präparative Zwecke nicht gegeben.



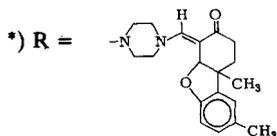
Tab. 1: Dialkyl(aryl)amino-Derivate von 5

5	R	Ausbeute % (Vorschrift)	Schmp. ^o (Lösungsmittel)	IR [cm ⁻¹] (KBr) *(CHCl ₃)	¹ H-NMR (δ in ppm, C-4a-H CDCl ₃) >C=CH
a	-N(CH ₃) ₂	96,5 (A)	166–168 (2-Propanol)	1645 1630 1560	5,41 7,9
b	-N(C ₂ H ₅) ₂	93,9 (B)	125–127(Ethylacetat)	1650 1630 1545	5,28 8,0
c	-N(C ₃ H ₇) ₂	93 (B)	–	*1655 1630 1550	5,22 7,97
d	-N(C ₄ H ₉) ₂	87 (B)	–	*1650 1625 1540	5,24 7,98
e	-N(CH ₂ C ₆ H ₅) ₂	60,5 (C)	192 (Benzol)	1660 1630 1565	5,16 8,4
f		95,7 (B)	129–131(Ethylacetat)	1645 1625 1545	5,45 8,13
g		97,5 (B)	182–184(Ethylacetat)	1645 1625 1545	5,33 7,86
h		67 (D)	Isomeregemisch	*1655 1630 1550	5,33 7,95
i		95,1 (B)	145–146(2-Propanol)	1650 1630 1550	5,31 7,81
j		55,5 (B)	Isomeregemisch	*1650 1625 1550	5,29 7,85/7,88/ 7,93
k		98 (E)	–	*1655 1630 1545	5,29 7,82
l		95,4 (B)	117–119(Ethylacetat)	1645 1620 1545	5,33 7,83
m		91 (B)	–	*1650 1630 1550	5,38 7,98
n		70 (F)	305 (Zers.) (Benzol/Ethylacetat)	1660 1635 1545	5,28 7,82

Allerdings erwiesen sich die Enaminoketone selbst aus mehreren Gründen als interessant. So ergab sich eine eindeutige Zuordnung der *trans-s-cis*-Konfiguration bezüglich der Enaminon-Teilstruktur in den tertiären Enaminoketonen 5 und 6 sowie die *cis-s-cis*-Anordnung in den Derivaten von 7 und 8 aus der charakteristischen chemischen Verschiebung des vinyliken Protons in den ¹H-NMR-Spektren. Die *cis-s-cis*-Enaminon-Teilstruktur der genannten Verbindungen bedingt durchweg eine Hochfeldverschiebung des vinyliken Protons um etwa 1 ppm (s. Tab. 5) im Vergleich zu den tertiären Enaminoketonen, bei denen der Anisotropiekegel der Carbonylfunktion die chemische Verschiebung des vinyliken Protons beeinflusst.

Tab. 2: Dialkyl(aryl)amino-Derivate von 6 (R wie in Tab. 1, ausgenommen 6n)

6	Ausbeute % (Vorschrift)	Schmp.° (Lösungsmittel)	IR [cm ⁻¹] (KBr) *(CHCl ₃)	¹ H-NMR (δ in ppm, CDCl ₃) C-4a-H >C=CH
a	94,5 (A)	105–110(2-Propanol)	1645 1550	5,31 7,83
b	95,6 (B)	75–76 (Ether)	1655 1560	5,21 7,9
c	99 (B)	–	*1645 1550	5,13 7,88
d	87 (B)	–	*1640 1550	5,16 7,88
e	64 (C)	104 (2-Propanol)	1655 1545	5,02 8,22
f	98,1 (B)	118–119(Ethylacetat)	1650 1555	5,36 8,06
g	96,4 (B)	115–117(Ethylacetat)	1645 1545	5,23 7,83
h	44,5 (D)	Isomerengemisch	*1650 1550	5,22 7,88/7,91
i	97,4 (B)	169–171(Ethylacetat)	1645 1555	5,20 7,76
j	55,5 (B)	Isomerengemisch	*1650 1555	5,16 7,79/7,83/7,84
k	98,8 (E)	–	*1650 1545	5,18 7,78
l	95,6 (B)	–	*1645 1545	5,23 7,78
m	96 (B)	–	*1655 1560–1545	5,28 7,92
n*)	75 (F)	315 (Zers.) (Benzol/Ethylacetat)	1645 1530	5,18 7,74

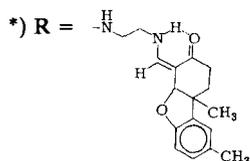


Tab. 3: Alkyl(aryl)amino-Derivate von 7

7	R	Ausbeute % (Vorschrift)	Schmp.° (Lösungsmittel)	IR [cm ⁻¹] (KBr) *(CHCl ₃)	¹ H-NMR (δ in ppm, CDCl ₃) C-4a-H >C=CH >NH (J _{CH-NH} in Hz) *(OH)
a	-OH	94,4 (G)	106–109(2-Propanol)	1645 1575	4,98 – *8,26
c	-NHC ₂ H ₅	98 (H)	131–133(2-Propanol)	3235 1660–1630 1550	4,85 7,03(13 Hz) –
d	-NHC ₃ H ₇	98 (B)	111–114(Ethylacetat)	1650 1635 1555	4,85 7,03(13 Hz) –
e	-NHC ₄ H ₉	98 (B)	90–92(Aceton)	1645 1625 1570	4,82 7,01(13 Hz) 10,26
f	-NH(CH ₂) ₂ OH	97 (B)	154–156(Ethylacetat)	3350 1650 1625 1535	4,85 7,1 (12 Hz) –
g	-NHCH ₂ CHOH CH ₃	21 (I)	130(2-Propanol)	3500 1650 1630 1565	4,83 – 10,28
h	-NH(CH ₂) ₂ NH ₂	94,7 (J)	–	*1650 1630 1555	4,85 – 10,25
i	-NH-	98 (B)	124(Ethylacetat)	1660 1635 1570	4,84 – 10,33
j	-NH-	94 (K)	190–192(Ethylacetat)	1640 1625 1560	4,95 7,6(13 Hz) 12,06
k	-NHCH ₂ -	15 (C)	185(Ethylacetat)	1655 1630 1560	4,85 – 10,5
l		82 (F)	255(Zers.)- (Benzol)	1655 1635 1565	4,82 6,98(13 Hz) 10,25

Tab. 4: Alkyl(aryl)amino-Derivate von 8 (R wie in Tab. 3, ausgenommen 8l; b: R = -NHCH₃)

8	Ausbeute % (Vorschrift)	Schmp. ^o (Lösungsmittel)	IR [cm ⁻¹] (KBr) *(CHCl ₃)	¹ H-NMR (δ in ppm, CDCl ₃)		
				C-4a-H	>C=CH (J _{CH-NH} in Hz)	>NH *(-OH)
a	97,1 (G)	97–99(2-Propanol)	1615	4,96	–	*8,66
b	4,2 (a)	–	*3240 1670 1595	4,78	–	–
c	93,3 (H)	78–80(Petrolether 40–60°)	3260 1650 1580	4,83	6,96(13 Hz)	–
d	98 (B)	90–92(Petrolether 40–60°)	3230 1650 1590	4,83	6,96(13 Hz)	–
e	98 (B)	82(Aceton)	1650 1585	4,81	6,93(12 Hz)	10,22
f	97 (B)	104–105(Ethylacetat)	3350 1655 1550	4,83	7,01(12 Hz)	–
g	20 (I)	–	*3400 1660 1580	4,81	–	10,19
h	89,2 (J)	–	*1645 1570	4,83	–	10,16
i	98 (B)	–	*1655 1590	4,81	7,0(12 Hz)	10,3
j	97 (K)	134(Ethylacetat)	1650 1580	4,82	7,39(13 Hz)	11,8
k	13 (C)	131(Ethylacetat)	3200 1650 1570	4,85	–	10,41
l*)	80 (F)	203–206(Benzol)	3300 1645 1560	4,79	–	10,08



a) s. Exp. Teil

Tab. 5: NMR-Daten der Stereoisomere

	<i>cis-s-cis</i> (δ-Werte in ppm, in CDCl ₃)	<i>trans-s-cis</i>
>C=CH	6,93–7,1*) (J _{CH-NH} = 12–13 Hz)	7,74–8,40
H-4a	4,78–4,95	5,02–5,45
>NH	10,08–10,80*)	---

*) ausgenommen bei aromat. Substituenten am Stickstoff

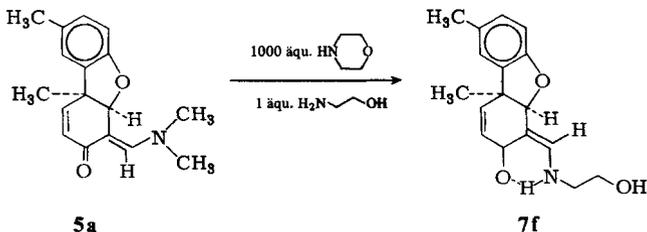
Erwähnenswert scheint auch die Tatsache, daß die Dimethylaminogruppen von 5a und 6a nur ein Singulett ergeben, obwohl eine durch die vinyloge Säureamidstruktur bedingte Rotationshemmung um die C-N-Bindung⁴⁾ unterschiedliche chemische Verschiebungen der Methylgruppen erwarten ließe. Es kann sich daher in diesem Fall nur um eine zufällige chemische Äquivalenz der Methylprotonen handeln. Im Gegensatz dazu sind im Falle der Verbindungen 5b, c (6b, c) für die Methylenprotonen am Stickstoff Multipletts von 9 Linien in den ¹H-NMR-Spektren sichtbar, was aus den oben genannten Gründen nur auf eine magnetische Nichtäquivalenz der Protonen zurückgeführt werden kann. Dieser

Effekt, der dann auftritt, wenn eine Methylengruppe beispielsweise über ein Heteroatom mit einem Chiralitätszentrum verknüpft ist⁹⁾, kommt offenbar auch bei einer entsprechenden „vinylogen“ Anordnung zum Tragen, wodurch chemisch äquivalente Protonen diastereotop werden. An Hand der Verbindungen **5h** und **6j** konnte festgestellt werden, daß die Koaleszenztemperaturen dieser vinylogen Säureamide in Übereinstimmung mit Literaturangaben⁹⁾ in C_2Cl_4 bei etwa 130° liegen. Während die (*E*)-Konfiguration von **5** bzw. **6** aus sterischen Gründen begünstigt ist, kann man im Falle von **7** und **8** die ausschließliche Bildung der (*Z*)-Anordnung aus der zusätzlichen Resonanzstabilisierung durch die Wasserstoffbrücke des Protons am Stickstoff zum Carbonyl-Sauerstoff erklären. (Die prinzipiell mögliche H-Brücke zum Ethersauerstoff ist wegen des damit verbundenen Verlustes der für Enaminoketone charakteristischen planaren Anordnung wenig wahrscheinlich.) Die für *trans*-Kopplungen zu erwartenden Kopplungskonstanten von 12–14 Hz zwischen N-H und =CH unterstützen diese Annahme.

Während man an den (*Z*)-konfigurierten Derivaten in polaren Lösungsmitteln fallweise eine geringfügige Isomerisierungstendenz in die (*E*)-Anordnung feststellen kann – im Gegensatz zu **7i** läßt sich zum Beispiel **8e** durch mehrtägiges Stehenlassen in D_6 -DMSO zu etwa 15 % isomerisieren –, liegen die Derivate mit tertiärem Enamin-Stickstoff auch in solchen Lösungsmitteln unverändert in der ursprünglichen Konfiguration vor.

Die von verschiedenen Autoren⁶⁻⁹⁾ zur Konfigurationsermittlung von Enaminoketonen herangezogenen IR-Daten waren im Fall der von uns synthetisierten Derivate vergleichsweise von geringerer Aussagekraft.

Die Aminolyse-Reaktionen wurden mit Ausnahme der Herstellung von **7h** bzw. **8h** in benzolischer Lösung durchgeführt. Einen zunächst unerwarteten Verlauf nahm jedoch die Umsetzung von **5a** und **6a** mit sekundären Aminen, als wir diese ohne Lösungsmittel im Überschuß zur Anwendung brachten. So ergab beispielsweise die Umsetzung von **5a** mit Diethylamin neben **5b** auch **7c** und **7d**. Beide Derivate waren in so beträchtlichen Mengen entstanden, daß wir zunächst nicht an eine Verunreinigung des verwendetenamins glaubten, umso mehr als dessen gaschromatographische Überprüfung Verunreinigungen in nennenswerten Mengen nicht erkennen ließ. In Analogie dazu konnte bei der Herstellung von **5i** auch **7f** isoliert werden. Erst nach mehrfachem fraktioniertem Destillieren der eingesetzten Amine konnten wir feststellen, daß die Ausbeuten der Nebenprodukte geringer wurden bzw. daß diese überhaupt fehlten. Eine Erklärung ergab die Reaktion von **5a** mit mehrfach destilliertem Morpholin, dem wir als „Verunreinigung“ 0,1 % Ethanolamin beigemischt hatten. Bei Anwendung einer entsprechend großen Reagenmenge entsteht nämlich – trotz des tausendfachen Morpholin-Überschusses – reines **7f**. Diese eklatante Bevorzugung des primären Amins gegenüber dem sekundären



Amin bei der Substitutionsreaktion ist zweifellos auf sterische Gründe zurückzuführen und trifft auch dann zu, wenn das primäre Amin einen deutlich niedrigeren Siedepunkt aufweist wie das sekundäre. Man kann diese Reaktion daher zum qualitativen Nachweis von Verunreinigungen handelsüblicher sekundärer Amine mit primären Aminen benutzen (s. Tab. 6). Dabei erlaubt die bevorzugte und zumeist vollständige Umsetzung des Enaminoketonsystems mit den primären Aminen in vielen Fällen auch eine quantitative Abschätzung der Verunreinigungen.

Tab. 6: Primäre Amine als Verunreinigungen

sekundäres Amin	nachgewiesene Verunreinigungen (primäre Amine)
$\text{HN}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	$\text{H}_2\text{NC}_2\text{H}_5 + \text{H}_2\text{NC}_3\text{H}_7$
$\text{HN}(\text{C}_3\text{H}_7)_2$	$\text{H}_2\text{NC}_3\text{H}_7$
$\text{HN}(\text{C}_4\text{H}_9)_2$	$\text{H}_2\text{NC}_4\text{H}_9$
$\text{HN}(\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5)_2$	$\text{H}_2\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$
	$\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_2\text{OH}$
	H_2NCH_3
	$\text{H}_2\text{NCH}_2\underset{\text{CH}_3}{\text{CHOH}}$

+¹) Gemisch aus *cis* und *trans*-2,6-Dimethylmorpholin

Im Zusammenhang mit der Synthese der beschriebenen Enaminoketone scheint noch erwähnenswert, daß es sich bei den Derivaten **5h**, **j** bzw. **6h**, **j** um Mischungen der jeweils möglichen Stereoisomere bzw. Konformere handelt, die aufgrund der Rotationshemmung um die C-N-Bindung entstehen. Sowohl **5k** (**6k**) als auch **7h** (**8h**) können lediglich als Öle isoliert werden und sind nur begrenzt stabil. Nach einiger Zeit bzw. beim Chromatographieren entstehen unter Kristallisation die entsprechenden „Bisenaminoketone“ **5n** (**6n**) bzw. **7l** (**8l**), die sich durch außerordentliche Schwerlöslichkeit auszeichnen.

Experimenteller Teil

¹H-NMR-Spektren: Varian EM 390, TMS als int. Stand.; IR-Spektren: Perkin Elmer 237, KBr-Preßlinge oder CHCl_3 -Lösungen; Massenspektren: Varian MAT 111 und MAT 311; Schmp.: Kofler Heitzisch-Mikroskop (nicht korr.); Präparative Schichtchromatographie: Aluminiumoxid-PF₂₅₄ (Typ E)-Platten, Schichtdicke 2,5 mm. Die einzelnen Zonen sind nach steigenden Rf-Werten mit Z₁, Z₂... bezeichnet.

4 β -Brom-1,2,4a β ,9b-tetrahydro-8,9b β -dimethyl-4H-dibenzofuran-3-on (4)

540 mg **2**¹⁰⁾ werden in 25 ml Eisessig gelöst. Dann tropft man eine Lösung von 850 mg Pyridiniumhydrobromid-Perbromid in 60 ml Eisessig unter Rühren innerhalb 20 min zu. Man läßt das Reaktionsgemisch 10 min stehen und dampft i. Vak. ein. Anschließend nimmt man den Rückstand in Wasser auf und extrahiert mit Benzol. Nach dem Eindampfen der Benzol-Extrakte i. Vak. erhält man 330 mg (44,7 %) farblose Kristalle, Schmp. 165–168° (Benzol). IR (KBr): 1735 cm⁻¹ (C=O). MS: m/e 295 (M⁺). ¹H-NMR(CDCl₃): δ (ppm) = 1,56 (s, 3H, CH₃, C-9b); 2,31 (s, 3H, CH₃, C-8); 4,96 (AB-d, J=2 Hz, 1H, C-4a); 5,06 (AB-d, J=2 Hz, 1H, C-4); 6,86 (m, 3H, arom.)

Darstellung der Enaminoketone 5,6,7,8 (Tab. 1–4)

Vorschrift A: 3,5 g **1 (2)** werden in 120 ml absol. Xylol gelöst und mit 5 ml Dimethylformamidmethylacetal in Stickstoffatmosphäre 1 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Eindampfen i. Vak. wird aus dem angegebenen Lösungsmittel umkristallisiert.

Vorschrift B: 1 mmol **5a (6a)** wird in 20 ml Benzol mit 4 mmol des jeweiligen primären bzw. sekundären Amins 8 h unter Rückfluß erhitzt. Nach mehrmaligem Waschen mit 0,5 N-HCl wird i. Vak. eingedampft und umkristallisiert.

Vorschrift C: 270 mg **5a (6a)** werden mit 2,5 ml Dibenzylamin 3 h auf 120° erhitzt. Nach Zusatz von 20 ml Benzol extrahiert man mit 0,5 N-HCl. Die Benzolphase wird i. Vak. eingedampft und schichtchromatographisch aufgearbeitet (Benzol/Methanol 97+3). Aus Z₁ erhält man **5e (6e)**, aus Z₂ **7k (8k)**.

Vorschrift D: 200 mg **5a (6a)** werden mit 2,5 ml 2-Methylpiperidin in 20 ml Benzol 6 h unter Rückfluß erhitzt. Nach mehrmaligem Waschen mit 0,5 N-HCl und Eindampfen i. Vak. wird schichtchromatographisch aufgearbeitet (Benzol/Methanol 99+1, Zweifachentwicklung). Aus Z₁ erhält man **5h (6h)** als gelbbraunes Öl.

Vorschrift E: 230 mg **5a (6a)** werden mit 200 mg Piperazin in 20 ml Benzol 2 h unter Rückfluß erhitzt, abgekühlt und sofort aufgearbeitet, indem man mit halbgesätt. NaCl-Lösung wäscht und die Benzolphase i. Vak. eindampft. Man erhält **5k (6k)** als gelbes Öl.

Vorschrift F: Die nach mehrtägigem Stehenlassen der entsprechenden monosubstituierten Diamino-Derivate **5k (6k)** bzw. **7h (8h)** in kristalliner Form anfallenden „Dimere“ werden durch Waschen mit dem angegebenen Lösungsmittel in reiner Form isoliert.

Vorschrift G: 200 mg **5a (6a)** werden in 15 ml Methanol gelöst und unter Rühren zu 10 ml 2N-H₂SO₄ zuge tropft. Nach 25 min wird das organische Lösungsmittel i. Vak. abgezogen und die wäßrige Phase mit Benzol extrahiert. Nach Eindampfen der Benzol-Extrakte i. Vak. wird umkristallisiert.

Vorschrift H: 150 mg **5a (6a)** werden in 10 ml Benzol gelöst, mit 2 ml 50proz. Ethylamin-Lösung und 4 ml Methanol versetzt und 2 h bei Raumtemp. gerührt. Dann dampft man i. Vak. ein, nimmt in Benzol auf und wäscht mit Wasser. Die Benzolphase wird eingedampft und der Rückstand umkristallisiert.

Vorschrift I: 300 mg **5a (6a)** werden in 3 ml 2,6-Dimethylmorpholin gelöst und 4 h unter Rückfluß erhitzt. Dann nimmt man in 20 ml Benzol auf und wäscht mit 0,5 N-HCl und dampft die Benzolphase i. Vak. ein. Nach präparativer SC (Benzol/Methanol 92+8) wird aus Z₁ **7g (8g)** isoliert.

Vorschrift J: 200 mg **5a (6a)** werden mit 0,3 ml Ethylendiamin in 15 ml Acetonitril 1,25 h auf 90° erhitzt und nach dem Abkühlen sofort aufgearbeitet. Man dampft i. Vak. ein, nimmt den Rückstand in Benzol auf, wäscht mit Wasser und bringt die Benzolphase zur Trockne.

Vorschrift K: 200 mg **5a (6a)** werden in 3 ml Anilin 4 h auf 125° erhitzt. Dann nimmt man in Benzol auf

und schüttelt mit 1N-HCl aus. Nach dem Eindampfen der benzolischen Phase i.Vak. wird umkristallisiert.

1,2,3,4,4a,9b-Hexahydro-8,9b-dimethyl-4-methylaminomethylendibenzofuran-3-on (8b)

500 mg **6a** werden in 20 ml N-Methylpiperazin 2 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Eindampfen i.Vak. präp. SC (Benzol/Methanol 97+3). Z₂: 20 mg (4,2 %) **8b** als farbloses Öl. IR (CHCl₃): 3240 (NH), 1670 (C=O), 1595 (C=C-N). MS: m/e 257 (M⁺). ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 1,4 (s,3H,CH₃,C-9b); 2,3 (s,3H,CH₃,C-8); 3,03 (d,J=6Hz,3H,NCH₃); 4,78 (s,1H,C-4a); 6,8 (m,3H,aromat.).

Literatur

- 1 S.S. Matharu, D.A. Rowlands, J.B. Taylor und R. Westwood, *J. Med. Chem.* 20, 197 (1977).
- 2 J.C. Martin, K.R. Barton, P.G. Gott und R.H. Meen, *J. Org. Chem.* 31, 943 (1966).
- 3 V.W. Weselowsky und A.M. Moiseenkov, *Synthesis* 1974, 58.
- 4 H. Sterk, H. Junek und W. Remp, *Z. Naturforsch.* 25b, 480 (1970).
- 5 H. Günther, *NMR-Spektroskopie*, S. 215 ff., Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1973.
- 6 S. Hünig und H. Hoch, *Fortschr. Chem. Forsch.* 14, 3 (1970).
- 7 J. Dabrowski und K. Kamienska-Trela, *Spektrochim. Acta* 22, 211 (1966).
- 8 J. Dabrowski und U. Dabrowska, *Chem. Ber.* 101, 2365 (1968).
- 9 J. Dabrowski und U. Dabrowska, *Chem. Ber.* 101, 3392 (1968).
- 10 M. Köhl und W. Fleischhacker, *Arch. Pharm. (Weinheim)* 316, 481 (1983). [Ph 619]

Arch. Pharm. (Weinheim) 316, 552-558 (1983)

Zur Kondensation des Thujons mit biogenen Aminen und Aminosäuren

Carl Heinz Brieskorn* und Wolfgang Schwack¹⁾

Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität Würzburg, Am Hubland,
D 8700 Würzburg
Eingegangen am 25. Mai 1982

Biogene Amine und Aminosäureester kondensieren mit Thujon zu den entsprechenden Azomethinen. Bei L-Cystein reagiert neben der Aminogruppe noch die Sulfhydrylgruppe, wobei [(+)-Thujan]-3-spiro-2'-thiazolidin-4'-carbonsäure (**8**) entsteht.

The Condensation of Thujone with Biogenic Amines and Amino Acids

Biogenic amines and esters of amino acids undergo condensation with thujone to form azomethines. L-Cysteine reacts with the amino and the thiol group to form [(+)-thujane]-3-spiro-2'-thiazolidine-4'-oic acid (**8**).