

KARL HEINZ BÜCHEL und FRIEDHELM KORTE

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

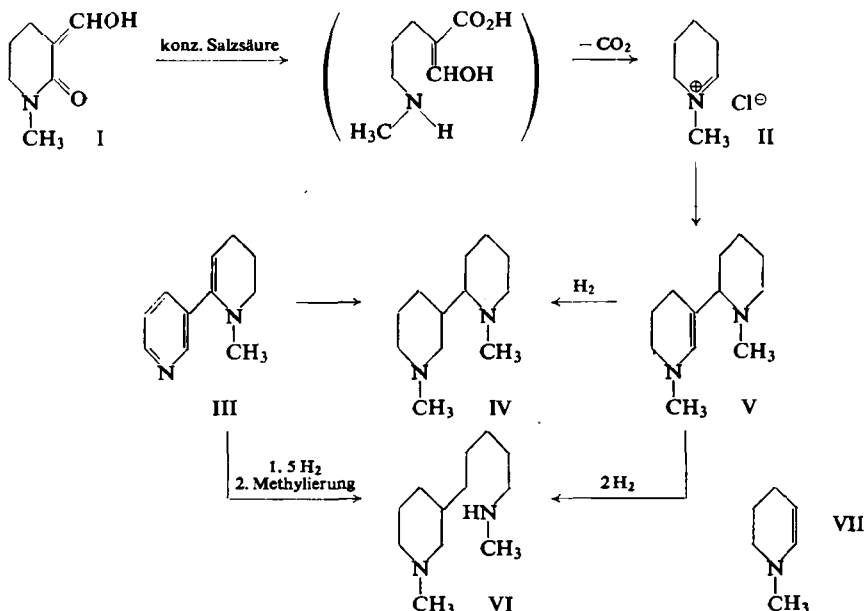
Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Universität Bonn

(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.

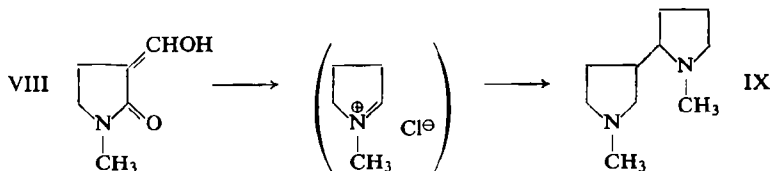
Aufarbeitung wird in 80-proz. Ausbeute ein Öl vom Sdp.₁₁ 118° isoliert, das identisch ist mit *N,N'*-Dimethyl- Δ^2 -tetrahydroanabasin (V). Als Zwischenstufe der Reaktion ist die Bildung von II bzw. dessen Anhydrobase VII anzunehmen, da bekannt ist, daß Piperideine in weitem pH-Bereich vollständig nach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