

KARL HEINZ BÜCHEL und FRIEDHELM KORTE

Acyl-lacton-Umlagerung, XXV¹⁾Die Umlagerung von α -Hydroxymethylen-lactamen

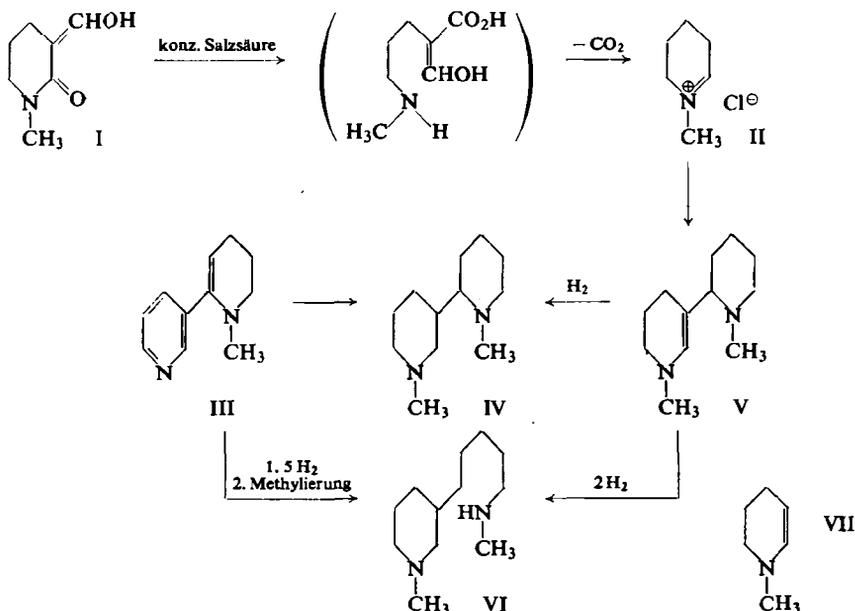
Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Universität Bonn

(Eingegangen am 20. März 1962)

Durch Umlagerung von α -Hydroxymethylen-*N*-methyl-piperidon-(2) wird infolge Dimerisierung der Zwischenstufe *N*-Methyl- Δ^2 -piperidein das bekannte *N,N'*-Dimethyl-tetrahydroanabasin erhalten.

In den vorangegangenen Mitteilungen¹⁻³⁾ wurden die Synthesen von 2-Aryl-, 2-Carboxy- und 2-Alkyl-tetrahydropyridin- bzw. -piperidin-Derivaten durch Umlagerung entsprechend substituierter Acyl-lactame beschrieben. Nach dem gleichen Reaktionsschema sollte, ausgehend von α -Hydroxymethylen-lactamen, Δ^2 -Piperidein bzw. Δ^2 -Pyrrolin zugänglich sein.

α -Hydroxymethylen-*N*-methyl-piperidon-(2) (I) wird in konz. Salzsäure 3–5 Stdn. bis zum Ende der CO₂-Entwicklung erhitzt, wobei der Ablauf der Umlagerung durch Messung des Abfalls der UV-Absorption bei 242 m μ verfolgt wird⁴⁾. Nach alkalischer



1) XXIV. Mittel.: K. H. BÜCHEL und F. KORTE, Chem. Ber. 95, 2460 [1962], vorstehend.

2) F. KORTE und K. H. BÜCHEL, Angew. Chem. 73, 769 [1961].

3) XXI. und XXIII. Mittel.: K. H. BÜCHEL und F. KORTE, Chem. Ber. 95, 2438, 2453 [1962].

4) K. H. BÜCHEL und F. KORTE, Z. analyt. Chem., i. Druck.

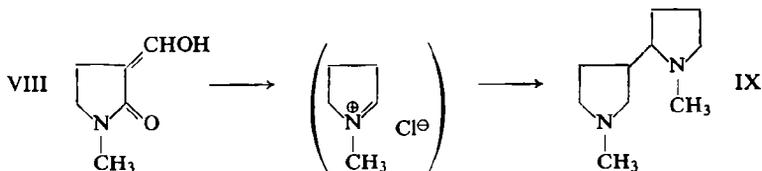
Aufarbeitung wird in 80-proz. Ausbeute ein Öl vom Sdp.₁₁ 118° isoliert, das identisch ist mit *N,N'*-Dimethyl- Δ^2 -tetrahydroanabasin (V). Als Zwischenstufe der Reaktion ist die Bildung von II bzw. dessen Anhydrobase VII anzunehmen, da bekannt ist, daß Piperideine in weitem pH-Bereich vollständig nach Art einer Aldim-Kondensation dimerisieren oder trimerisieren^{5,6)}.

V wurde auf anderem Wege schon von verschiedenen Autoren erhalten^{7,8)}; die Konstitution wurde zuerst von R. LUKEŠ und J. KOVÁŘ⁹⁾ erkannt, während C. SCHÖPF und Mitarbb.¹⁰⁾ die Einheitlichkeit der Verbindung sicherten.

Bei der Hydrierung zeigt unser Syntheseprodukt die für Dimethyl-tetrahydroanabasin typische pH-Abhängigkeit¹⁰⁾: In Eisessig/PtO₂ erhält man *N*-Methyl-3-[5-methylamino-pentyl]-piperidin (VI), während in 9*n* HCl/PtO₂ sich hauptsächlich *N,N'*-Dimethyl-bipiperidyl-(2,3') (IV) bildet.

Die Hydrierungsprodukte IV und VI werden auf unabhängigem Wege dargestellt, indem man *N*-Methyl-anabasein (III)³⁾ jeweils in 0,5*n* und 9*n* HCl bei Verwendung eines PtO₂-Katalysators hydriert und anschließend mit Ameisensäure/Formaldehyd nach ORECHOFF¹¹⁾ methyliert.

Die Kondensation von *N*-Methyl-pyrrolidon-(2) mit Äthylformiat zu VIII gelingt unter Verwendung von pulverisiertem Kalium als Kondensationsmittel bei 0–10° in einer Ausbeute von 15% d. Th.



Durch Umlagerung in siedender konz. Salzsäure nach dem gleichen Reaktionsschema wie oben wird nach alkalischer Aufarbeitung und anschließender Hydrierung nur eine geringe Menge eines aminartig riechenden Öls vom Sdp.₁₀ 77–80° erhalten und als Pikrat gefällt. Dessen Analyse entspricht der dimeren Form IX. Als Nebenprodukt der Umlagerungsreaktion bildet sich infolge Entacylierung (Säurespaltung) von VIII *N*-Methyl-pyrrolidon-(2) zurück. Im Gegensatz zu α -Hydroxymethylen-*N*-methyl-piperidon (I) ist diese unerwünschte Nebenreaktion bei VIII begünstigt, da Pyrrolidonderivate langsamer hydrolytisch gespalten werden als Piperidonderivate¹²⁾.

Ähnliche Entacylierungen wurden auch schon bei der Synthese des *N*-Methyl-coniceins¹⁾ als Nebenreaktion beobachtet.

5) C. SCHÖPF, A. KOMZAK, F. BRAUN und E. JAKOBI, Liebigs Ann. Chem. 559, 1 [1948].

6) C. SCHÖPF und H. L. DE WAAL, Chem. Ber. 89, 915 [1956].

7) L. RUŽICKA, Helv. chim. Acta 4, 475 [1921].

8) N. J. LEONARD und F. P. HAUCK JR., J. Amer. chem. Soc. 79, 5279 [1957].

9) Collect. czechoslov. chem. Commun. 19, 1215 [1954].

10) C. SCHÖPF, R. KLUG und R. RAUSCH, Liebigs Ann. Chem. 616, 151 [1958].

11) A. ORECHOFF und S. NORKINA, Ber. dtsch. chem. Ges. 65, 724 [1932].

12) F. KORTE, K. H. BÜCHEL, H. MÄDER, G. RÖMER und H. H. SCHULZE, Chem. Ber. 95, 2424 [1962].

Vergleicht man das Verhalten der α -Acyl-lactame mit der allgemeinen Reaktionsweise von β -Dicarbonylverbindungen bei der sauren Hydrolyse, so entspricht die Entacylierung zum Lactam der Säurespaltung, die Umlagerungsreaktion dagegen der Ketospaltung.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Die UV-Spektren wurden in Methanol mit dem Beckman-Spektrophotometer DK 1 gemessen, und zwar sofort nach dem Lösen in Methanol. Die IR-Spektren wurden mit dem Perkin-Elmer-Spektrophotometer, Modell 21, gemessen.

*α -Hydroxymethylen-*N*-methyl-piperidon-(2) (I)* wurde hergestellt nach l. c.⁴⁾ durch Kondensation von *Äthylformiat* mit *N*-Methyl-piperidon-(2). Falls das nach Zersetzung der Kondensation mit HCl anfallende Rohöl nicht kristallisiert, wird dieses bei 0.05 Torr destilliert. Aus der Fraktion 50–110° kristallisiert nach mehrtägigem Stehenlassen im Kühlschrank *I* aus.

Das 2.4-Dinitrophenylhydrazon, gefällt in 30-proz. Perchlorsäure, kristallisiert aus Äthanol in orangefarbenen Nadeln vom Schmp. 185–186°.

$C_{13}H_{15}N_5O_5$ (321.3) Ber. C 48.59 H 4.71 N 21.80 Gef. C 48.20 H 4.86 N 21.56

N,N'-Dimethyl- Δ^2 -tetrahydroanabasin (*V*): 31 g *I* werden in 120 ccm siedende konz. Salzsäure eingetragen und ca. 3 Stdn. bis zum Ende der CO₂-Entwicklung unter Rückfluß erhitzt. Die Lösung wird mit Kaliumhydroxyd alkalisiert und mit Chloroform kontinuierlich extrahiert. Der nach dem Trocknen und Abdestillieren des Chloroforms verbleibende Rückstand liefert, i. Vak. fraktioniert, 17.1 g (80% d. Th.) eines farblosen Öls vom Sdp.₁₁ 118°, n_D^{20} 1.5076.

IR-Spektrum: $\nu_{\text{Doppelbindung}}$ 1665/cm.

$C_{12}H_{22}N_2$ (194.3) Ber. C 74.17 H 11.41 N 14.42

Gef. C 74.34 H 11.46 N 14.29 Mol.-Gew. 203 (kryoskop. in Benzol)

Das *Pikrat* wird in Äthanol/Äther gefällt und mehrfach aus Äthanol/Wasser umkristallisiert. Schmp. 130–131° (Lit.¹⁰): 132–133°.

$C_{12}H_{22}N_2 \cdot C_6H_3N_3O_7$ (423.4) Ber. N 16.53 Gef. N 16.32

N,N'-Dimethyl-bipiperidyl-(2.3') (*IV*): 1 g PtO₂ wird in 150 ccm 9*n* HCl vorhydriert, 19.4 g (0.1 Mol) *V* werden sodann in die Lösung eingerührt und anschließend in einer H₂-Atmosphäre bei Raumtemperatur unter Schütteln hydriert. Nach 12 Stdn. ist die *Wasserstoffaufnahme* beendet. Vom Katalysator wird abfiltriert, die Lösung mit Kaliumhydroxyd alkalisch gemacht und mit Äther kontinuierlich extrahiert. Nach dem Trocknen und Abdestillieren des Äthers wird der Rückstand fraktioniert. Man erhält 12.1 g (62% d. Th.) eines farblosen Öls vom Sdp._{0.05} 60–61°¹³). n_D^{20} 1.4925.

IR-Spektrum: $\nu_{\text{CH-Valenz}}$ 2700, 2770, 2850, 2930/cm, bandenreiches Fingerprintgebiet.

$C_{12}H_{24}N_2$ (196.3) Ber. C 73.41 H 12.32 N 14.27 Gef. C 73.13 H 12.45 N 13.93

Das *Dipikrat* wird in Äthanol/Äther gefällt und mehrfach aus Eisessig umkristallisiert. Schmp. 221–222° (Lit.¹⁰): 222–225°, Sintern ab 220°.

UV-Spektrum: λ_{max} (log ϵ) 205 (4.33), 355 m μ (4.27).

$C_{12}H_{24}N_2 \cdot 2C_6H_3N_3O_7$ (654.5) Ber. C 44.04 H 4.62 N 17.12 Gef. C 44.14 H 4.91 N 17.00

N-Methyl-3-[5-methylamino-pentyl]-piperidin (*VI*): 19.4 g *V* werden in 120 ccm Eisessig unter Zusatz von 2 g Palladium/Kohle 6 Stdn. bei Normaldruck hydriert. *Wasserstoffaufnahme*

¹³) Gemisch von *N,N'*-Dimethyl-bipiperidyl-(2.3') mit *N,N'*-Dimethyl-epibipiperidyl-(2.3'); vgl. hierzu l. c.¹⁰).

4.5 I. Vom Katalysator wird abfiltriert, der Eisessig i. Vak. weitgehend abdestilliert, der Rückstand mit Natriumcarbonat alkalisiert und mit Äther kontinuierlich extrahiert. Der Ätherrückstand wird i. Vak. fraktioniert. Man erhält 12.5 g (63% d. Th.) eines farblosen Öls vom Sdp._{0.1} 68–70°, n_D^{20} 1.4705.

IR-Spektrum: $\nu_{\text{CH-Valenz}}$ 2780, 2840, 2920/cm, nur wenige Banden im Fingerprintgebiet.
 $\text{C}_{12}\text{H}_{26}\text{N}_2$ (198.3) Ber. C 72.66 H 13.21 N 14.12
 Gef. C 72.50 H 13.43 N 14.19 Mol.-Gew. 214 (kryoskop. in Benzol)

Das *Dipikrat* wird in Äthanol gefällt; aus Äthanol gelbe Prismen vom Schmp. 139° (Lit.¹⁰): 139–140°.

UV-Spektrum: λ_{max} (log ϵ) 205 (4.49), 353 m μ (4.47).
 $\text{C}_{12}\text{H}_{26}\text{N}_2 \cdot 2 \text{C}_6\text{H}_3\text{N}_3\text{O}_7$ (656.6) Ber. C 43.90 H 4.91 N 17.07 Gef. C 43.74 H 4.75 N 17.00

Darstellung der Basen IV und VI durch Hydrierung und Methylierung von N-Methyl-anabasein: 17.4 g *N*-Methyl-anabasein¹⁴ werden in 200 ccm 2*n* HCl gelöst, mit 2 g PtO₂ versetzt und bei Raumtemperatur/100 at Wasserstoff im Autoklaven hydriert¹⁵. *Wasserstoffaufnahme* ca. 9.5 l. Nach alkalischer Aufarbeitung und Extraktion mit Chloroform erhält man 13.6 g rohes Hydrierungsprodukt, das nach ORECHOFF und NORKINA¹¹) methyliert wird; 13.6 g Hydrierungsprodukt, 6 g 40-proz. *Formaldehyd*-Lösung und 3.6 g *Ameisensäure* werden 8 Stdn. unter Rückfluß auf dem Wasserbad erhitzt, wobei lebhaft CO₂ entwickelt wird. Mit Natronlauge wird anschließend alkalisiert und mit Äther erschöpfend extrahiert. Der Ätherrückstand wird fraktioniert. Man erhält beim Sdp._{0.4} 80–84° 6.4 g eines farblosen Öls, das sich durch Vergleich des IR-Spektrums und des *Dipikrats* vom Schmp. 139° als identisch mit *VI* erweist. Wird die Hydrierung des *N*-Methyl-anabaseins in 9*n* HCl durchgeführt, so erhält man auf gleichem Wege, wie oben beschrieben, 3.2 g *IV*, das als *Dipikrat* vom Schmp. 217–222° identifiziert wurde.

α -Hydroxymethylen-N-methyl-pyrrolidon-(2) (VIII): 39 g (1 g-Atom) *Kalium* werden in absol. Toluol pulverisiert, das Toluol abgegossen und das *Kalium* in 200 ccm absol. Äther suspendiert. Unter Rühren und guter Eiskühlung läßt man dieser Suspension eine Mischung von 9.9 g (1 Mol) *N*-Methyl-pyrrolidon-(2), 111 g (1.5 Mol) frisch dest. *Äthylformiat* und 100 ccm absol. Äther langsam zutropfen. Anschließend wird noch 24 Stdn. gerührt. Das ausgefallene braune *Kaliumsalz* wird abgesaugt, unter Kühlung in verd. Salzsäure eingerührt und die Lösung sofort mit Chloroform erschöpfend extrahiert, bis die wäßr. Phase mit FeCl₃ keine Enolreaktion mehr zeigt. Der Chloroformrückstand wird i. Vak. fraktioniert. Man erhält einen großen Vorlauf von nicht umgesetztem *N*-Methyl-pyrrolidon beim Sdp._{0.01} 36–45°. Aus der Fraktion 45–80°/0.01 Torr (Destillationsende) kristallisieren 19 g (15% d. Th.) *VIII* in feinen Nadeln aus, die abgesaugt und mit wenig eiskaltem Äther gewaschen werden. Schmp. 98°.

UV-Spektrum: λ_{max} (log ϵ) 241 m μ (4.17).

$\text{C}_6\text{H}_9\text{NO}_2$ (127.1) Ber. C 56.68 H 7.14 N 11.02 Gef. C 56.48 H 7.10 N 11.03

Umlagerung von α -Hydroxymethylen-N-methyl-pyrrolidon-(2) (VIII): 12.7 g *VIII* werden in 80 ccm siedende konz. Salzsäure eingetragen und 3–4 Stdn. unter Rückfluß bis zum Ende der CO₂-Entwicklung erhitzt. Das UV-Spektrum der Lösung zeigt bei Reaktionsende keine Absorption mehr bei 241 m μ . Die braune Reaktionslösung wird mit 500 mg PtO₂ versetzt und bei Normaldruck bis zum Ende der Wasserstoffaufnahme (24 Stdn., aufgenommene Menge 1.1 l) hydriert. Nach alkalischer Aufarbeitung wird mit Äther erschöpfend extrahiert.

¹⁴) K. H. BÜCHEL und F. KORTE, Chem. Ber. 95, 2438 [1962].

¹⁵) Vgl. A. ORECHOFF und D. BRODSKY, Ber. dtsh. chem. Ges. 66, 466 [1933].

Die Destillation des Ätherrückstandes ergibt 1.8 g farbloses, stark aminartig riechendes Öl vom Sdp.₁₀ 77–80°. Das IR-Spektrum zeigt noch eine schwache CO-Bande bei 1680/cm, die durch eine Verunreinigung von *N*-Methyl-pyrrolidon hervorgerufen wird. Führt man anstelle der Ätherextraktion eine Wasserdampfdestillation durch, so enthält das aus dem Destillat gewonnene Amin der wahrscheinlichen Konstitution IX ebenfalls kleine Mengen *N*-Methyl-pyrrolidon. Das rohe Amin (1.8 g) wird mit alkohol. Pikrinsäurelösung versetzt und die anfallende halbkristalline Masse aus Äthanol/Wasser mehrfach umkristallisiert. Man erhält gelbe Prismen vom Schmp. 120–125°. Die Analysenwerte entsprechen denen des *Dipikrats* von *N,N'*-Dimethyl-bipyrrolidinyl-(2.3') (IX).

$C_{10}H_{20}N_2 \cdot 2 C_6H_3N_3O_7$ (626.5) Ber. C 42.18 H 4.18 N 17.89 Gef. C 41.59 H 4.16 N 17.72

Aus der alkalischen Lösung der Ätherextraktion läßt sich nach dem Ansäuern mit Salzsäure und Extraktion mit Chloroform ein Öl (5 g) gewinnen, das als *N*-Methyl-pyrrolidon-(2) identifiziert wurde.