

FRIEDHELM KORTE UND HEINRICH WAMHOFF

Acyl-lacton-Umlagerung, XXXI¹⁾

Synthesen von α -Cyan-lactamen, α -Cyan- γ - und δ -thiol-lactonen und deren Verhalten unter den Bedingungen der Acyl-lacton-Umlagerung

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Universität Bonn

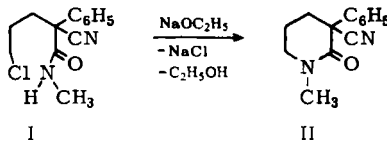
(Eingegangen am 18. Januar 1964)

α -Cyan- γ - und δ -lactame und -thiol-lactone werden dargestellt. Während die Lactame durch Säuren und Basen nicht umgelagert werden können, geben die Thiol-lactone unter diesen Bedingungen unter Umlagerung substituierte Dihydrothiophene bzw. Dihydrothiopyrane, deren Strukturen durch Reaktionen und IR-Spektren bewiesen werden.

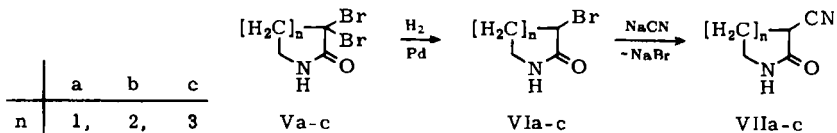
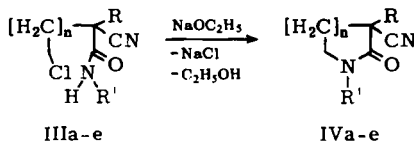
Um die Anwendbarkeit und die Grenzen der Acyl-lacton-Umlagerung²⁾ kennenzulernen, haben wir versucht, die bereits früher beschriebene Umlagerung von α -Cyan-lactonen³⁾ auf α -Cyan-lactame und α -Cyan-thiol-lactone zu übertragen.

DARSTELLUNG UND UMLAGERUNGSVERSUCHE VON α -CYAN-LACTAMEN

α -Cyan-lactame sind in der Literatur nur vereinzelt beschrieben. Durch Ringschluß von δ -Chlor- α -phenyl- α -cyan-valeriansäure-methylamid (I) mit Natriumäthylat entsteht das Lactam II⁴⁾. Analog gelingt es, aus beliebigen ω -Halogen-amiden (IIIa–e)



	R	R'	n
a	CH ₃	CH ₃	1
b	CH ₃	H	1
c	H	CH ₃	2
d	CH ₃	CH ₃	2
e	CH ₃	H	2



1) XXX. Mittell.: F. KORTE und F. F. WIESE, Chem. Ber. 97, 1963 [1964], vorstehend.

2) F. KORTE und K. H. BÜCHEL, Angew. Chem. 71, 709 [1959]; Neuere Methoden der Organischen Chemie, Band III, S. 136, Verlag Chemie, Weinheim/Bergstr. 1961.

3) F. KORTE und K. TRAUTNER, Chem. Ber. 95, 281 [1962].

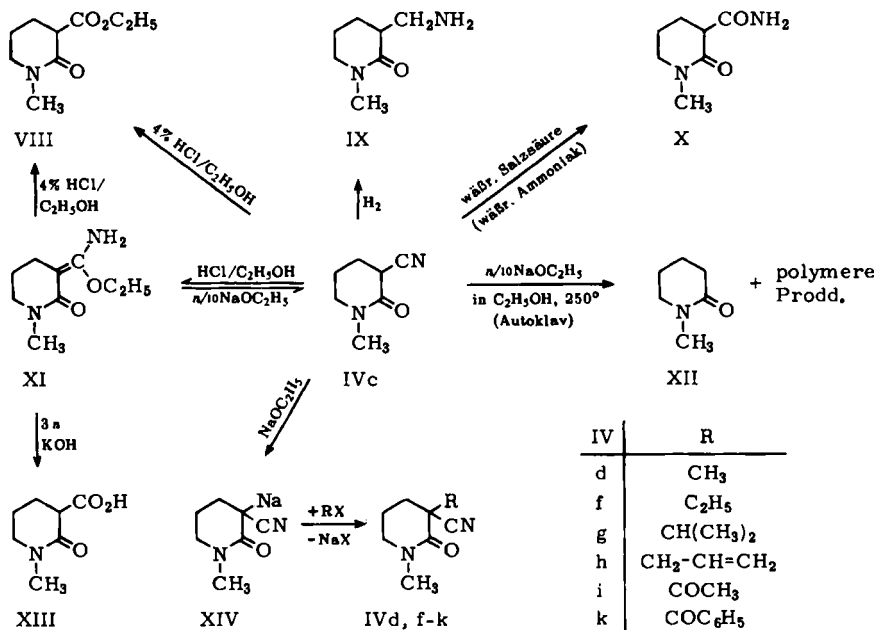
4) A. W. D. AVISON und A. L. MORISON, J. chem. Soc. [London] 1950, 1471, 1474.

substituierte γ - und δ -Lactame (IV a–e) darzustellen. α -Cyan-lactame lassen sich ferner aus α -Halogen-lactamen (VI) mit Natriumcyanid erhalten. Vb, c^{5,6)} und die Hydrierung von Vc zu VIc⁶⁾ sind bekannt.

Lactame sind nun erheblich ringstabiler als Lactone. Bei Umlagerungsversuchen von α -Cyan-lactamen ist eine Konkurrenz zwischen der Stabilität der Nitrilgruppe und der Festigkeit der Amidbindung gegen Öffnungsversuche zu erwarten. In der Tat zeigt das folgende Versuchsschema, daß mit Cyan-lactamen ein Grenzfall der Acyl-lacton-Umlagerung erreicht ist. Die Nitrilgruppe reagiert mit den Umlagerungskatalysatoren bzw. dem Lösungsmittel, bevor eine Ringöffnung eintritt.

Mit 4% Chlorwasserstoff enthaltendem Äthanol entsteht durch Verseifung das α -Äthoxycarbonyllactam VIII⁷⁾. Kalte wäbr. Salzsäure oder wäbr. konz. Ammoniaklösung verseifen zum α -Carbonsäureamid X. Mit *n*/₁₀ NaOC₂H₅ in Äthanol (bzw. *n*-Pentanol) findet keine Reaktion statt.

Umlagerungsversuche am Beispiel von IVc



IV	R
d	CH ₃
f	C ₂ H ₅
g	CH(CH ₃) ₂
h	CH ₂ =CH=CH ₂
i	COCH ₃
k	COC ₆ H ₅

Mit *n*/₁₀ NaOC₂H₅ oder NaOH in Äthanol spaltet sich die Nitrilgruppe ab unter Bildung von XII. Durch Ringöffnung polymerisiert ein Teil der eingesetzten Substanz. Hydrierung von IVc ergibt IX. Durch Einwirkung von 1 Mol-Äquiv. Natriumäthylat in der Kälte wird das Natriumsalz XIV erhalten. Mit Alkyl- und Acylhalogeniden entstehen daraus die Derivate IVd und f–k.

5) J. v. BRAUN und A. HEYMONS, Ber. deutsch. chem. Ges. **63**, 502 [1930].

6) R. J. WINEMAN, E. P. T. HSU und C. E. ANAGNOSTOPOULOS, J. Amer. chem. Soc. **80**, 6233 [1958].

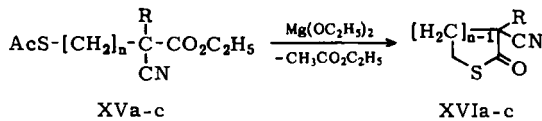
7) siehe Chem. Ber. **95**, 2434 [1962], Fußnote¹²⁾.

Der nach A. PINNER⁸⁾ dargestellte Imidsäureester XI ergibt mit $n/10$ NaOC₂H₅ IVc, das sich nicht weiter umlagert. Mit $3n$ KOH tritt in der Kälte Verseifung zur Carbonsäure XIII ein.

Mit 4% Chlorwasserstoff/Äthanol entsteht schließlich wieder der Ester VIII.

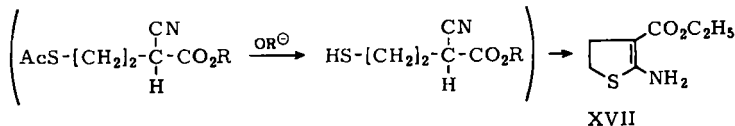
DARSTELLUNG UND UMLAGERUNG VON α -CYAN- γ - UND δ -THIOL-LACTONEN

α -Cyan- γ - und δ -thiol-lactone entstehen beim Ringschluß von γ - und δ -Acetylmercapto- α -cyan-estern nach einem neuen Ringschlußverfahren von F. KORTE und F. F. WIESE¹⁾.

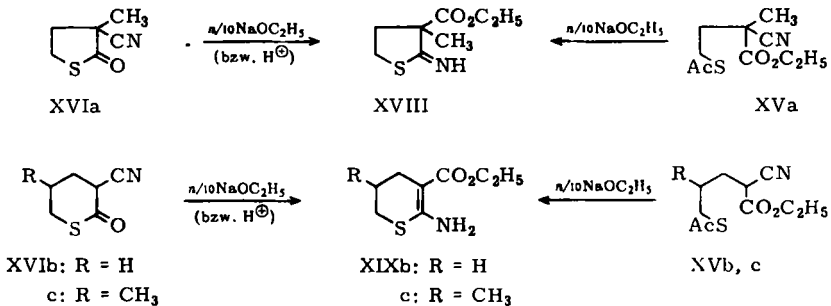


	R	n
a	CH ₃	2
b	H	3
c	H	$-\text{CH}_2-\overset{\text{CH}_3}{\text{CH}}-\text{CH}_2-$ statt $-(\text{CH}_2)_n-$

α -Cyan- γ -thiol-butylolacton läßt sich auf diesem Wege nicht darstellen, da der γ -Acetylmercapto- α -cyan-buttersäureester bisher nicht zugänglich ist. Statt dessen erhält man bei der Umsetzung von 1-Brom-2-acetylmercapto-äthan und Natriumcyanessigester das Umlagerungsprodukt XVII⁹⁾, dessen Bildung über den γ -Mercaptoester denkbar ist.



Die obigen Thiollactone lagern sich nun protonen- oder basenkatalysiert zu Thiophen- und Thiopyranderivaten um:

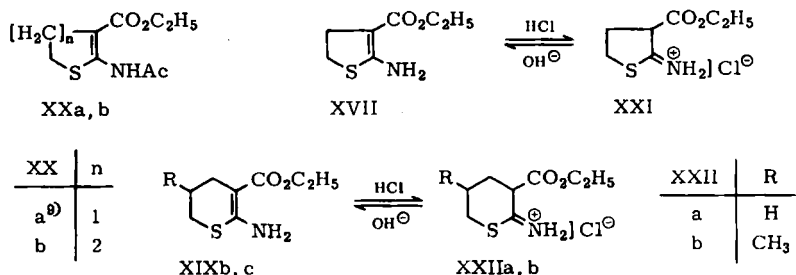


⁸⁾ A. PINNER, Die Imidoäther und ihre Derivate, Verlag R. Oppenheimer, Berlin 1892.

⁹⁾ H. R. SNYDER und W. ALEXANDER, J. Amer. chem. Soc. 70, 217 [1948].

Es ist bemerkenswert, daß das Thiollacton XVI a mit quartärem α -C-Atom zu einer Umlagerung fähig ist. Das entsprechende Cyan-lacton wird bei den gleichen Versuchsbedingungen unverändert zurückerhalten³⁾. Die Umlagerungsprodukte sind ebenso aus den ω -Acetylmercapto-estern XV a–c mit $n/_{10}$ NaOC₂H₅ zugänglich.

Mit Acetanhydrid werden die *N*-Acetyl-Derivate (XX) erhalten. In Chlorwasserstoff/Chloroform wird eine Imid-Enamid-Tautomerie der Umlagerungsprodukte XVII und XIX b, c gefunden.



Diese Imid-Enamid-Tautomerie ist bereits an den entsprechenden Furan- und Pyran-Verbindungen gefunden worden¹⁰⁾.

IR- UND UV-SPEKTREN

Einen weiteren Beweis für das Vorliegen echter Enamide in den Verbindungen XVIII, XXI und XXII a und b liefern die IR-Spektren. Ein Vergleich mit den IR-Daten der entsprechenden Furan- und Pyran-Verbindungen³⁾ zeigt, daß bei den Schwefelverbindungen im Bereich zwischen 1500 und 1700/cm bathochrome Verschiebungen eintreten. Hierfür dürfte die stärkere Polarisierbarkeit des Schwefel-Atoms verantwortlich sein („Schwefel-shift“). Ferner ist als Folge des +M-Effektes der 2-ständigen Aminogruppe eine weitere Verschiebung der C=C- und C=O-Frequenzen zu kleineren Werten zu erwarten. Bei XVIII verhindert die zusätzliche α -Methyl-Gruppe eine Konjugation.

Tab. 1. IR-Spektren von Umlagerungsprodukten und Derivaten

Verbindung	Lösungsmittel	ν_{NH_2}	ν_{CO} Ester, Acyl	ν_{CO} (konj.)	$\nu_{\text{C}=\text{N}^\oplus}$	$\nu_{\text{C}=\text{C}}$ (konj.)	δ_{NH_2}
XIX b	CHCl ₃	3480, 3190	—	1650	—	1585	1500
XIX c	CHCl ₃	3470, 3295	—	1650	—	1585	1500
XVII	CHCl ₃	3490, 3325	—	1650	—	1595	1505
XVIII	Film	3370	1730	—	1610	—	—
XX a	CHCl ₃	3230	1695	1640	—	1575	—
XX b	CHCl ₃	verdeckt	1690	1635	—	1570	—
Ketimid-Enamid-Tautomerie							
XXII a	CHCl ₃	—	1738	—	1630	—	—
XXII b	CHCl ₃	—	1732	—	1630	—	—
XXI	CHCl ₃	—	1735	—	1630	—	—

¹⁰⁾ F. KORTE und K. TRAUTNER, Chem. Ber. 95, 295 [1962].

Bei der Acetylierung der Aminogruppen verschwindet die δ_{NH_2} -Bande. Bei der Ketimid-Enamid-Tautomerie werden die erwarteten unkonjugierten C=O- und C=N⁺-Banden beobachtet. Auch hier fehlt natürlich die δ_{NH_2} -Bande.

Tab. 2. UV-Spektren

Verbindung	λ_{max_1} (m μ)	log ϵ	λ_{max_2} (m μ)	log ϵ
XIX b	227	4.06	292	4.31
XIX c	230	3.91	296	4.30
XVII	225	3.98	300	4.55
XVIII	233	3.75		
XX a	232	3.97	318	4.26
XX b	240	3.86	306	4.24

Ebenso zeigen die UV-Spektren die erwartete bathochrome Verschiebung um ca. 20 m μ gegenüber den S-freien Verbindungen.

Herrn Dr. K. H. BÜCHEL möchten wir für seine wertvollen Diskussionen unseren Dank aussprechen. — Herrn Prof. Dr. W. LÜTTKE, Göttingen, sind wir für die Diskussion unserer Spektren zu herzlichem Dank verpflichtet. — Herrn Dr. H. WEITKAMP, Shell Grundlagenforschung-Gesellschaft mbH, Schloß Birlinghoven, Siegburg, danken wir für die Aufnahme der Massenspektren.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Die UV-Spektren wurden mit dem Beckman-Spektrophotometer DK I in Methanol, die IR-Spektren mit dem doppelstrahligen Perkin-Elmer-Spektrophotometer Modell 221 gemessen. Sofern nicht anders vermerkt, sind die Spektren als Film zwischen NaCl-Scheiben aufgenommen worden. Fräulein A. SCHMITZ und Fräulein R. EUSTERHUS, Organisch-Chemisches Institut, Bonn, danken wir sehr für die sorgfältige und rasche Aufnahme der Spektren, besonders der feuchtigkeitsempfindlichen Hydrochloride. Die Schmelzpunkte sind nicht korrigiert. Die Molgewichte wurden aus den höchsten Massenbanden von Massenspektren bestimmt. Die Aufnahme erfolgte mit dem Massenspektrometer CH-4, Atlaswerke AG, Bremen.

δ -Chlor- α -cyan-valeriansäure-äthylester wird dargestellt nach l. c.¹¹⁾, IR-Spektrum: ν_{CN} 2240, ν_{CO} 1740/cm.

δ -Chlor- α -methyl- α -cyan-valeriansäure-äthylester wird wie vorstehend aus α -Cyan-propionsäure-äthylester und 1-Chlor-3-brom-propan hergestellt. Sdp._{0.1} 71°. UV-Absorption: λ_{max} 210 m μ (log ϵ = 2.99); IR-Spektrum: ν_{CN} 2240, ν_{CO} 1735/cm.

C₉H₁₄ClNO₂ (203.7) Ber. C 53.07 H 6.93 N 6.88 Gef. C 52.70 H 6.99 N 6.75

γ -Chlor- α -methyl- α -cyan-buttersäure-äthylester erhält man analog l. c.¹¹⁾ aus α -Cyan-propionsäure-äthylester und 1-Chlor-2-brom-äthan, Sdp.₈ 125–127°. UV: λ_{max} 211 m μ (log ϵ = 2.29); IR: ν_{CN} 2240, ν_{CO} 1740/cm.

C₈H₁₂ClNO₂ (189.6) Ber. C 50.66 H 6.38 N 7.39 Gef. C 50.57 H 6.28 N 7.32

δ -Chlor- α -cyan-valeriansäure-methylamid (IIIc): 112 g (600 mMol) δ -Chlor- α -cyan-valeriansäure-äthylester werden mit 135 ccm wäBr. Methylamin geschüttelt, bis unter schwacher Erwärmung Lösung eintritt. Nach 1 stdg. Stehenlassen bei Raumtemperatur wird durch Kühlen das Amid IIIc zur Kristallisation gebracht. Aus Aceton/Petroläther (40–60°) farblose Kristalle,

¹¹⁾ P. E. GAGNON und J. L. BOIVIN, Canad. J. Res. 28, 207 [1950].

Schmp. 75–76°, Ausb. 93 g (89% d. Th.). UV: λ_{\max} 209 m μ ($\log \epsilon = 3.19$); IR (KBr): ν_{NH} 3310, 3100, ν_{CN} 2245, ν_{CO} 1640, Amidbande II 1570/cm.

$\text{C}_7\text{H}_{11}\text{ClN}_2\text{O}$ (174.5) Ber. C 48.14 H 6.35 N 16.04 Gef. C 48.13 H 6.44 N 16.31

γ -Chlor- α -methyl- α -cyan-buttersäure-methylamid (*IIIa*) wird analog zu *IIIc* dargestellt. Aus 37.8 g γ -Chlor- α -methyl- α -cyan-buttersäure-äthylester werden 17 g (49% d. Th.) *IIIa* erhalten. Schmp. 79°. UV: λ_{\max} 209 m μ ($\log \epsilon = 3.19$); IR (KBr): ν_{NH} 3290, 3180, ν_{CO} 1650, ν_{CN} 2245, Amidbande II 1550/cm.

$\text{C}_7\text{H}_{11}\text{ClN}_2\text{O}$ (174.6) Ber. C 48.14 H 6.35 Cl 20.30 N 16.04
Gef. C 48.05 H 6.36 Cl 20.08 N 15.98

γ -Chlor- α -methyl- α -cyan-buttersäureamid (*IIIb*): Aus 37.8 g (200 mMol) γ -Chlor- α -methyl- α -cyan-buttersäure-äthylester werden mit Ammoniak 18 g *IIIb* (56% d. Th.) gewonnen. Schmp. 101°. UV: λ_{\max} 207 m μ ($\log \epsilon = 2.47$); IR (KBr): ν_{NH} 3380, 3170, ν_{CN} 2240, ν_{CO} 1700, Amidbande II 1550/cm.

$\text{C}_6\text{H}_9\text{ClN}_2\text{O}$ (160.6) Ber. C 44.87 H 5.65 N 17.44 Gef. C 45.10 H 5.88 N 17.45

δ -Chlor- α -methyl- α -cyan-valeriansäure-methylamid (*III d*): 40.7 g (200 mMol) δ -Chlor- α -methyl- α -cyan-valeriansäure-äthylester liefern 15.5 g (43% d. Th.) *III d*. Schmp. 71°. UV: λ_{\max} 210 m μ ($\log \epsilon = 3.03$); IR (KBr): ν_{NH} 3300, 3085, ν_{CN} 2245, ν_{CO} 1645, Amidbande II 1550/cm.

$\text{C}_8\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O}$ (180.1) Ber. C 50.93 H 6.95 Cl 18.79 N 14.85
Gef. C 50.83 H 7.43 Cl 18.35 N 14.58

δ -Chlor- α -methyl- α -cyan-valeriansäureamid (*III e*): Aus 40.7 g (200 mMol) δ -Chlor- α -methyl- α -cyan-valeriansäure-äthylester werden mit Ammoniak 8.5 g (21.5% d. Th.) *III e* gewonnen. Schmp. 94.5°. UV: λ_{\max} 207 m μ ($\log \epsilon = 2.47$); IR: ν_{NH} 3380, 3315, 3165, ν_{CN} 2240, ν_{CO} 1690, Amidbande II 1625/cm.

$\text{C}_7\text{H}_{11}\text{ClNO}_2$ (174.6) Ber. C 48.14 H 6.35 N 16.04 Gef. C 48.49 H 6.23 N 16.26

1-Methyl-3-cyan-piperidon-(2) (*IV c*): 69.6 g (400 mMol) *Amid III c* werden in 350 ccm absol. Äthanol gelöst und zu einer Lösung von 9.2 g (0.4 g-Atom) Natrium in 250 ccm Äthanol gefügt. Dann wird 1.5 Stdn. zum gelinden Sieden erwärmt und nach Erkalten vom Natriumchlorid abfiltriert. Nach Entfernen des Lösungsmittels nimmt man das Öl in Chloroform auf und wäscht mit Wasser. Destillation des Rohöles liefert ein blaßgelbes Öl. Sdp._{0.1} 118–119°, Ausb. 37 g (79% d. Th.). UV: λ_{\max} 209 m μ ($\log \epsilon = 3.68$); IR: ν_{CN} 2245, ν_{CO} 1650/cm.

$\text{C}_7\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}$ (138.2) Ber. C 60.85 H 7.30 N 20.27 Gef. C 59.81 H 7.47 N 20.60

1,3-Dimethyl-3-cyan-pyrrolidon-(2) (*IV a*): Darstellung wie *IV c*. Aus 28 g (160 mMol) *III a* werden 9.5 g *IV a* erhalten (50%). Sdp._{0.01} 83.5°. UV: λ_{\max} 209 m μ ($\log \epsilon = 3.63$); IR: ν_{CN} 2235, ν_{CO} 1690/cm.

$\text{C}_7\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}$ (138.2) Ber. C 60.85 H 7.30 N 20.28 Gef. C 60.58 H 7.64 N 20.37

3-Methyl-3-cyan-pyrrolidon-(2) (*IV b*): Analog *IV c* gewinnt man aus 32 g (200 mMol) *Amid III b* 9.0 g (41% d. Th.) *IV b*. Aus Aceton farblose Kristalle vom Schmp. 103–105°. UV: λ_{\max} 207 m μ ($\log \epsilon = 3.24$); IR (KBr): ν_{NH} 3390, 3200, ν_{CN} 2235, ν_{CO} 1675/cm.

$\text{C}_6\text{H}_8\text{N}_2\text{O}$ (124.4) Ber. C 58.05 H 6.50 N 22.57 Gef. C 57.19 H 6.51 N 22.82

1,3-Dimethyl-3-cyan-piperidon-(2) (*IV d*): Analog *IV c* werden aus 36.1 g (200 mMol) *III d* 19.5 g (65%) *IV d* erhalten. Sdp._{0.05} 84–85°. UV: λ_{\max} 210 m μ ($\log \epsilon = 3.75$); IR: ν_{CN} 2235, ν_{CO} 1650/cm.

$\text{C}_8\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}$ (152.2) Ber. C 63.13 H 7.95 N 18.41 Gef. C 62.53 H 8.05 N 18.18

3-Methyl-3-cyan-piperidon-(2) (*IV e*): Wie bei *IV c* erhält man aus 5.22 g (30.0 mMol) *III e* 1.34 g (33% d. Th.) *IV e*. Aus Aceton farblose Kristalle; Schmp. 119°. UV: λ_{\max} 211 m μ ($\log \epsilon = 3.67$); IR (KBr): ν_{NH} 3310, 3190, 3060, ν_{CN} 2230, ν_{CO} 1670/cm.

$\text{C}_7\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}$ (138.2) Ber. C 60.85 H 7.30 N 20.27 Gef. C 60.72 H 7.10 N 20.27

3.3-Dibrom-pyrrolidon-(2) (Va): Beim Arbeiten nach l. c.¹²⁾ bildet sich anstelle des erwarteten 3-Brom-1-benzoyl-pyrrolidons-(2) durch Abspaltung des Benzoylrestes Va. Das Verfahren wurde geändert: Zu 93 g (0.50 Mol) geschmolzenem *l-Benzoyl-pyrrolidon-(2)* tropft man nach Zugabe von 1 g Dibenzoylperoxyd unter UV-Bestrahlung 159.8 g (1.00 Mol) *Brom*. Dabei tritt starke HBr-Entwicklung ein, nach deren Beendigung noch 1/2 Stde. erwärmt und das entstandene braune Öl von Brom und HBr befreit wird. Mehrfaches Umkristallisieren aus Aceton liefert farblose Blättchen. Ausb. 92.4 g (77% d. Th.), Schmp. 165–166° (Zers.). UV: λ_{\max} 215 m μ ($\log \epsilon = 3.64$); IR (KBr): ν_{NH} 3225, ν_{CO} 1700/cm.

$\text{C}_4\text{H}_5\text{Br}_2\text{NO}$ (242.9) Ber. C 19.78 H 2.07 Br 65.80 N 5.77
Gef. C 19.57 H 2.04 Br 66.70 N 5.75

3-Brom-pyrrolidon-(2) (VIa) wird analog zu l. c.⁶⁾ dargestellt. 24.3 g *Va* ergeben nach 12 Min. Hydrierung 8.3 g (51% d. Th.) farblose Blättchen, Schmp. 83°. UV: λ_{\max} 217 m μ ($\log \epsilon = 3.66$); IR (KBr): ν_{NH} 3190, 3070, ν_{CO} 1690/cm.

$\text{C}_4\text{H}_6\text{BrNO}$ (164.0) Ber. C 29.29 H 3.69 Br 48.72 N 8.54
Gef. C 29.41 H 3.86 Br 48.50 N 8.30

3-Brom-piperidon-(2) (VIb): Analog zu l. c.⁶⁾ werden aus 38.5 g *Vb* 16.6 g *VIb* (63% d. Th.) erhalten. Farblose Blättchen aus Aceton, Schmp. 114–116°. UV: λ_{\max} 211 m μ ($\log \epsilon = 3.84$); IR (KBr): ν_{NH} 3250, ν_{CO} 1635/cm.

3-Cyan-pyrrolidon-(2) (VIIa): 32.8 g *VIa* (200 mMol) werden mit 10.0 g *Natriumcyanid* (200 mMol) in 200 ccm 96-proz. Äthanol unter Sieden 20 Stdn. gerührt. Nach Aufarbeiten fällt ein Sirup an, der bald erstarrt. Aus Aceton farblose Kristalle, Schmp. 78–79°. Ausb. 15.4 g (70% d. Th.). UV: λ_{\max} 203 m μ ($\log \epsilon = 3.40$); IR (KBr): ν_{NH} 3200, 3100, ν_{CN} 2245, ν_{CO} 1690/cm.

$\text{C}_5\text{H}_6\text{N}_2\text{O}$ (110.1) Ber. C 54.54 H 5.49 N 25.44
Gef. C 54.71 H 5.31 N 25.25 Mol.-Gew. 110

3-Cyan-piperidon-(2) (VIIb) wird wie VIIa dargestellt. Aus 35.6 g *VIb* werden 13.0 g (54% d. Th.) *VIIb* erhalten. Schmp. 68–70°. UV: λ_{\max} 203 m μ ($\log \epsilon = 3.69$); IR (KBr): ν_{NH} 3310, 3200, 3060, ν_{CN} 2250, ν_{CO} 1650/cm.

$\text{C}_6\text{H}_8\text{N}_2\text{O}$ (124.1) Ber. C 58.05 H 6.50 N 22.57
Gef. C 58.21 H 6.55 N 22.42 Mol.-Gew. 124

α -Cyan- ϵ -caprolactam (VIIc): Wie VIIa gewinnt man aus 34.8 g *VIc* (200 mMol) 17.5 g *VIIc* (62% d. Th.). Schmp. 92–96°. UV: λ_{\max} 203 m μ ($\log \epsilon = 3.63$); IR (KBr): ν_{NH} 3280, 3130, ν_{CN} 2250, ν_{CO} 1630/cm.

$\text{C}_7\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}$ (138.2) Ber. C 60.85 H 7.30 N 20.28 Gef. C 60.55 H 7.33 N 19.90

1-Methyl-3-äthoxycarbonyl-piperidon-(2) (VIII): 10 g *IVc* werden in 50 ccm 4% Chlorwasserstoff enthaltendem Äthanol 15 Stdn. zum Sieden erhitzt. Anschließend wird mit äthanol. Natronlauge neutralisiert. Das nach Entfernen des Lösungsmittels zurückbleibende Öl wird in Chloroform aufgenommen und mit Wasser gewaschen. Nach Destillation erhält man 9.0 g (75% d. Th.) eines farblosen Öls vom Sdp._{0.05} 82°. UV: λ_{\max} 208 m μ ($\log \epsilon = 3.81$); IR: ν_{CO} (Ester) 1740, ν_{CO} (Lactam) 1640/cm.

$\text{C}_9\text{H}_{13}\text{NO}_3$ (185.2) Ber. C 58.36 H 8.16 N 7.56 Gef. C 58.02 H 8.12 N 7.80

1-Methyl-3-aminomethyl-piperidon-(2) (IX): 13.8 g *IVc* (100 mMol) in 150 ccm Methanol werden nach Zusatz von 5 g Raney-Nickel 17 Stdn. im Autoklaven bei Raumtemperatur und

¹²⁾ BADISCHE ANILIN- & SODA-FABRIK (Erf. G. STEINBRUNN), Dtsch. Bundes-Pat. 855260 [1944], C. 1955, 11466.

115 at *Wasserstoff* hydriert. Nach Entfernen des Katalysators und Lösungsmittels werden durch Destillation 5.6 g *IX* (39% d. Th.) erhalten. Sdp._{0.01} 65–67°. UV: λ_{\max} 205 m μ (log ϵ = 2.74); IR: ν_{NH} 3380, 3300, ν_{CO} 1640/cm.

$\text{C}_7\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$ (142.2) Ber. C 59.12 H 9.92 N 19.70

Gef. C 59.16 H 9.39 N 19.41 Mol.-Gew. 142

1-Methyl-3-carbamoyl-piperidon-(2) (X): 6.9 g *IVc* (50 mMol) werden entweder in 50 ccm wäbr., konz. *Salzsäure* oder in 50 ccm wäbr., konz. *Ammoniak* gelöst und 48 Stdn. bei Raumtemperatur stehengelassen. Anschließend wird neutralisiert und mit Chloroform extrahiert. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels hinterbleiben 7.3 g *X* (94% d. Th.). Aus Äthanol farblose Kristalle, Schmp. 132–135°. UV: λ_{\max} 206 m μ (log ϵ = 3.87); IR (CHCl₃): ν_{NH} 3490, 3350, ν_{CO} (Lactam) 1625, ν_{CO} (Amid I) 1680, $\nu_{\text{Amid II}}$ 1560/cm.

$\text{C}_7\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$ (156.2) Ber. C 53.83 H 7.74 N 17.94

Gef. C 53.99 H 7.77 N 17.96 Mol.-Gew. 156

N-Methyl-piperidon-(2) (XII) entsteht beim Umlagerungsversuch von 27.6 g *IVc* (200 mMol) mit 20 mMol NaOC₂H₅ (bzw. NaOH) in absol. Äthanol bei 250° im Autoklaven. Neben Polymerisationsprodukten werden nach 25 Stdn. 7.8 g (35% d. Th.) *XII* erhalten, identisch mit einem authent. Präparat.

Natriumsalz von IVc (XIV): Zu einer Lösung von 1.2 g *Natrium* (50 mg-Atom) in 25 ccm absol. Äthanol werden 6.9 g *IVc* (50 mMol) gegeben. Nach wenigen Sek. fällt das *Natriumsalz* aus. Man filtriert ab und wäscht mit absol. Äther aus. Das Salz wird im Exsikkator aufbewahrt.

1-Methyl-3-äthyl-3-cyan-piperidon-(2) (IVf) (als Beispiel für eine Alkylierung): 2.4 g *Natrium* (0.10 g-Atom) werden in 200 ccm absol. Äthanol gelöst und 13.8 g *IVc* zugesetzt. Das entstehende Natriumsalz wird nicht isoliert, sondern gleich mit 17 g (0.11 Mol) *Äthyljodid* umgesetzt. Nach Zugabe wird bis zur neutralen Reaktion zum Sieden erhitzt. Man arbeitet wie bei *IVc* auf. Farbloses Öl, Sdp._{0.01} 98–100°, Ausb. 13 g (79% d. Th.). UV: λ_{\max} 208 m μ (log ϵ = 3.77); IR: ν_{CN} 2235, ν_{CO} (Lactam) 1650/cm.

$\text{C}_9\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$ (166.2) Ber. C 65.03 H 8.49 N 16.85 Gef. C 64.91 H 8.62 N 16.77

1-Methyl-3-acetyl-3-cyan-piperidon-(2) (IVi) (als Beispiel einer Acylierung): 18.7 g (100 mMol) des *Natriumsalzes XIV* werden in 200 ccm Benzol suspendiert und mit 8.6 g *Acetylchlorid* versetzt. Die Aufarbeitung erfolgt wie bei *IVf*. Sdp._{0.05} 104°, Ausb. 7.5 g (43% d. Th.). UV: λ_{\max} 208 m μ (log ϵ = 3.81); IR: ν_{CN} 2240, ν_{CO} (Acetyl) 1725, ν_{CO} (Lactam) 1650/cm.

$\text{C}_9\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$ (180.2) Ber. C 59.98 H 6.71 N 15.55 Gef. C 59.60 H 6.55 N 16.13

1-Methyl-3-[amino-äthoxy-methylen]-piperidon-(2) (XI): 41.4 g (300 mMol) *IVc* werden in 13.8 g absol. Äthanol gelöst, und unter sorgfältiger Eiskühlung werden 12.4 g (300 mMol) Chlorwasserstoff eingeleitet. Nach kurzem Stehenlassen wird das Reaktionsgemisch sirupös. 3–4 Stdn. später wird der rohe Sirup in 33-proz. Kaliumcarbonatlösung eingetragen. Nach Extraktion mit Chloroform erhält man ein Öl. Sdp._{0.05} 83–88°, Ausb. 32.5 g (59% d. Th.). (Im Rückstand befindet sich *X*, das durch Äthylchlorid-Abspaltung aus dem Imidchlorid entstanden ist.) UV: λ_{\max} (log ϵ) 206 (3.46), 274 m μ (2.77); IR: ν_{NH} 3320, δ_{NH_2} 1530, bei 1660/cm befinden sich verschiedene überlagerte Banden.

$\text{C}_9\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$ (184.2) Ber. C 58.67 H 8.75 N 15.21 Gef. C 58.95 H 8.48 N 14.70

Pikrat, Schmp. 228–230° (Zers.).

1-Methyl-piperidon-(2)-carbonsäure-(3) (XIII): 25.4 g *XI* werden mit 100 ccm 3*n* KOH 70 Stdn. bei Raumtemperatur verrührt. Anschließend wird mit Salzsäure schwach angesäuert

und mit Chloroform extrahiert. Ausb. 12 g *XIII* (55% d. Th.), Schmp. 119°. UV: λ_{\max} 205 m μ ($\log \epsilon = 3.86$); IR (CHCl₃): ν_{OH} (Säure) 2650, ν_{CO} (Säure) 1740, ν_{CO} (Lactam) 1610/cm.

C₇H₁₁NO₃ (157.2) Ber. C 53.49 H 7.05 N 8.91 Gef. C 52.70 H 7.00 N 9.20

l-Methyl-3-äthoxycarbonyl-piperidon-(2) (*VIII*): 9.1 g *XI* ergeben nach 3 Tagen bei Raumtemperatur in 4% Chlorwasserstoff enthaltendem Äthanol 3.2 g (30%) *VIII*, das mit dem oben beschriebenen Lactamderivat identisch ist.

l-Methyl-3-cyan-piperidon-(2) (*IVc*): 0.12 g Natrium (5.0 mg-Atom) werden in 50 ccm absol. Äthanol gelöst und 9.2 g *XI* (50 mMol) zugefügt. Nach 18 Stdn. Sieden unter Rückfluß wird mit 3 g Eisessig neutralisiert und, wie unter *IVc* (S. 1975) beschrieben, aufgearbeitet.

γ -Acetylmercapto- α -methyl- α -cyan-buttersäure-äthylester (*XVa*): 19.4 g Natrium (940 mg-Atom) werden in 1 l absol. Äthanol gelöst und 64 g Thioessigsäure (840 mMol) zugefügt. Man erwärmt nun auf 70° und läßt 159 g γ -Chlor- α -methyl- α -cyan-buttersäure-äthylester (840 mMol) zutropfen. Das ausgeschiedene Natriumchlorid wird abgesaugt und das Lösungsmittel entfernt. Destillation des Rohöls ergibt 135 g (71% d. Th.) eines gelben Öls. Sdp._{0.01} 98°. UV: λ_{\max} 229 m μ ($\log \epsilon = 3.75$); IR: ν_{CN} 2245, ν_{CO} 1740, ν_{COS} 1690/cm.

C₁₀H₁₅NO₃S (229.3) Ber. C 52.38 H 6.59 N 6.11 Gef. C 52.18 H 6.48 N 6.42

δ -Acetylmercapto- α -cyan-valeriansäure-äthylester (*XVb*): 153 g (1.00 Mol) Allylcyanessigester, 2–3 Spatelspitzen Dibenzoylperoxyd und 76 g (1.0 Mol) frisch destillierte, farblose Thioessigsäure werden auf 40° erwärmt. Durch die einsetzende Reaktion steigt die Temperatur auf 95°. Nach 3 Stdn. im Wasserbad von 80° zur Vervollständigung der Reaktion wird überschüss. Thioessigsäure i. Vak. entfernt. Man erhält 93 g (40.5% d. Th.) eines gelben Öls. Sdp._{0.05} 116.5°. UV: λ_{\max} 231 m μ ($\log \epsilon = 3.68$); IR: ν_{CN} 2245, ν_{CO} 1740, ν_{COS} 1685/cm.

C₁₀H₁₅NO₃S (229.3) Ber. C 52.38 H 6.59 N 6.11 S 13.98
Gef. C 51.80 H 6.90 N 6.30 S 13.70

XVb erhält man ebenfalls aus 189 g (1.00 Mol) δ -Chlor- α -cyan-valeriansäure-äthylester und 1.00 Mol Natriumthioacetat, wie unter *XVa* beschrieben. Ausb. 264 g (77% d. Th.).

δ -Acetylmercapto- γ -methyl- α -cyan-valeriansäure-äthylester (*XVc*): Aus 103 g δ -Chlor- γ -methyl- α -cyan-valeriansäure-äthylester (500 mMol) werden wie bei *XVa* mit Thioessigsäure 89 g (74% d. Th.) *XVc* erhalten. Sdp._{0.05} 117–119°. UV: λ_{\max} 230 m μ ($\log \epsilon = 3.73$); IR: ν_{CN} 2255, ν_{CO} 1745, ν_{COS} 1690/cm.

C₁₁H₁₇NO₃S (243.3) Ber. C 54.29 H 7.04 N 5.76 Gef. C 54.19 H 6.77 N 5.87

α -Methyl- α -cyan- γ -thiol-butylolacton (*XVIa*) wird nach I. c.¹⁾ dargestellt. 115 g *XVa* (500 mMol) werden in 500 ccm absol. Xylol gelöst und mit 65 g Magnesiumäthylat versetzt. Unter gutem Rühren wird zum Sieden erhitzt. Durch einen aufgesetzten Kühler, der mit 80° warmem Wasser beschickt wird, entweicht Essigester. Nach Beendigung der Reaktion wird mit 500 ccm Wasser versetzt, mit 300 ccm Äther überschiedet und mit Eisessig neutralisiert. Nach Entfernen des Lösungsmittels erhält man durch Destillation ein gelbes Öl vom Sdp._{0.05} 61°. Ausb. 23 g (33% d. Th.). UV: λ_{\max} 234 m μ ($\log \epsilon = 3.66$); IR: ν_{CN} 2245, ν_{COS} 1695/cm.

C₆H₇NOS (141.2) Ber. C 51.04 H 5.00 Gef. C 51.11 H 5.03

α -Cyan- δ -thiol-valerolacton (*XVIb*): Aus 114.5 g *XVb* (500 mMol) werden 48 g *XVIb* (68% d. Th.) erhalten. Sdp._{0.01} 90°. UV: λ_{\max} 238 m μ ($\log \epsilon = 3.79$); IR: ν_{CN} 2250, ν_{COS} 1665/cm.

C₆H₇NOS (141.2) Ber. C 51.04 H 5.00 N 9.92 Gef. C 51.55 H 5.09 N 9.49

γ -Methyl- α -cyan- δ -thiol-valerolacton (*XVIc*): Aus 72 g *XVc* gewinnt man 38.5 g *XVIc* (89% d. Th.). IR: ν_{CN} 2250, ν_{COS} 1665/cm.

2-Amino-3-äthoxycarbonyl-4.5-dihydro-thiophen (XVII) (Darstellungsversuch von γ -Acetylmercapto- α -cyan-buttersäure-äthylester): 138 g *1-Brom-2-acetylmercapto-äthan* (1.00 Mol) werden in eine Lösung von 23 g *Natrium* in 1 l absol. Äthanol und 120 g *Cyanessigester* eingetropft. Die Reaktion ist bereits in der Kälte beendet. Das nach Entfernen des Lösungsmittels zurückbleibende Salz wird mit Äther extrahiert. Beim Eindampfen werden 20.0 g *XVII* erhalten. Aus Aceton/Petroläther (40–60°) blaßgelbe Kristalle, Schmp. 78°. Spektren s. Tab. 1 und 2.

$C_7H_{11}NO_2S$ (173.2) Ber. C 48.53 H 6.40 N 8.09 S 18.51

Gef. C 48.69 H 6.25 N 8.01 S 18.30 Mol.-Gew. 173

Imidchlorid XXI wird dargestellt durch Lösen von 20.14 mg *XVII* in 1 ccm 0.17*n* *HCl* (in Chloroform). IR-Spektrum s. Tab. 1.

2-Imino-3-methyl-3-äthoxycarbonyl-tetrahydrothiophen (XVIII): 7.1 g *XVIa* (50 mMol) werden zu einer Lösung von 115 mg *Natrium* (5.00 mMol) in 40 ccm absol. Äthanol gegeben. Nach 19 Stdn. Sieden unter Rückfluß wird mit 0.3 g Essigsäure neutralisiert und der Alkohol i. Vak. entfernt. Man nimmt den Rückstand in Chloroform auf und schüttelt mit Wasser durch. Nach Entfernen des Lösungsmittels werden durch Destillation 5.2 g (56% d. Th.) eines farblosen Öls erhalten. Sdp._{0.01} 59°. Spektren s. Tab. 1 und 2.

$C_8H_{13}NO_2S$ (187.3) Ber. C 51.31 H 7.00 N 7.48 S 17.12

Gef. C 51.13 H 6.73 N 7.54 S 16.93 Mol.-Gew. 187

XVIII wird ferner durch Ringschluß aus *XVa* unter den gleichen Bedingungen erhalten. 22.9 g *XVa* (100 mMol) ergeben nach 24 Stdn. Sieden 14.0 g *XVIII* (75% d. Th.). Sdp._{0.05} 63°.

2-Amino-3-äthoxycarbonyl-5.6-dihydro-4-H-thiopyran (XIXb)

a) Aus 14.2 g (100 mMol) *XVIb* werden nach 18 Stdn. Sieden 15.7 g *XIXb* (84%) erhalten. Aus Aceton/Petroläther (40–60°) blaßgelbe, monokline Platten, Schmp. 58°. Spektren s. Tab. 1 und 2.

$C_8H_{13}NO_2S$ (187.3) Ber. C 51.31 H 7.00 N 7.48 S 17.12

Gef. C 51.43 H 6.84 N 7.28 S 16.91 Mol.-Gew. 187

b) *XIXb* wird ferner aus 22.9 g *XVb* (100 mMol) nach 26 Stdn. Sieden mit einer Ausb. von 18.1 g (97% d. Th.) unter den Bedingungen wie bei *XVIII* (*n*/10 $NaOC_2H_5$) erhalten.

c) Als Beispiel einer protonenkatalysierten Umlagerung: Man verfährt in der gleichen Weise wie bei der Darstellung von *XI*. Aus 28.4 g (200 mMol) *XVIb* werden mit 9.2 g Äthanol (0.20 Mol) und 7.3 g *Chlorwasserstoff* 36.8 g *XIXb* (98% d. Th.) gewonnen.

Imidchlorid XXIIa stellt man durch Lösen von 19.71 mg *XIXb* in 1 ccm 0.23*n* *HCl* (in Chloroform) dar. IR: s. Tab. 1.

2-Amino-5-methyl-3-äthoxycarbonyl-5.6-dihydro-4-H-thiopyran (XIXc) wird aus 15.5 g *XVIc* (100 mMol) nach 22 Stdn. Sieden dargestellt. Die Substanz ist durch Destillation jedoch nicht rein zu erhalten. Durch Säulenchromatographie an Aluminiumoxid (neutral, Aktivitätsstufe 5, Woelm) wird mit *n*-Hexan (E. Merck) eine Trennung erreicht. Der Verlauf der Chromatographie kann mit einer Quarzlampe verfolgt werden.

XIXc wird – wie oben beschrieben – ferner aus *XVc* durch Ringschluß erhalten.

Imidchlorid XXIIb gewinnt man aus 19.87 mg *XIXc* in 1 ccm 0.13*n* *HCl* (in Chloroform). IR: s. Tab. 1.

2-Acetylamino-3-äthoxycarbonyl-4,5-dihydro-thiophen (XXa) wird nach I. c.⁹⁾ dargestellt. Schmp. 73–74° (Lit.⁹⁾: 73–74°. Spektren: s. Tabb. 1 und 2.

$C_9H_{13}NO_3S$ (215.3) Ber. C 50.21 H 6.09 N 6.51 S 14.89
Gef. C 50.15 H 5.87 N 6.50 S 15.19

2-Acetylamino-3-äthoxycarbonyl-5,6-dihydro-4H-thiopyran (XXb) stellt man analog XXa dar. Aus 4.1 g (25 mMol) XIXb werden 3.3 g (58% d. Th.) XXb erhalten. Schmp. 103°. Spektren: s. Tabb. 1 und 2.

$C_{10}H_{15}NO_3S$ (229.3) Ber. C 52.38 H 6.59 N 6.11 S 13.99
Gef. C 52.08 H 6.21 N 6.46 S 14.23
