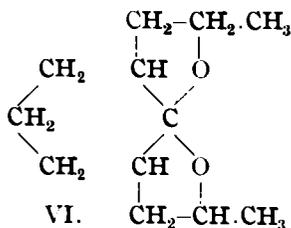
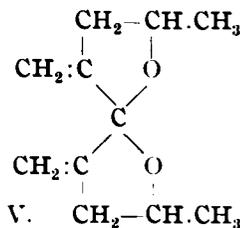
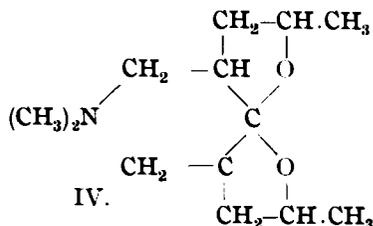
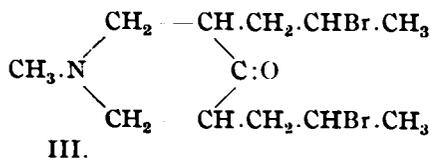
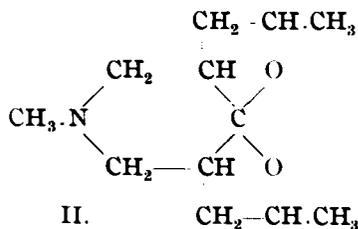
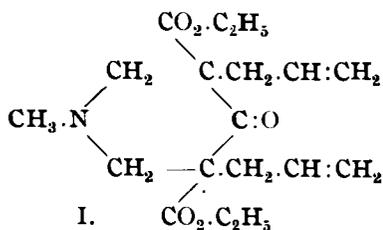


419. C. Mannich und P. Schumann: Über tricyclische Oxeton-Derivate.

[Aus d. Pharmazeut. Institut d. Universität Berlin.]

(Eingegangen am 12. September 1936.)

Wenn man den in der vorstehenden Abhandlung beschriebenen 1-Methyl-3,5-diallyl-4-oxo-piperidin-3,5-dicarbon säure-diäthylester (I) mit Salzsäure kocht, findet Verseifung und Decarboxylierung statt. Als Reaktionsprodukt erhält man aber nicht das erwartete 1-Methyl-3,5-diallyl-4-oxo-piperidin, sondern eine Base, die zwei Sauerstoffatome enthält. Die flüssige, destillierbare Base enthält keine Carbonylgruppe und keinen aktiven Wasserstoff (Zerewitinoff). Da sie weder Brom addiert noch hydrierbar ist, können die Allylgruppen nicht mehr vorhanden sein.



Der abweichende Reaktionsverlauf hängt damit zusammen, daß die Base I das System des Diallyl-acetons enthält. Man weiß durch eine Untersuchung von Volhard¹⁾, daß Diallyl-aceton Bromwasserstoff zu Di-(β-brom-propyl)-aceton addiert, welches beim Kochen mit Wasser das halogenfreie Dimethyl-oxeton liefert. Der gleiche Reaktionsverlauf tritt offenbar ein, wenn man die Base I mit Salzsäure kocht. Demgemäß ist das Reaktionsprodukt als ein Oxeton-Derivat der Formel II aufzufassen;

¹⁾ A. 267, 89 [1892].

das darin enthaltene, tricyclische System ist neu. Der Oxeton-Ring, dessen typische Gruppe Acetal-Charakter besitzt, läßt sich durch Säuren ohne Veränderung des Piperidin-Ringes aufspalten; andererseits kann man auch den Piperidin-Ring (durch erschöpfende Methylierung nach Hofmann) abbauen, ohne daß das Oxeton-System verändert wird, weil dieses (als Acetal) in alkalischer Lösung beständig ist. Beim Erhitzen mit Bromwasserstoff-Eisessig geht II in das Di- $[\beta$ -brom-propyl]-Derivat III über, welches durch Kochen mit Wasser in das Oxeton-Derivat II zurückverwandelt wird. III läßt sich unter bestimmten Bedingungen katalytisch zur Alkoholbase reduzieren, ohne daß Brom entfernt wird. Reduziert man jedoch mit Natriumamalgam, so erhält man bromfreie Produkte, nämlich die beiden stereoisomeren, in der vorhergehenden Arbeit beschriebenen 1-Methyl-3.5-dipropyl-4-oxy-piperidine.

Das Jodmethylat von II läßt sich unter Öffnung des Piperidin-Ringes (nach Hofmann) zu der *des*-Base IV abbauen. Durch erneute Methylierung und anschließende Abspaltung von Trimethylamin entsteht das 2-fach ungesättigte Oxeton-Derivat V. Hydriert man die *des*-Base IV, so liefert der Abbau ein einfach ungesättigtes Oxeton-Derivat, das sich von V dadurch unterscheidet, daß statt einer Methylen- eine Methylgruppe vorhanden ist. Hydriert man die letztere Verbindung oder auch V, so erhält man ein gesättigtes Tetramethyl-oxeton. Alle diese stickstofffreien Oxeton-Derivate sind destillierbare, angenehm riechende Flüssigkeiten. Die von V durch Hydrierung sich ableitenden Di- und Tetrahydro-Verbindungen sieden nicht konstant, sie dürften daher sterisch nicht einheitlich sein; in der Tat werden bei der Hydrierung ein bzw. zwei Kohlenstoff-Atome von V asymmetrisch, so daß Stereoisomere auftreten können.

Es sollen noch einige Bemerkungen über die Konfiguration der Base II folgen. Wie in der voranstehenden Abhandlung gezeigt ist, stehen in der Base I die Allyl-Gruppen in *cis*-Stellung zueinander. Wenn nun zwischen der hydratisierten Carbonyl-Gruppe und den Brom tragenden Kohlenstoff-Atomen von III Ringbildung erfolgt, so wird der eine Ring zwischen in *cis*-, der andere zwischen in *trans*-Stellung zueinander stehenden Gruppen geschlossen. Der Ring, welcher die *cis*-ständigen Gruppen verbindet, ist spannungsfrei, während der zwischen den *trans*-ständigen Substituenten entstehende Ring Spannung aufweisen muß. Nun zeigt aber eine Modellbetrachtung, daß die Verzerrung nicht so groß ist, als daß die Ringbildung unmöglich wäre. Die Bildung von 5-Ringen zwischen Gruppen in *trans*-Stellung ist bekannt²⁾. Der Unterschied in der Leichtigkeit der Bildung von 5-Ringen zwischen *cis*- bzw. *trans*-ständigen Gruppen scheint, wie Hückel³⁾ betont, in manchen Fällen sogar recht gering zu sein.

Nachdem sich ergeben hatte, daß die Bildung des Oxeton-Systems bei 2-fach allyl-substituierten Piperidonen glatt erfolgt, haben wir versucht, am α , α' -Diallyl-cyclohexanon ebenfalls Oxeton-Bildung zu erreichen und damit zu einem weiteren, neuen, tricyclischen System zu gelangen. Der Versuch hat den Erwartungen entsprochen, wenn auch die Ausbeute zu wünschen übrig läßt. Die Konstitution dieses Oxetonkörpers zeigt Formel VI.

²⁾ A. 258, 216 [1890]; 451, 153 [1927].

³⁾ A. 514, 236 [1934].

Beschreibung der Versuche.

1.5'.5''-Trimethyl-bis-[tetrahydro-furano]-
3'.2': 3.4; 2''.3'': 4.5-piperidin (II).

40 g salzsaures Salz des 1-Methyl-3.5-diallyl-4-oxo-piperidin-3.5-dicarbon säure-diäthylesters (I) werden mit 200 ccm 25-proz. Salzsäure 8 Stdn. im Sieden gehalten. Nach dem Übersättigen der salzsauren Lösung mit festem Kaliumcarbonat erhält man durch sorgfältiges Ausäthern 18—19 g (75—80% d. Th.) einer wasserlöslichen, nach der Destillation farblosen Flüssigkeit vom Sdp.₁₁ 113°.

0.1512 g Sbst.: 0.3772 g CO₂, 0.1352 g H₂O.

C₁₂H₂₁O₂N (211.17). Ber. C 68.19, H 10.02. Gef. C 68.0, H 10.0.

Das Hydrochlorid krystallisiert aus Aceton (1:50) oder Alkohol (1:1) mit dem Schmp. 220—221°. Das Jodmethylat bildet sich leicht. Es wird nacheinander aus Aceton und Isopropylalkohol umkrystallisiert und schmilzt dann unter Zersetzung und Braunfärbung bei 237—238°. Die leicht wasserlösliche Substanz wird durch Kochen mit Kalilauge nicht zersetzt.

0.1826, 0.1602 g Sbst.: 0.1214, 0.1064 g AgJ.

C₁₃H₂₄O₂NJ (353.12). Ber. J 35.94. Gef. J 35.9.

2.5; 5.8-Dioxido-4-[dimethylamino-methyl]-
6-methylen-nonan (IV).

Das Jodmethylat wird in Wasser gelöst und mit etwas mehr als der berechneten Menge Silberoxyd geschüttelt, bis im Filtrat Jod-Ionen nicht mehr nachweisbar sind. Die Flüssigkeit wird auf ein kleines Volumen eingengt und der Rückstand in einem Destillierkolben allmählich auf 175° erhitzt. Schließlich destilliert man die Base im Vakuum über. Sie bildet ein nicht unangenehm riechendes, mit Wasserdämpfen flüchtiges Öl vom Sdp.₁₁ 115°, ist spezifisch schwerer als Wasser und in warmem Wasser weniger löslich als in kaltem. Die Ausbeute beträgt 90% d. Th. Das Hydrochlorid ist hygroskopisch; das Pikrat schmilzt nach dem Umlösen aus Wasser bei 147°. Das Jodmethylat bildet kleine Krystalle vom Schmp. 207—208°.

0.1239 g Sbst.: 0.2067 g CO₂, 0.0816 g H₂O. — 0.1778 g Sbst.: 5.8 ccm N (21°, 765 mm). — 0.1038 g Sbst.: 2.83 ccm n₁₀-AgNO₃.

C₁₁H₂₆O₂NJ (367.14). Ber. C 45.76, H 7.14, N 3.82, J 34.57.

Gef. „ 45.5, „ 7.4, „ 3.8, „ 34.6.

Jodmethylat des 2.5; 5.8-Dioxido-4-[dimethylamino-methyl]-
6-methyl-nonans (VII).

Das Jodmethylat von IV wird in wenig Wasser gelöst und mit Platinoxyd hydriert. Die Wasserstoff-Aufnahme beträgt ein Mol. Der beim Eindunsten zurückbleibende Sirup krystallisiert aus Methanol/Essigester; Schmp. 195—197°. Die wäbr. Lösung wird durch Kalilauge auch beim Kochen nicht verändert.

4.878 mg Sbst.: 8.17 mg CO₂, 3.35 mg H₂O.

C₁₄H₂₈O₂NJ (369.16). Ber. C 45.51, H 7.64. Gef. C 45.7, H 7.7.

2.5; 5.8-Dioxido-4.6-dimethylen-nonan (V).

Das Jodmethylat der ungesättigten Oxetonbase IV wird mit Silberoxyd behandelt und das halogenfreie Filtrat destilliert. Zur völligen Ab-

spaltung des Trimethylamins steigert man die Temperatur des Ölbadess langsam auf 200°. Die mit dem Wasser übergelenden Öltröpfchen werden mit Äther ausgeschüttelt und mit dem Kolbenrückstand im Vakuum destilliert. Das so erhaltene 2-fach ungesättigte Oxeton V siedet unter 13 mm bei 86—87°; es riecht angenehm erfrischend und ist mit Wasserdämpfen flüchtig.

0.1212 g Sbst.: 0.3245 g CO₂, 0.0984 g H₂O.

C₁₁H₁₆O₂ (180.12). Ber. C 73.28, H 8.95. Gef. C 73.0, H 9.1.

2.5; 5.8-Dioxido-4-methylen-6-methyl-nonan (VIII).

Das Jodmethylat der gesättigten Oxetonbase VII wird in der üblichen Weise mit Silberoxyd behandelt. Die Destillation des Filtrates liefert eine stickstofffreie Flüssigkeit vom Sdp.₁₃ 84—88°.

0.1447 g Sbst.: 0.3831 g CO₂, 0.1299 g H₂O.

C₁₁H₁₈O₂ (182.14). Ber. C 72.47, H 9.96. Gef. C 72.2, H 10.0.

2.5; 5.8-Dioxido-4.6-dimethyl-nonan.

1) Durch katalytische Hydrierung des zweifach ungesättigten Oxetons V mit Platinoxid in Methanol: Die Aufnahme von 2 Mol. Wasserstoff ist nach 3 Stdn. beendet; die Aufarbeitung liefert eine innerhalb von 6—8 Graden siedende Flüssigkeit, von der die Fraktion vom Sdp.₁₃ 94—98° analysiert wurde.

0.1317 g Sbst.: 0.3460 g CO₂, 0.1267 g H₂O.

C₁₁H₂₀O₂ (184.16). Ber. C 71.68, H 10.96. Gef. C 71.6, H 10.8.

2) Durch katalytische Hydrierung des einfach ungesättigten Oxetonkörpers VIII: Es wird nur ein Mol. Wasserstoff aufgenommen. Das Hydrierungsprodukt siedet unter 13 mm zwischen 86—94°; analysiert wurde die Fraktion vom Sdp.₁₃ 88—92°.

0.1329 g Sbst.: 0.3510 g CO₂, 0.1293 g H₂O.

C₁₁H₂₀O₂ (184.16). Ber. C 71.68, H 10.96. Gef. C 72.0, H 10.9.

Bromwasserstoffsäures Salz

des 1-Methyl-3.5(*cis*)-di- β -brom-propyl-4-oxo-piperidins (III).

5 g der tricyclischen Base II werden mit 20 ccm Bromwasserstoff-Eisessig 18 Stdn. im Einschmelzrohr auf 75° erhitzt. Temperatur und Zeit sind genau innezuhalten, da sonst die Ausbeute beträchtlich zurückgeht. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels im Vakuum scheiden sich auf Zusatz von wenig (3—5 ccm) Wasser Krystalle aus, die bereits nach 1/2-stdg. Stehen abgesaugt und mit wenig eiskaltem Wasser nachgewaschen werden. Die Ausbeute beträgt 7 g (70% d. Th.). Die aus der 2 1/2-fachen Menge Methanol schnell umkrystallisierte Substanz schmilzt bei 164—165° unter Rotfärbung. Die freie Base ist flüssig und nicht haltbar.

4.725 mg Sbst.: 5.735 mg CO₂, 2.145 mg H₂O. — 0.1765 g Sbst.: 4.8 ccm N (19°, 773 mm). — 0.1462 g Sbst.: 0.1892 g AgBr.

C₁₂H₂₁ONBr₂, HBr (435.93). Ber. C 33.03, H 5.09, N 3.21, Br 55.00.

Gef. „ 33.1, „ 5.1, „ 3.2, „ 55.1.

Wenn man die wäbr. Lösung des Salzes (1:50) 20 Min. auf dem Wasserbade erhitzt, wird das gesamte Brom als Bromwasserstoff abgespalten, wobei die tricyclische Oxetonbase II quantitativ zurückgebildet wird.

1-Methyl-3.5 (*cis*)-di-[β -brom-propyl]-4-oxy-piperidin.

4.36 g ($\frac{1}{100}$ Mol) des bromwasserstoffsäuren Salzes von III werden in 500 ccm absolutem Alkohol gelöst und mit 0.1 g Platinoxid 3 Stdn. bei 3.5—4 Atmosphären mit Wasserstoff geschüttelt. Die Lösung ist danach nicht kongosauer; es kann demzufolge kein Brom als Bromwasserstoff aus den Seitenketten entfernt sein. Der Alkohol wird im Vakuum bei 30° abdestilliert, der Rückstand in wenig Wasser gelöst und mit Natriumcarbonat-Lösung gefällt. Man erhält 3 g (84% d. Th.) einer festen, in Wasser schwer löslichen Base, die aus Aceton in feinen Nadeln vom Schmp. 125—126° krystallisiert.

0.1223 g Sbst.: 0.1805 g CO₂, 0.0732 g H₂O. — 0.1020 g Sbst.: 0.1067 g AgBr.

C₁₂H₂₃ONBr₂ (357.02). Ber. C 40.33, H 6.49, Br. 44.77.

Gef. „ 40.2, „ 6.7, „ 44.5.

 α, α' -Di-[β -brom-propyl]-cyclohexanon.

α, α' -Diallyl-cyclohexanon, Sdp.₁₄ 116—118⁰⁴), wird in der 5-fachen Menge Bromwasserstoff-Eisessig gelöst. Im Laufe von einigen Stdn. scheidet sich unter Rotfärbung ein schweres, rotes Öl aus, das nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels im Vakuum innerhalb von 2 Stdn. zum größeren Teil krystallisiert. Bei längerem Verweilen in der Mutterlauge verschmieren die Krystalle; sie werden daher alsbald mit wenig eiskaltem Essigester angerieben, abgesaugt und aus sehr wenig Essigester umkrystallisiert. Schmp. 94—95°. Die Ausbeute beträgt 25% d. Th. Der Körper ist schlecht haltbar; er zieht leicht Feuchtigkeit an und färbt sich beim Aufbewahren im Exsiccator allmählich braun.

0.2034 g Sbst.: 0.2234 g AgBr.

C₁₂H₂₀OBr₂ (339.99). Ber. Br 47.0. Gef. Br 46.7.

5'.5''-Dimethyl-bis-[tetrahydro-furano]-
3'.2':1.2; 2''.3''':2.3-cyclohexan (VI).

α, α' -Di-[β -brom-propyl]-cyclohexanon wird mit der 5-fachen Menge Wasser zum Sieden erhitzt, wobei sofort saure Reaktion auftritt. Durch allmähliche Zugabe von Kaliumbicarbonat hält man möglichst neutral. In kurzer Zeit werden hierzu 2 Mol. verbraucht. Das auf der Lösung schwimmende klare Öl wird in Äther aufgenommen: Sdp.₁₄ 115—117°. Die Ausbeute beträgt 70% d. Th. Die Flüssigkeit ist halogenfrei, addiert kein Brom und besitzt einen an Menthol erinnernden erfrischenden Geruch.

0.1430 g Sbst.: 0.3829 g CO₂, 0.1319 g H₂O.

C₁₂H₂₀O₂ (196.16). Ber. C 73.41, H 10.28. Gef. C 73.0, H 10.3.

⁴) Haller, Compt. rend. Acad. Sciences **158**, 1901 [1914].