

Tab. 2: Konzentrationsverhältnis, zus. chemische Verschiebung $\Delta\delta$, $\Delta\Delta\delta$ -Werte und enantiomere Reinheit bei der NMR-spektroskopischen Untersuchung von **5b** und **6a** mit $Eu(hfc)_3$

Verbindg.	Molverhältnis Reag./Substr.	Bezugssignal	$\Delta\delta$ (ppm)	$\Delta\Delta\delta(+)-(-)$ (ppm)	en. Reinh. e (%)
5b	0,38 : 1	N-CH ₃	0,9	0,11	> 96
		CH ₂	1,4	—	
6a	0,52 : 1	CH ₂	3,2	0,18	~ 90
		N-CH ₃	1,3	—	

Literatur

^{*)} Aus der Dissertation *H. Konrad*, Saarbrücken 1984.

- 1 J. Knabe und W. Koch, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **305**, 757 (1972).
- 2 C. A. Miller und L. M. Long, *J. Am. Chem. Soc.* **73**, 4895 (1951).
- 3 C. A. Miller und L. M. Long, *J. Am. Chem. Soc.* **75**, 373 (1953).
- 4 H. C. Clemson, E. O. Magarian, G. C. Fuller und R. O. Langner, *J. Pharm. Sci.* **57**, 384 (1968).
- 5 J. Jacques, C. Fouquey und R. Viterbo, *Tetrahedron Lett.* **1971**, 4617.
- 6 W. Walisch, *Chem. Ber.* **94**, 2314 (1961).
- 7 K. Petterson, *Ark. Kemi* **7**, 39 (1954).
- 8 G. M. Whitesides und D. W. Lewis, *J. Am. Chem. Soc.* **92**, 6979 (1970).
- 9 G. M. Whitesides und D. W. Lewis, *J. Am. Chem. Soc.* **93**, 5914 (1971).
- 10 H. L. Goering, J. N. Eikenberry und G. S. Koerner, *J. Am. Chem. Soc.* **93**, 5913 (1971).
- 11 H. L. Goering, J. N. Eikenberry, G. S. Koerner und C. J. Lattimer, *J. Am. Chem. Soc.* **96**, 1493 (1974).
- 12 J. Knabe und J. Reinhardt, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **315**, 772 (1982).

[Ph 994]

Arch. Pharm. (Weinheim) **318**, 1021–1030 (1985)

Cyclotrimerisierung von 1-Phenyl-2-propin-1-ol

Hans Möhrle* und Thomas Platzek

Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität Düsseldorf, Universitätsstraße 1,
4000 Düsseldorf 1

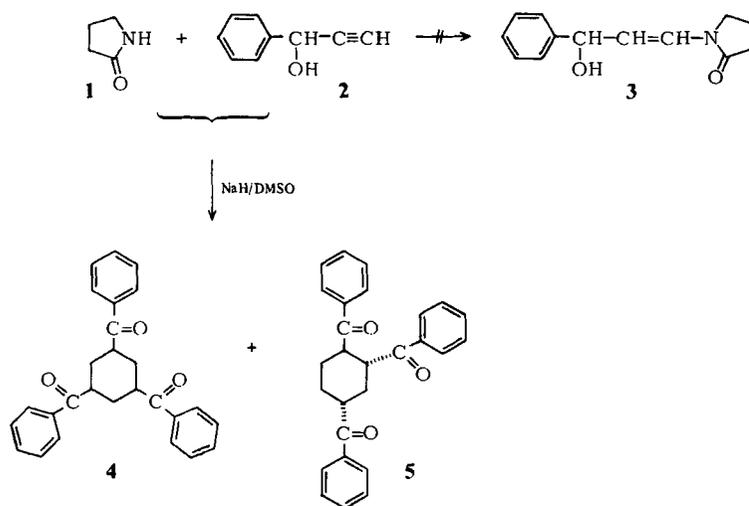
Eingegangen am 11. September 1984

Die Umsetzung von 1-Phenyl-2-propin-1-ol in NaH/DMSO führt in Gegenwart von Pyrrolidin-2-on zu einem Gemisch von 1,3,5- und 1,2,4-Tribenzoylcyclohexan. Weitere Reaktionen und spektroskopische Eigenschaften werden beschrieben.

The Cyclotrimerisation of 1-Phenyl-2-propyn-1-ol

The reaction of 1-phenyl-2-propyn-1-ol in NaH/DMSO in the presence of pyrrolidin-2-one gives the 1,3,5- and 1,2,4-tribenzoylcyclohexanes. Further reactions and spectroscopic properties are described.

Bei dem Versuch, im Basensystem Natriumhydrid/Dimethylsulfoxid eine nucleophile Addition von Pyrrolidin-2-on (**1**) an 1-Phenyl-2-propin-1-ol (**2**) durchzuführen, wurde nicht das erwartete Hydroxy-Enlactam **3**, sondern ein stickstofffreies Reaktionsprodukt erhalten.



Das zu etwa 23 % gewonnene Kristallisat erwies sich als ein Gemisch zweier Komponenten zu etwa gleichen Teilen mit sehr ähnlichen R_f -Werten. Eine Verbindung **4** vom Schmp. 174° konnte durch mehrfaches Umkristallisieren aus Ethanol rein erhalten werden. Die andere Substanz **5** mit dem Schmp. 118° wurde aus der Mutterlauge durch SC an Kieselgel abgetrennt.

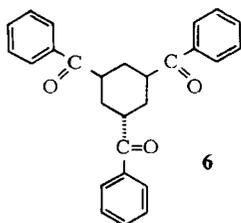
Für beide Komponenten ergab die Elementaranalyse Werte, die auf die Summenformel C_9H_8O oder ein Vielfaches davon paßten. Die IR-Spektren zeigten jeweils bei 1680 cm^{-1} eine ausgeprägte Absorptionsbande, die einem Arylketon zugeordnet werden konnte.

Die Massenspektren machten aufgrund des Peaks mit der größten Masse bei beiden Substanzen eine Molmasse von 396 wahrscheinlich, was der Summenformel $C_{27}H_{24}O_3$ entspricht und gleichzeitig nahelegt, daß es sich bei **4** und **5** um Isomere handelt, zumal die Fragmentierungsmuster sehr ähnlich sind. Der Basispeak m/e 105 ist dabei ein sicheres Indiz für Benzoylgruppen im Molekül.

Die $60\text{ MHz-}^1\text{H-NMR}$ -Spektren sprachen ebenfalls für die Anwesenheit von Benzoylgruppen, da die aromatischen Protonen im Verhältnis 2:3 differenziert sind. Offensichtlich aliphatische Protonen treten als Multipletts im Verhältnis 1:2 um $\delta = 3,8$ und $2,0\text{ ppm}$ auf.

Die Aufspaltung weist auf die Nichtäquivalenz der Protonen und damit auf cyclische Verbindungen hin.

Befriedigend lassen sich alle Befunde mit der Annahme von Tribenzoylcyclohexan-Strukturen vereinbaren. Es blieb aber die Alternative von Stellungsisomeren **4** und **5** oder von *cis-trans*-Isomeren, etwa **4** und **6** offen.



Eine endgültige Entscheidung ließen die hochaufgelösten $^1\text{H-NMR}$ -Spektren zu.

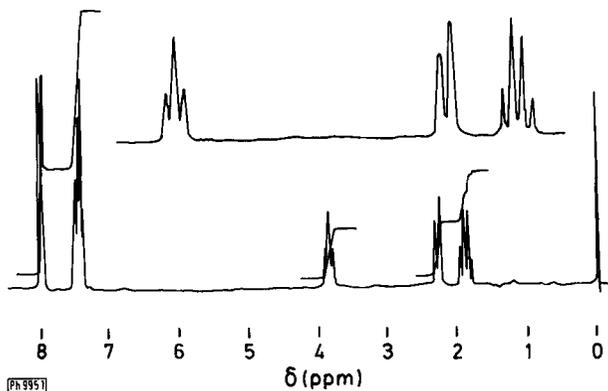
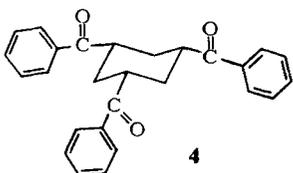


Abb. 1: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (220 MHz, CDCl_3) von **4**

Beim Übergang auf 220 MHz verändert sich das Spektrum von **4** so, daß aus dem $[\text{ABX}]_3$ - ein $[\text{AMX}]_3$ -System wird, aus dem sich die chemischen Verschiebungen und Kopplungskonstanten direkt ablesen lassen. Die Methinprotonen an C-1, C-3 und C-5 ergeben ein stark verbreitertes Triplet bei $\delta = 3,84$ ppm. Die mit ca. 12 Hz abgelesene Kopplungskonstante erlaubt die Aussage, daß die Protonen axialständig sind und damit die Substituenten jeweils äquatorial stehen. Die e,a-Kopplungen liegen dabei innerhalb der Linienbreite. Die äquatorialen Wasserstoffe an C-2, C-4 und C-6 erscheinen als verbreitertes Dublett bei $\delta = 2,28$ ppm, wobei die geminale Kopplungskonstante etwa 12 Hz beträgt. Zentriert um $\delta = 1,88$ ppm beobachtet man das Quartett für die entsprechenden axialen Wasserstoffe, das aus einer geminalen und zwei vicinalen a,a-Kopplungen entstanden ist, die ungefähr den gleichen Betrag von 12 Hz haben. Die

Shiftwerte für die Aromaten-Protonen betragen für die o-ständigen $\delta = 7,98$, für die m- und p-ständigen 7,40 bzw. 7,47 ppm.

Aus dem Spektrum geht zweifelsfrei hervor, daß **4** *cis*, *cis*-1,3,5-Tribenzoylcyclohexan mit all-äquatorialer Lage der Benzoyl-Substituenten ist.



Für das andere Isomer vom Schmp. 118° war ein *cis/trans*-Verhältnis zu **4** von vornherein wenig wahrscheinlich, da dann in stark basischem Medium eine Umlagerung von **6** in **4** zu erwarten gewesen wäre und diese nicht beobachtet werden konnte.

Im NMR-Spektrum von **6** müßte auch mit einem Gleichgewicht der Konformere mit a,e,e- und e,a,a-Benzoyl-Substituenten gerechnet werden. In diesem würden ein bzw. zwei der drei Methinprotonen eine äquatoriale Stellung einnehmen und damit bei tieferem Feld absorbieren als die axialen. Das Resultat wäre ein gemitteltes Signal der a- und e-Methinprotonen bei etwas tieferem Feld als das analoge Signal bei **4** je nach dem Populationsverhältnis der beiden Konformere.

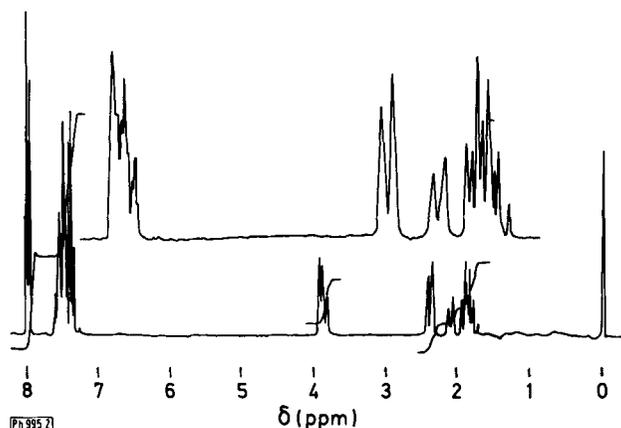
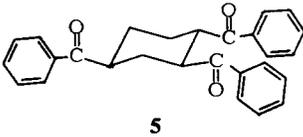


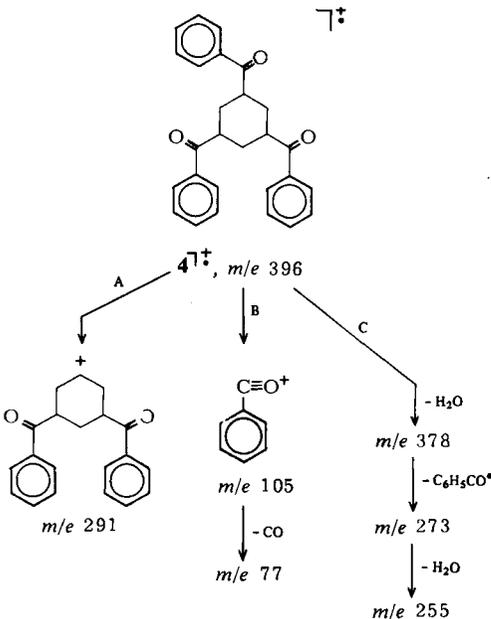
Abb. 2: ^1H -NMR-Spektrum (220 MHz, CDCl_3) von **5**

Tatsächlich ist aber die chemische Verschiebung gleich ($\delta = 3,85$ ppm). Dies entspricht nur bei Vorliegen von Struktur **5** den Erwartungen.



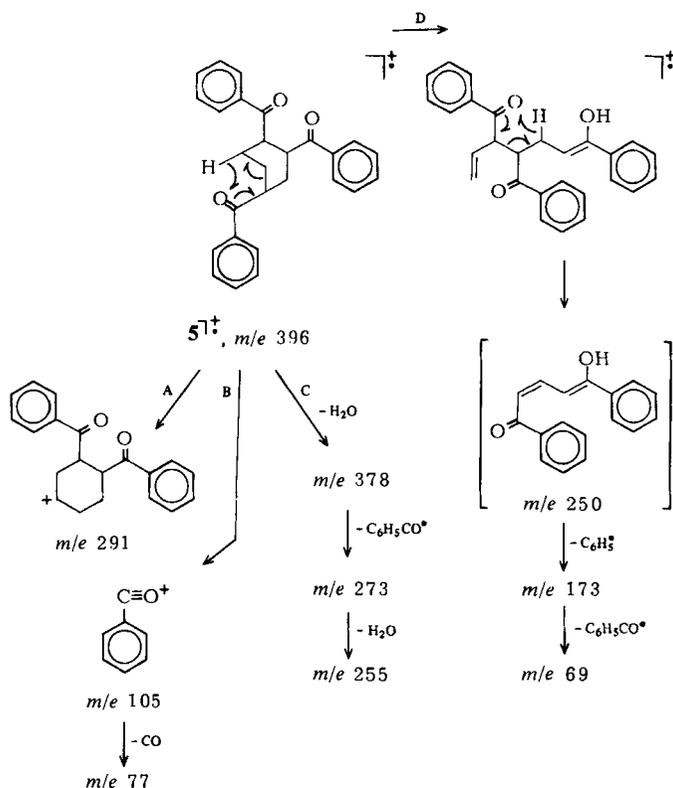
Die Aufspaltung des Multipletts der Methinprotonen kann nicht nach 1. Ordnung interpretiert werden, jedoch sind in der Signalgruppe offensichtlich große Kopplungen enthalten. Sie liegen in der Größenordnung von *trans*-diaxialen Kopplungen (12 Hz), die nur bei Vorliegen von Struktur **5** zu erwarten sind, wenn die Benzoylgruppen äquatorial stehen. Bei **6** wäre mit gemittelten Kopplungskonstanten aus $J_{a,a}$, $J_{a,e}$ und $J_{e,e}$ zu rechnen. Je nach Lage des Konformerengleichgewichts würden sie aber maximal etwa 7–8 Hz betragen. Die Methylenprotonen sind in drei Signalgruppen differenziert. Dabei geben die äquatorialen Wasserstoffe breite Dubletts bei $\delta = 2,38$ und $2,13$ ppm im Verhältnis 2:1 mit geminalen Kopplungskonstanten von etwa 15 Hz. Offensichtlich liegt das Resonanzsignal des e-Protons an C-3 bei höherem Feld als das der e-Protonen an C-5 und C-6. Das wird vermutlich durch Wechselwirkung mit den beiden äquatorialen Benzoylgruppen an C-2 und C-4 bewirkt. Zentriert um $\delta = 1,9$ ppm werden die axialen Methylenprotonen als Multiplett registriert. Es kann nicht nach 1. Ordnung interpretiert werden, jedoch sind sicher große, d. h. geminale und diaxiale Kopplungen enthalten, die nur bei Struktur **5** zu erwarten sind.

Aus dem Spektrum geht zweifelsfrei hervor, daß **5** 1,2,4-Tribenzoylcyclohexan mit alläquatorialen Benzoylresten darstellt. Bezogen auf C-1 liegt *trans, trans*-Konfiguration vor.



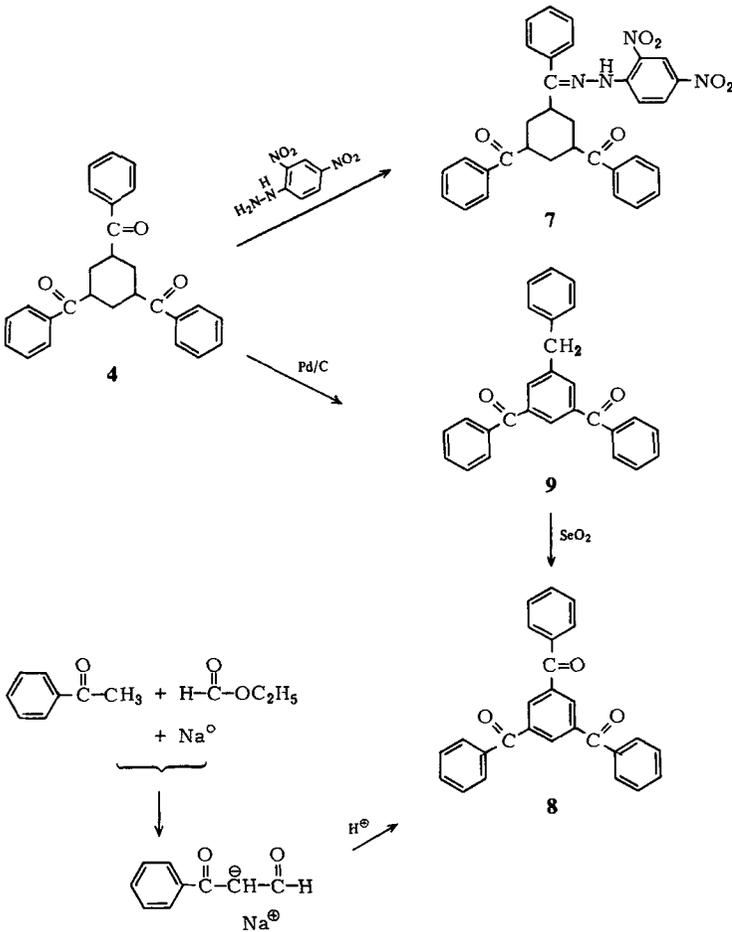
Im Massenspektrum von **4** und **5** sind Wasserabspaltungen und der Zerfall unter Verlust von Benzoylgruppen typisch. Bereits früher ist über Wasser-Eliminierungen bei Ketonen zusammenfassend berichtet worden¹⁾. Als Mechanismen werden doppelte *Mc-Lafferty*-Umlagerungen²⁾, Cyclobutanol-Übergangszustände³⁾ und Abbaureaktionen über die Enol-Form⁴⁾ diskutiert.

Bei der Fragmentierung von **4** und **5** werden aus dem Molekölion M^+396 durch Wasser-Eliminierung m/e 378 (Übergangssignal 360,83) oder durch Abspaltung einer Benzoylgruppe m/e 291 gebildet. Aus dem Fragment m/e 378 dürfte durch Abspaltung eines Benzoyl-Radikals das Ion m/e 273 entstehen (Übergangssignal 197,17), aus diesem wiederum durch weitere H_2O -Eliminierung das Ion m/e 255 (Übergangssignal 238,19).



Ein signifikanter Unterschied im massenspektrometrischen Abbau von **4** und **5** ist das Auftreten der Fragment-Ionen m/e 173 und 69. Ihr Entstehen könnte durch die Annahme einer zweifachen *Mc-Lafferty*-Umlagerung und darauffolgende Abspaltung eines Phenyl- bzw. Benzoyl-Radikals erklärt werden (Abbau D).

Chemische Reaktionen, die an **4** wegen seiner leichteren Zugänglichkeit vorgenommen wurden, verliefen meist ungewöhnlich. So erwies sich das aus **4** hergestellte 2,4-Dinitrophenylhydrazon überraschenderweise als Mono-Derivat **7**.



Nach *Linstead*⁵⁾ lassen sich Cycloalkane durch Dehydrierung mit Palladium-Aktivkohle aromatisieren. Beim Versuch, entsprechend hierzu aus **4** das 1,3,5-Tribenzoylbenzol (**8**) darzustellen, wurde jedoch ausschließlich 1,3-Dibenzoyl-5-benzylbenzol (**9**) erhalten. Erst die anschließende Oxidation mit Selendioxid der Diphenylmethanteilstruktur⁶⁾ ergab das Tribenzoyl-Derivat **8**, dessen Struktur durch Vergleich mit dem Syntheseprodukt aus Acetophenon und Ameisensäureethylester⁷⁾ zusätzlich bewiesen wurde.

Herrn Dr. *D. Wendisch*, Bayer AG, danken wir für die Aufnahme der 220 MHz-¹H-NMR-Spektren und die Hilfe bei ihrer Interpretation, dem Fonds der Chemischen Industrie für die finanzielle Unterstützung unserer Arbeit.

Experimenteller Teil

Schmp.: Linström, uncorr. *IR*: Perkin-Elmer-IR-Spektralphotometer 237 und 421; KBr-Preßlinge, Wellenzahlen ν [cm^{-1}]. *NMR*: Varian A 60, T 60 und HR-SC 220; int. Stand. TMS, chemische

Verschiebungen in ppm nach der δ -Skala. MS: Varian CH 7; Ionisierungsspannung 70 eV. DC: DC-Alufolien, Kieselgel 60 F 254 (Merck), Laufstrecke 10 cm; Fließmittel (ml/ml): THF/Cyclohexan 2+1. Detektion: UV-Löschung (254 nm) oder Anfärbung mit Ioddämpfen. Weitere exp. Angaben, insbes. spektroskopische Daten vgl.⁸⁾.

1,3,5-Tribenzoylcyclohexan (4) und 1,2,4-Tribenzoylcyclohexan (5)

In Analogie zu⁹⁾ wurden 5 g (0,06 mol) Pyrrolidin-2-on (**1**) mit 0,6 g (13 mmol) einer 50proz. Suspension von Natriumhydrid in Mineralöl und 10 ml trockenem Dimethylsulfoxid (DMSO)¹⁰⁾ versetzt, die Mischung bis zur Beendigung der Wasserstoffentwicklung im Ölbad von 90° gerührt, dann 7,9 g (0,06 mol) 1-Phenyl-2-propin-1-ol (**2**), in 10 ml DMSO gelöst, dazugetropft und 2 h unter Feuchtigkeitsausschluß bei 90° weitergerührt. Nach dem Erkalten wurde in 500 ml Methylenchlorid aufgenommen und mit etwa 2 l Wasser ausgeschüttelt, die Methylenchloridphase mit Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. abgezogen.

In dem verbliebenen zähen Öl ließen sich auf dem DC zwei Substanzen trennen, die ungefähr im gleichen Verhältnis vorlagen. Bei der Kristallisation mit Methylenchlorid/Ether erhielt man 1,85 g (23,3 % d. Th.) eines kristallinen Substanzgemischs, in dem sich die Verbindung mit dem kleineren Rf-Wert angereichert hatte. Nach dreimaligem Umkristallisieren aus Ethanol wurde 1,3,5-Tribenzoylcyclohexan (**4**) dc-rein in Form weißer Kristallnadeln erhalten.

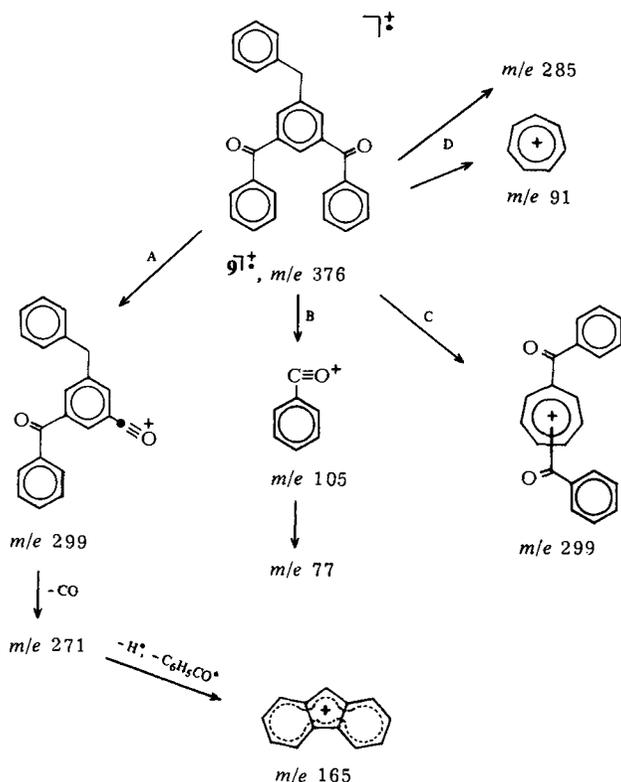
4: Schmp. 174° (Ethanol); Rf 0,52. IR (KBr): 3050 (Ar-H Val.), 2940, 2920 (Al-H Val.), 1680 (Arylketon), 1600, 1580, 1500 (Aromat). MS: 396 (0,5), 291 (12), 105 (100), 77 (32) m/e (%). C₂₇H₂₄O₃ (396,5) Ber. C 81,8 H 6,10 Gef. C 81,8 H 6,16.

Mono-2,4-Dinitrophenylhydrazon **7:** Die bei der Umsetzung sofort ausgefallenen orangefarbenen Kristalle wurden einmal aus Acetonitril und zweimal aus Aceton-Wasser umkristallisiert. Schmp. 246°. IR (KBr): 3300 (NH Val.), 3105–3010 (Ar-H), 2925 (Al-H Val.), 1680 (Arylketon), 1620 (C=N konj.), 1590, 1520 (Aromat), 1540, 1335 (Ar-NO₂). MS: 576 (1), 233 (13), 232 (13), 105 (100), 77 (22) m/e (%). ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 11,0 (s, 1H, NH); 9,1 (m, 1H, an C-3 Dinitroaromat); 8,5–7,2 (m, 17H, arom. H); 4,0–2,7 (m, 6H, -CH-); 2,5–1,5 (m, 6H, -CH₂-). C₃₃H₂₈N₄O₆ (576,6) Ber. C 68,7 H 4,89 N 9,7 Gef. C 68,9 H 5,26 N 9,5.

5: Beim Stehenlassen der Mutterlauge von **4** schied sich im Verlauf einiger Wochen ein bräunliches Kristallgemisch von **4** und **5** ab, das SC getrennt wurde. 1 g Isomerengemisch, Säule 150 × 3 cm, Sorptionsmittel Kieselgel 60 „Merck“ (Korngröße 0,063–0,2 mm) Elutionsmittel Benzol/Aceton 95:5. Nach dem Eindampfen der Reifractionen und Behandeln mit Ether wurden die erhaltenen weißen Kristallschuppen von 1,2,4-Tribenzoylcyclohexan (**5**) aus Ethanol umkristallisiert. Schmp. 118°; Rf 0,57. IR (KBr): 3040 (Ar-H Val.), 2960–2850 (Al-H Val.), 1680 (Arylketon), 1590, 1570, 1505, 1490 (Aromat). MS: 396 (38), 378 (32), 291 (10), 273 (64), 105 (100), 77 (26), 69 (15) m/e (%). C₂₇H₂₄O₃ (396,5) Ber. C 81,8 H 6,10 Gef. C 81,9 H 6,18.

Dehydrierung von 4

5 g (12,6 mmol) **4** und 1,5 g Pd/C „Merck“ (10 % Pd) wurden 23 h im Ölbad von 215° erhitzt. Nach dem Erkalten der Mischung folgte Aufnahme in Methylenchlorid und Filtration. Die nach Verdampfen des Lösungsmittels erhaltenen Kristalle wurden aus Ethanol umkristallisiert. Es resultierten 3 g (68 % d. Th.) 1,3-Dibenzoyl-5-benzyl-benzol (**9**), das durch Sublimation gereinigt wurde. Schmp. 178° (Ethanol). IR (KBr): 3070–3010 (Ar-H Val.), 2910 (-CH₂-), 1670 (Diarylketon), 1595, 1575, 1495 (Aromat). MS: 376 (1,5), 299 (16), 285 (10), 271 (12), 105 (100), 77 (45) m/e (%).



¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 8,0–7,3 (m, 13H, arom. H); 7,2 (s, 5H, Benzylaromaten); 4,1 (s, 2H, benzyl.-CH₂-). C₂₇H₂₀O₂ (376,5) Ber. C 86,2 H 5,35 Gef. C 86,0 H 5,32.

Oxidation von 9 mit Selendioxid

Analog Postowsky und Lugowkin⁶⁾ wurden 700 mg (1,9 mmol) 9 und 550 mg Selendioxid 30 min auf 210° erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde in Methylenchlorid aufgenommen und filtriert. Das nach Verdampfen des Lösungsmittels verbliebene Öl wurde mit Ether zur Kristallisation gebracht und anschließend mit Kohle aus Ethanol umkristallisiert. Ausb.: 380 mg (51% d. Th.). Das nach Halbe⁷⁾ hergestellte 1,3,5-Tribenzoylbenzol (8) erwies sich durch Vergleich der IR-, NMR- und MS als identisch mit dem Oxidationsprodukt. Schmp. 119° (Ethanol). C₂₇H₁₈O₃ (390,4) Gef. (ms) 390. IR: 3060 (Ar-H Val.) 1660 (Diarylketon), 1600, 1580, 1495 (Aromat). MS: 390 (55), 314 (53), 286 (35), 105 (100), 77 (71) m/e (%). ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 8,4 (s, 3H, zentraler Aromat); 8,0–7,7 (m, 6H, an C-2'/C-6'); 7,7–7,4 (m, 9H, an C-3'/C-4'/C-5').

Literatur

- 1 D. G. J. Kingston, B. W. Hobrock, M. B. Bursey und J. T. Bursey, Chem. Rev. 75, 702 (1965).
- 2 D. H. Williams, H. Budzikiewicz, Z. Pelah und C. Djerassi, Monatsh. Chem. 95, 166 (1964).

- 3 R. R. Sauer, M. Gorodetzky, J. A. Whittle und C. K. Hu, *J. Am. Chem. Soc.* **93**, 5520 (1971).
- 4 A. N. H. Yeo und D. H. Williams, *Org. Mass. Spectrom.* **7**, 331 (1973).
- 5 R. P. Linstead, A. F. Millidge, S. L. S. Thomas und A. L. Walpole, *J. Chem. Soc.* **1937**, 1146.
- 6 J. J. Postowsky und B. P. Lugowkin, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **68**, 852 (1935).
- 7 Dissertation *H. Halbe*, Kiel 1898.
- 8 Dissertation *Th. Platzek*, FU Berlin 1976.
- 9 H. Möhrle und R. Kilian, *Tetrahedron* **25**, 5750 (1969).
- 10 J. J. Bloomfield, *J. Org. Chem.* **27**, 2742 (1962).

[Ph 995]

Arch. Pharm. (Weinheim) **318**, 1030–1037 (1985)

Zur Stereochemie der 3-Oxo-5-phenyl-1-cyclopentancarbonsäuren, 7. Mitt.¹⁾

Synthese kernfluorierter, stereomerer 5-Phenyl-dihydrosarkomycine, Teil 1

Inge Körper und August W. Frahm*

Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität Bonn, Kreuzbergweg 26, D-5300 Bonn 1

Eingegangen am 13. September 1984

Bei der Synthese der 5-(4-Fluorphenyl)-dihydrosarkomycine aus *trans*-4-Fluorzimtsäuremethylester (**1**) und Propan-1.1.2-tricarbonsäuretrimethylester (**2**) werden die *Dieckmann*ring-schlußprodukte **3** und **4** schrittweise durch saure bzw. basische Verseifung und Decarboxylierung zu den isolierbaren Zwischenstufen **9** und **10**, **5** und **6**, **7** und **8** und **11** und **12** abgebaut.

Stereochemistry of 3-Oxo-5-phenylcyclopentanecarboxylic Acids, VII: Synthesis of Stereoisomeric 5-(4-Fluorophenyl)-dihydrosarcomycines, Part 1

Synthesis of the 5-(4-fluorophenyl)-dihydrosarcomycines starting from *trans*-4-fluorocinnamic acid methylester (**1**) and propane-1,1,2-tricarboxylic acid trimethylester (**2**) was performed. *Dieckmann* ring closure yielded products **3** and **4** which were degraded stepwise by acidic and basic saponification to the isolated intermediates **9** and **10**, **5** and **6**, **7** and **8** and **11** and **12**.