

RUDOLF ALBRECHT und GÜNTER KRESZE

Heterocyclen durch Diensynthese, II¹⁾***N*-[Butyloxycarbonylmethylen]-*p*-toluolsulfonamid, ein neues Dienophil zur Darstellung von Pyridin-, Piperidein- und Piperidin-Derivaten durch Diels-Alder-Synthese**

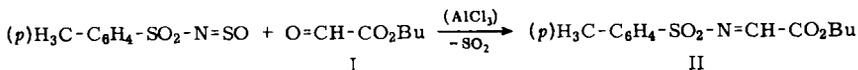
Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Technischen Hochschule München

(Eingegangen am 17. November 1964)

(*p*)H₃C—C₆H₄—SO₂—N=CH—CO₂C₄H₉ setzt sich mit Butadien-Derivaten in einer Diels-Alder-Reaktion zu Piperidein-Derivaten um, die bei alkalischer Verseifung unter Abspaltung von *p*-Toluolsulfinsäure in Pyridin-Derivate übergehen.

Mit cyclischen Dienen werden 2-Aza-bicyclen erhalten.

Beim Kochen von Glyoxylsäure-butylester (I) mit *N*-Sulfinyl-*p*-toluolsulfonamid in Benzol in Gegenwart von etwas AlCl₃ wird *N*-[Butyloxycarbonylmethylen]-*p*-toluolsulfonamid (II) als viskoses, feuchtigkeitsempfindliches Öl gemäß dem allgemeinen Darstellungsverfahren für *N*-Sulfonylimine²⁾ erhalten.



Andere Versuche zur Darstellung dieser Verbindung mißlingen: *p*-Toluolsulfonamid lagert sich beim Kochen nicht an I zu *p*-Toluolsulfonylamino-hydroxy-essigsäure-butylester an, vielmehr entsteht Bis-[*p*-tosylamino]-essigsäure-butylester. Bei Reaktion der Komponenten im Verhältnis 1:2 in Essigester bei Raumtemperatur wurde nach mehrtägigem Stehenlassen zwar das gewünschte Produkt erhalten, doch ging dieses bei dem Versuch einer Wasserabspaltung mit Thionylchlorid oder einer Pyrolyse des entsprechenden Acetats ebenfalls in die Bis-[*p*-tosylamino]-Verbindung über.

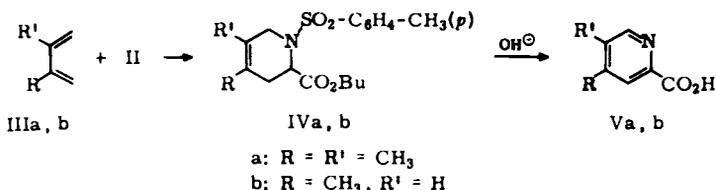
II hat ähnliche Eigenschaften wie die früher^{1,2)} beschriebenen Sulfonylimine *N*-Trichlor- bzw. *N*-Trifluor-äthyliden-*p*-toluolsulfonamid: Es zeigt im Infrarot die Absorption der C=N-Bindung bei 1625/cm und addiert rasch Wasser an die C=N-Bindung. Wichtig ist die Fähigkeit, als Dienophil bei Diels-Alder-Reaktionen zu reagieren. Bis jetzt wurden Diensynthesen mit Dimethylbutadien (III a), Isopren (III b), Cyclohexadien und Cyclopentadien durchgeführt. Dabei entstehen Piperideinderivate, so mit III a bei 10stündigem Kochen in Benzol der 1-[*p*-Toluolsulfonyl]-4.5-dimethyl-Δ⁴-piperidein-carbonsäure-(2)-butylester (IV a).

Da IV a, wie auch die im folgenden beschriebenen Diels-Alder-Addukte, nicht kristallisierte, wurde zur Charakterisierung das kristalline Dibromid dargestellt. Durch saure Verseifung des Addukts (konz. Salzsäure in Eisessig) erhält man ferner die IV a entsprechende, kristalline Carbonsäure.

¹⁾ Als I. Mitt. dieser Reihe soll die Veröffentlichung G. KRESZE und R. ALBRECHT, Chem. Ber. 97, 490 [1964], gelten.

²⁾ R. ALBRECHT, G. KRESZE und B. MLAKAR, Chem. Ber. 97, 483 [1964].

Bei *alkalischer* Verseifung von IVa mit alkoholischer Kalilauge erfolgte neben der Esterverseifung eine Abspaltung von *p*-Toluolsulfonsäure zu 4.5-Dimethyl-pyridin-carbonsäure-(2) (Va) (als Hydrochlorid-hydrat isoliert), die wahrscheinlich aus dem primär entstehenden Dihydropyridin-Derivat durch Disproportionierung gebildet wird. Die Konstitution von Va wurde durch Decarboxylierung zu 3.4-Dimethylpyridin sichergestellt.



Für das analoge Isoprenaddukt IVb sind 2 Isomere möglich (Methylgruppe in 4- oder in 5-Stellung des Δ^4 -Piperideinsystems), die bei unselektivem Reaktionsverlauf nebeneinander gebildet werden sollten. Das durch 10stündiges Kochen von II in überschüssigem IIIb und Chromatographie an Kieselgel mit 70% Ausbeute erhaltene Addukt ist nach Dünnschichtchromatographie an Kieselgel G in CHCl_3 und an Al_2O_3 in Benzol einheitlich. Die alkalische Verseifung ohne Isolierung der entstandenen Picolincarbonsäure (Vb) lieferte ausschließlich γ -Picolin, entsprechend der angegebenen Struktur IVb mit der Methylgruppe in 4-Stellung.

Die allgemeine Verwendbarkeit dieser Reaktionsfolge zur präparativen Darstellung von Pyridinderivaten wird zur Zeit untersucht.

Cyclopentadien und Cyclohexadien liefern mit II bicyclische Addukte, die als Dibromide charakterisiert wurden. Bei Cyclopentadien erfolgte die Reaktion unter starker Wärmeentwicklung. Bei diesen bicyclischen Addukten, bei denen die Ausbildung einer aromatischen Struktur bei der Alkalibehandlung nicht möglich ist, sollte die alkalische Verseifung zur Darstellung der Carbonsäure möglich sein. Bei der Verseifung des Cyclohexadienadduktes wurde jedoch nur viel *p*-Toluolsulfonamid erhalten, wahrscheinlich als Folgeprodukt einer Retrodienspaltung. Das Hydrierungsprodukt dagegen, bei dem die Rückspaltung nicht auftritt, läßt sich glatt verseifen.

Dem FONDS DER CHEMISCHEN INDUSTRIE, Düsseldorf, und der Firma SCHERING AG, Berlin, danken wir für die großzügige Unterstützung dieser Arbeit.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

N-[Butyloxy-carbonylmethylen]-*p*-toluolsulfonamid (II): 25 g I³⁾ und 42 g *N*-Sulfinyl-*p*-toluolsulfonamid wurden in 100 ccm absol. Benzol 4.5 Stdn. unter Rückfluß gekocht, wobei von Zeit zu Zeit etwas AlCl_3 , in Nitrobenzol gelöst, zuge tropft wurde. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels wurde das Produkt durch Molekulardestillation bei 10^{-3} Torr und einer Badtemperatur von 130–135° gereinigt. Ausb. 37.0 g (67%).

$\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_4\text{S}$ (283.4) Ber. C 55.10 H 6.05 N 4.95 S 11.32
Gef. C 55.28 H 6.08 N 4.98 S 11.02

³⁾ Nach Org. Syntheses 35, 18 [1955]. Der Ester muß für die Umsetzung mit den *N*-Sulfinylverbindungen durch fraktionierte Destillation besonders sorgfältig gereinigt werden.

Bis-[p-tosylamino]-essigsäure-butylester: 8.0 g *I* und 8.5 g *p-Toluolsulfonamid* wurden in 10 ccm absol. Xylol 1.5 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Beim Abkühlen kristallisierten 7.0 g (62%, bez. auf Sulfonamid) aus; aus $\text{CCl}_4/\text{CHCl}_3$ Schmp. 132—133.5°.

$\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}_2$ (454.6) Ber. C 52.75 H 5.77 N 6.17 S 14.12
Gef. C 51.96 H 5.61 N 6.02 S 13.58

p-Tosylamino-hydroxy-essigsäure-butylester: 1.7 g *p-Toluolsulfonamid* wurden in Essigester gelöst und 2.6 g *I* zugesetzt, nach mehrtägigem Stehenlassen wurde das Lösungsmittel abgesaugt und der Rückstand aus CCl_4 umkristallisiert. Schmp. 80—84°.

$\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{NO}_5\text{S}$ (301.4) Ber. C 51.78 H 6.38 N 4.65 S 10.64
Gef. C 51.62 H 6.18 N 4.72 S 10.64

1-[p-Toluolsulfonyl]-4.5-dimethyl- Δ^4 -piperidin-carbonsäure-(2)-butylester (IVa): 14.0 g *II* und 4.1 g *Dimethylbutadien* (IIIa) wurden in 25 ccm absol. Benzol 10 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels i. Vak. wurde das Produkt als solches weiter umgesetzt. Zur Analyse wurde an Kieselgel in absol. CHCl_3 chromatographiert.

$\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{NO}_4\text{S}$ (365.5) Ber. C 62.44 H 7.45 N 3.84 S 8.78
Gef. C 62.02 H 7.34 N 3.75 S 8.53

Dibromid von IVa: Durch Bromierung in CCl_4 unter Eiskühlung, aus Äthanol Schmp. 104—106°.

$\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{Br}_2\text{NO}_4\text{S}$ (525.3) Ber. C 43.44 H 5.18 Br 30.43 N 2.67 S 6.10
Gef. C 43.60 H 5.03 Br 30.55 N 2.68 S 6.18

Carbonsäure IVa (H statt Bu): Durch Verseifung mit konz. Salzsäure in Eisessig 3 Stdn. unter Rückfluß, aus Eisessig/ CCl_4 (9:1) Schmp. 170—176° (Zers.).

$\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_4\text{S}$ (309.4) Ber. C 58.25 H 6.19 N 4.53 S 10.34
Gef. C 57.72 H 6.07 N 4.72 S 10.43

4.5-Dimethyl-pyridin-carbonsäure-(2) (Va) (als Hydrochlorid-hydrat): 56.0 g *IVa* wurden mit einer Lösung von 18 g *KOH* in 225 ccm absol. Äthanol 3 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Anschließend wurde mit Wasser versetzt und destilliert, bis aller Alkohol übergegangen war, und die wäbr. Lösung zum Entfernen nicht verseiften Materials ausgeäthert. Die wäbr. Lösung wurde dann mit HCl angesäuert, ausgeäthert (im äther. Auszug: 29.1 g *p-Toluolsulfinsäure*), zur Trockne eingedampft und der Rückstand mit 300 ccm absol. Äthanol ausgekocht. Nach Filtrieren von KCl und Eindampfen kochte man den erhaltenen Rückstand 30 Min. mit 60 ccm konz. Salzsäure, dampfte ein und kristallisierte den Rückstand 2 mal aus Tetrahydrofuran/Eisessig (1:1), dem etwas konz. Salzsäure zugesetzt wurde, um. Schmp. 231° (Zers.), Ausb. 10.8 g (34%).

$\text{C}_8\text{H}_{10}\text{NO}_2\text{Cl} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (205.7) Ber. C 46.72 H 5.89 Cl 17.24 N 6.82
Gef. C 46.63 H 5.91 Cl 17.84 N 6.55

Durch Decarboxylierung des Na-Salzes der Säure bei trockener Destillation wurde *3.4-Dimethyl-pyridin*, identifiziert als Pikrat, erhalten.

1-[p-Toluolsulfonyl]-4-methyl- Δ^4 -piperidin-carbonsäure-(2)-butylester (IVb): 85.0 g *II* wurden mit 65 ccm *Isopren* (IIIb) 10 Stdn. unter Rückfluß gekocht, überschüss. IIIb wurde i. Vak. abdestilliert und das Rohprodukt an Kieselgel in CHCl_3 chromatographiert.

$\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{NO}_4\text{S}$ (351.5) Ber. C 61.59 H 7.18 N 3.99 S 9.12
Gef. C 60.13 H 7.03 N 3.91 S 9.15

γ-Picolin (als Pikrat): 35.1 g IVb wurden mit 12.4 g KOH in 150 ccm Äthanol 3 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Anschließend wurde mit Wasser versetzt und der Alkohol abdestilliert. Die wäbr. Lösung wurde ausgeäthert, mit HCl angesäuert und durch erneutes Ausäthern die *p-Toluolsulfinsäure* entfernt. Die wäbr. Lösung wurde dann eingedampft, das Produkt mit absol. Äthanol aus dem Salzgemisch herausgelöst, die alkohol. Lösung eingedampft, 30 Min. mit siedender konz. Salzsäure behandelt, die Salzsäure weitgehend abdestilliert und der Rückstand mit NaOH auf pH 5 gebracht. Es wurde zur Trockne eingedampft und trocken destilliert. Das Destillat wurde in Äthanol gelöst und mit einer Lösung von 22.9 g (0.10 Mol) *Pikrinsäure* versetzt. Das gefällte *Pikrat* (Ausb. 6.4 g; 20%) zeigte Schmp. 163°, der Misch-Schmp. mit reinem *γ-Picolin-pikrat* gab keine Depression. Das IR-Spektrum war identisch mit dem von *γ-Picolin-pikrat* und verschieden von dem von *β-Picolin-pikrat*.

2-[p-Toluolsulfonyl]-2-aza-bicyclo[2.2.1]hepten-(5)-carbonsäure-(3)-butylester: 28.8 g II in 50 ccm absol. Benzol und 5.8 g *Cyclopentadien* wurden zusammengegeben. Nach Abklingen der Wärmeentwicklung wurde noch 15 Min. unter Rückfluß gekocht. Das Lösungsmittel und überschüss. Dien wurden i. Vak. abdestilliert, das Produkt wurde roh weiterverarbeitet.

Dibromid: Aus Äthanol Schmp. 87–91°, Ausb. 17.5 g (41%).

$C_{18}H_{23}Br_2NO_4S$ (509.3) Ber. C 42.44 H 4.55 Br 31.40 N 2.76 S 6.30
Gef. C 42.40 H 4.56 Br 31.50 N 2.56 S 6.29

2-[p-Toluolsulfonyl]-2-aza-bicyclo[2.2.2]octen-(5)-carbonsäure-(3)-butylester: 28 g II und 10 g *Cyclohexadien* wurden in 50 ccm absol. Benzol 12.5 Stdn. unter Rückfluß gekocht, Lösungsmittel und überschüssiges Dien wurden i. Vak. abdestilliert und der Rückstand, ein hellgelbes Öl, wurde als solcher weiterverarbeitet.

Dibromid: Aus 80-proz. Äthanol Schmp. 93°.

$C_{19}H_{25}Br_2NO_4S$ (523.3) Ber. C 43.61 H 4.82 Br 30.54 N 2.68 S 6.14
Gef. C 44.20 H 4.79 Br 30.48 N 2.67 S 6.19

2-[p-Toluolsulfonyl]-2-aza-bicyclo[2.2.2]octan-carbonsäure-(3): 41 g vorstehenden *Addukts* wurden in Gegenwart von 23 g Raney-Nickel in 150 ccm Äthanol zuerst bei Raumtemperatur, dann bei 35° hydriert. Nach 5 Stdn. waren 98% der ber. Menge H_2 aufgenommen. Es wurde abfiltriert und der Alkohol i. Vak. abdestilliert. 9.0 g des erhaltenen Produktes wurden mit 4.0 g KOH und 50 ccm Äthanol 3 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Dann versetzte man mit Wasser und destillierte, bis der Alkohol vollständig übergegangen war. Die wäbr. Lösung wurde ausgeäthert, mit HCl angesäuert, die *Carbonsäure* in Äther aufgenommen und nach Abdampfen des Äthers 2mal aus 50-proz. Äthanol umkristallisiert. Schmp. 184–186.5°.

$C_{15}H_{19}NO_4S$ (309.4) Ber. C 58.23 H 6.19 N 4.53 S 10.37
Gef. C 58.49 H 6.17 N 4.41 S 10.29