

CHEMISCHE BERICHTE

Fortsetzung der
BERICHTE DER DEUTSCHEN CHEMISCHEN
GESELLSCHAFT

97. Jahrg. Nr. 1

S. 1—306

MANFRED MÜHLSTÄDT und OTFRIED SCHOLZ

Über die Aminomethylierung des Cyclohexandions-(1.4)

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Leipzig
(Eingegangen am 8. Juli 1963)

Bei der Umsetzung von Cyclohexandion-(1.4) im Molverhältnis 1 : 1 bzw. 1 : 2 mit *N*-Methoxymethyl-piperidin in salzsaurer Lösung entstand Piperidinomethyl-cyclohexandion-(1.4)-hydrochlorid bzw. 2.5-Bis-piperidinomethyl-cyclohexandion-(1.4)-dihydrochlorid. Pyrolyse des „einfachen“ Mannich-Basen-hydrochlorids lieferte 2-Methyl-hydrochinon, während aus der freien Bis-Base 2-Methyl-5-piperidinomethyl-hydrochinon erhalten wurde, dessen Oxydation die freie Chinon-Base lieferte.

Nachdem wir aus Cycloalkandionen-(1.2) normaler Ringgröße, Formalin und sekundären Aminhydrochloriden die entsprechenden Mono- bzw. Bis-[dialkylaminomethyl]-Basen-hydrochloride dargestellt und deren Ketalisierung und thermische Spaltung untersucht hatten¹⁾, dehnten wir unsere Arbeiten auf Cyclohexandion-(1.4) (II) aus. II liegt nach O. DIMROTH, H. EBER und K. WEHR²⁾ sowie C. G. LE FÈVRE und R. J. W. LE FÈVRE³⁾ ausschließlich in der Keto-Form vor. Diese strukturellen Voraussetzungen dürften für einen (aldolartigen) Verlauf der Mannich-Reaktion nach dem von S. OLSEN und Mitarbb.⁴⁾ angegebenen Mechanismus ungünstig sein, und ausgewählte „aminomethylierende“ Bedingungen im Sinne der von H. HELLMANN und G. OPITZ⁵⁾ entwickelten Vorstellungen dürften den Vorzug verdienen. Für die auf diese Weise dargestellten Mono- und Bis-Mannich-Basen bzw. ihre Hydrochloride besteht beim Versuch der thermischen Zersetzung zu entsprechenden *exo*-Methylenketonen die Möglichkeit zur Aromatisierung. Andererseits liefern die zu erwartenden Zersetzungsprodukte der Bis-Base in jedem Falle den Beweis für die Stellung der beiden Dialkylaminomethyl-Reste im Cyclohexandion-(1.4).

In Übereinstimmung mit dieser Annahme blieb die Umsetzung von II mit wäßr. Formaldehyd-Lösung und Piperidin-hydrochlorid ohne Erfolg, und auch die Um-

¹⁾ M. MÜHLSTÄDT, Naturwissenschaften **45**, 240 [1958] sowie Diplomarb. K. ASSMANN, Univ. Leipzig 1963.

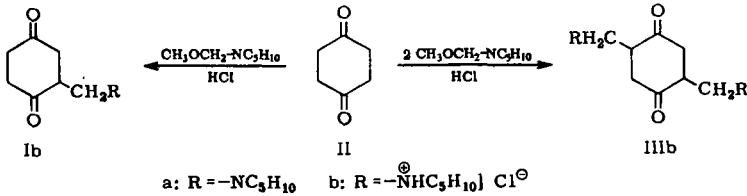
²⁾ Liebigs Ann. Chem. **446**, 132 [1926].

³⁾ J. chem. Soc. [London] **1935**, 1696.

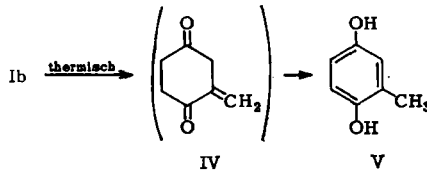
⁴⁾ S. OLSEN, A. HENRIKSEN und R. BRAUER, Liebigs Ann. Chem. **628**, 1 [1959].

⁵⁾ Angew. Chem. **68**, 265 [1956].

setzung mit Paraformaldehyd in Äthanol verlief ergebnislos. Dagegen konnten aus II und *N*-Methoxymethyl-piperidin in salzsaurer Lösung im Molverhältnis 1 : 1 2-Piperidinomethyl- (Ib) bzw. beim Molverhältnis 1 : 2 2.5-Bis-piperidinomethyl-cyclohexandion-(1.4) (IIIb) als Hydrochloride in guten Ausbeuten erhalten werden.

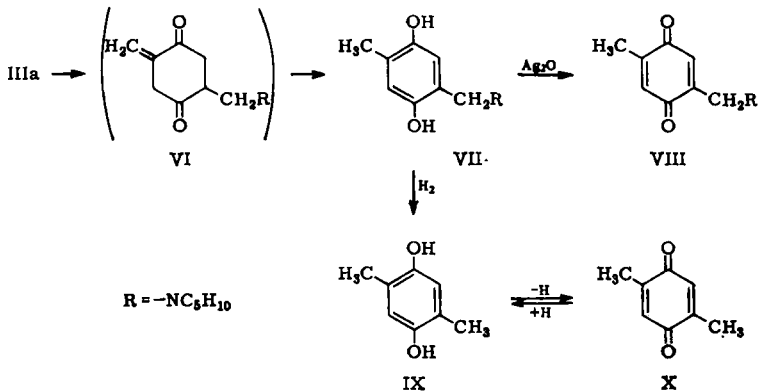


Die thermische Spaltung von Ib bei 10⁻³ bis 10⁻⁴ Torr lieferte nicht die Methylen-Verbindung IV, sondern durch Aromatisierung 2-Methyl-hydrochinon (V) als stabiles Endprodukt, das durch Oxydation zum ebenfalls bekannten 2-Methyl-benzochinon (1.4) charakterisiert wurde.



Eine ähnliche Aromatisierung des zu erwartenden Methylenketons beobachteten E. C. HORNING, K. E. KIRK, L. SCHWENK, N. TAYLOR und M. WILSON⁶⁾ bei der Amin-Eliminierung der Mannich-Base des 3-Methyl-5-alkyl-cyclohexen-(2)-ons zum Phenolderivat. R. STOLLÉ⁷⁾ erhielt bei der Kondensation von II mit Benzaldehyd nicht die Benzal-Verbindung, sondern Benzylhydrochinon.

Aus Ib und IIIb erhielten wir die sehr unbeständigen freien Mannich-Basen Ia und IIIa in kristalliner Form, die nur bei der Aufbewahrung über festem Kohlendioxyd einige Zeit beständig sind. IIIa wandelt sich beim Erhitzen (gelöst in *n*-Hexan,



⁶⁾ J. org. Chemistry 9, 552 [1944].

⁷⁾ Ber. dtsh. chem. Ges. 37, 3486 [1904].

n-Octan oder Toluol) quantitativ unter Amin-Eliminierung und Aromatisierung, wahrscheinlich über die nicht faßbare Methylen-Verbindung VI, zum Hydrochinon VII um. Zum Strukturbeweis wurde VII unter Druck mit Kupfer-Chromit-Katalysator hydriert. Die Oxydation des Reaktionsgemisches lieferte in 50-proz. Ausbeute 2.5-Dimethyl-benzochinon-(1.4) (X), das durch Reduktion zum 2.5-Dimethyl-hydrochinon (IX) sowie durch dessen Diacetat weiter charakterisiert wurde. Somit hat die 2fache Aminomethylierung von II in 2.5-Stellung stattgefunden.

Aus VII entstand mit Acetanhydrid und katalytischen Mengen konz. Schwefelsäure das Diacetat. Durch Oxydation von VII mit Silberoxyd in absol. Äther erhielten wir 2-Methyl-5-piperidinomethyl-benzochinon-(1.4) (VIII) in orangefarbenen Kristallen, die sich in verd. Säuren mit gelber Farbe lösen; im Alkalischen erfolgt Farbumschlag nach Dunkelrot.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Die Schmp. wurden auf dem Mikroheiztisch „Boetius“ bestimmt (korr. Werte).

2-Piperidinomethyl-cyclohexandion-(1.4)-hydrochlorid (Ib): Zu 9 g (0.08 Mol) II⁸⁾ in 7.36 ccm konz. Salzsäure und 28 ccm Wasser wurden unter Rühren 8.7 g (0.066 Mol) *N-Methoxymethyl-piperidin*⁹⁾ getropft. Nach 4 Stdn. wurde die gelbe Lösung auf dem Wasserbad i. Vak. eingedampft, der Rückstand mehrmals mit Äther extrahiert und über P₂O₅ getrocknet. Zur Entfernung von Piperidin-hydrochlorid wurde mit Äthanol/Aceton (1:1) erwärmt. Ausb. 13 g (80% d. Th.), Schmp. 150–153° (Äthanol/Äther).

C₁₂H₁₉NO₂·HCl (245.7) Ber. C 58.65 H 8.20 N 5.70 Gef. C 58.21 H 8.92 N 5.89

2.5-Bis-piperidinomethyl-cyclohexandion-(1.4)-dihydrochlorid (IIIb): Wie vorstehend aus 6.7 g (0.06 Mol) II und 15.5 g (0.12 Mol) *N-Methoxymethyl-piperidin* in einer Lösung von 13.2 ccm konz. Salzsäure in 60 ccm Wasser. Ausb. 25 g (83% d. Th.), Schmp. 176–179°.

C₁₈H₃₀N₂O₂·2 HCl (379.4) Ber. N 7.38 Gef. N 7.63

2.5-Bis-piperidinomethyl-cyclohexandion-(1.4) (IIIa): 15 g (0.04 Mol) IIIb zersetzte man unter Äther mit gesätt. Kaliumcarbonatlösung. Nach üblicher Aufarbeitung wurde aus der i. Vak. unter Stickstoff eingeeengten Lösung durch Köhlen mit Trockeneis IIIa in farblosen Kristallen abgeschieden. Ausb. 10 g (83% d. Th.). Bei 85–90° findet Umwandlung in VII statt.

C₁₈H₃₀N₂O₂ (306.5) Ber. C 70.55 H 9.87 Gef. C 70.46 H 10.01

2-Piperidinomethyl-cyclohexandion-(1.4) (Ia): Darstellung analog IIIa. Farblose Kristalle, Schmp. 50°.

2-Methyl-hydrochinon (Toluhydrochinon) (V): 38 g (0.155 Mol) Ib wurden bei 10⁻³ bis 10⁻⁴ Torr 1 Stde. dicht unterhalb der Schmelztemperatur erhitzt und die Temperatur anschließend innerhalb einer weiteren Stde. auf 230° gesteigert. In der mit Trockeneis gekühlten Vorlage sammelten sich 4 g Kristalle (20.8% d. Th.), Schmp. 128–130° (Benzol). (Lit.¹⁰⁾: 124–125°).

C₇H₈O₂ (124.1) Ber. C 67.73 H 6.50 Gef. C 68.10 H 6.65

2-Methyl-benzochinon-(1.4) (Toluchinon): Zu 0.50 g V in 10 ccm Äther tropfte man unter Rühren und Kühlung mit Eis/Kochsalz-Gemisch 0.4 g Kaliumdichromat in 2 ccm Wasser

⁸⁾ V. BRUCKNER, A. KARZAG, K. KÖRMENDY, M. MESZAROS und J. TOMASZ, Acta chim. Acad. Sci. hung. **22**, 446 [1960].

⁹⁾ H. HELLMANN und G. OPITZ, Chem. Ber. **89**, 81 [1956].

¹⁰⁾ R. NIETZKI, Ber. dtsh. chem. Ges. **10**, 833 [1877].

und 0.3 ccm konz. Schwefelsäure. Nach Waschen der Ätherphase mit Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser wurde wie üblich aufgearbeitet und durch Sublimation gereinigt. Ausb. 0.45 g (90% d. Th.), Schmp. 70–71° (Lit.¹¹): 69°.

2-Methyl-5-piperidinomethyl-hydrochinon (VII): Aus der erhitzten Lösung von *IIIa* in n-Octan kristallisierte beim Abkühlen *VII* quantitativ aus. Schmp. 178–179° (Octan, Toluol).

$C_{13}H_{19}NO_2$ (221.3) Ber. C 70.55 H 8.65 Gef. C 70.90 H 8.27

Methojodid: Schmp. 183–186° (Äthanol/Äther).

$C_{14}H_{22}NO_2$ J (364.3) Ber. N 3.83 Gef. N 3.90

2-Methyl-5-piperidinomethyl-hydrochinon-diacetat: 2.3 g (0.01 Mol) *VII* wurden mit 4 g *Acetanhydrid* und 1 Tropfen konz. Schwefelsäure durch kurzes Aufkochen acyliert. Nach der üblichen Aufarbeitung erhielt man 1.0 g (33% d. Th.) farblose Kristallplatten vom Schmp. 106–107° (n-Hexan).

$C_{17}H_{23}NO_4$ (305.4) Ber. C 66.86 H 7.59 Gef. C 67.00 H 7.50

2-Methyl-5-piperidinomethyl-benzochinon-(1.4) (VIII): Zur Lösung von 1.1 g *VII* in 150 ccm absol. Äther wurden 9 g *Silberoxyd* und 2 Spatelspitzen Natriumsulfat gegeben. Nach kurzem Schütteln wurde das rote Filtrat i. Vak. eingengt und über Trockeneis zur Kristallisation gebracht. 550 mg orangefarbene Kristalle (50% d. Th.), Schmp. 69–70°.

$C_{13}H_{17}NO_2$ (219.3) Ber. C 71.20 H 7.81 N 6.39 Gef. C 71.90 H 7.94 N 6.64

2.5-Dimethyl-benzochinon-(1.4) (X): 6.5 g (0.03 Mol) *VII* in 100 ccm Äthanol wurden mit 2 g Kupfer-Chromit-Katalysator 3 Stdn. bei 190 at H_2 -Druck und 220° im Autoklaven umgesetzt. Den nach der üblichen Aufarbeitung erhaltenen Rückstand in 50 ccm Äther oxydierte man unter Rühren mit einer Lösung von 4 g *Kaliumdichromat* in 3 ccm konz. Schwefelsäure und 20 ccm Wasser bei 25°. Nach weiteren 30 Min. wurde die Ätherphase abgetrennt und wie üblich aufgearbeitet. Aus Äthanol 2.0 g (50% d. Th.) gelbe Nadeln vom Schmp. 124–126° (Lit.¹²): 123–125°.

2.5-Dimethyl-hydrochinon (IX): Durch eine Mischung von 276 mg (0.002 Mol) *X* in 10 ccm Wasser wurde in der Wärme 1 Stde. SO_2 geleitet. Nach Erkalten kristallisierten 224 mg (80% d. Th.) *IX* aus, Schmp. 213–215° (aus Wasser) (Lit.¹³): 217°.

Diacetat: Schmp. 140–141° (aus n-Octan) (Lit.¹⁴): 135°.

$C_{12}H_{14}O_4$ (222.2) Ber. C 64.85 H 6.35 Gef. C 65.35 H 6.62

¹¹) E. CARSTANJEN, J. prakt. Chem. [2] 23, 423 [1881].

¹²) W. T. CALDWELL und Th. R. THOMSON, J. Amer. chem. Soc. 61, 767 [1939].

¹³) E. BAMBERGER und L. BLANGEY, Liebigs Ann. Chem. 384, 291 [1911].

¹⁴) A. JACOB, M. STEIGER, A. R. TODD und T. S. WORK, J. chem. Soc. [London] 1939, 542.