

Klaus-Jürgen Ploner, Heinrich Wamhoff und Friedhelm Korte

Acyl-lacton-Umlagerung, XL¹⁾

Die Darstellung von α -Acetyl- δ -lactamen durch Ringschluß

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Universität Bonn

(Eingegangen am 8. Dezember 1966)

Die Synthese einiger 3-Acetyl-piperidone-(2) (7,9) durch Ringschluß von 5-Chlor-2-acetyl-valeriansäure-äthylester (3) mit Ammoniak und Aminen wird beschrieben. Dabei ist es notwendig, die Acetylgruppe durch Acetalisierung zu schützen oder 5-Chlor-2-alkyl-2-acetyl-valeriansäureester zu verwenden, um die Bildung substituierter 5.6-Dihydro-4H-pyrane durch Reaktion des Halogens mit der enolisierten β -Ketogruppe zu verhindern.

1-Methyl-3-acetyl-piperidon-(2) war bisher durch Esterkondensation zwischen 1-Methyl-piperidon-(2) und Essigsäure-äthylester nur in geringen Ausbeuten (um 5%)²⁾ zugänglich. Besser, jedoch unter sehr drastischen Bedingungen, gelingt die Kondensation von γ -Lactamen mit Essigsäure-äthylester ohne Lösungsmittel durch Zutropfen von geschmolzenem Kalium als Kondensationsmittel³⁾. Durch die geringere Elektronegativität des Stickstoffs — verglichen mit dem Sauerstoff der viel reaktionsfreudigeren Lactone — ist für dieses Verhalten der schwache Einfluß der Amid-Carbonylgruppe⁴⁾ auf die α -ständigen Protonen verantwortlich. Eine deutliche Aktivitätssteigerung dieser Protonen gelingt jedoch durch Substitution des Stickstoffs mit elektronensaugenden Gruppen, wie z. B. Acetyl-, Benzoyl- und 3.4-Dichlorphenyl-Gruppen⁵⁻⁸⁾. Am Stickstoff unsubstituierte 3-Acyl- und 3-Arylidene-lactame sind bisher aus diesen Gründen und wegen der Reaktivität der freien NH-Gruppe noch nicht erhalten worden. Verschieden substituierte 3-Acetyl-piperidone-(2) entstehen durch Hydrierung der entsprechenden 3-Acetyl-pyridone-(2)⁹⁾.

Frühere Arbeiten^{10,11)} haben gezeigt, daß sich aus 5-Chlor-2-cyan-valeriansäure-amiden (1) in Gegenwart von Natriumäthylat unter Eliminierung von HCl beliebig substituierte 3-Cyanlactame (2) bilden.

1) XXXIX. Mittell.: F. Korte und G. Weisgerber, Chem. Ber. 100, 1317 (1967).

2) F. Korte, K. H. Büchel, H. Müder, G. Römer und H. H. Schulze, Chem. Ber. 95, 2424 (1962).

3) F. Korte und W. Klein, unveröffentlicht.

4) W. M. Meyer und W. Vaughan, J. org. Chemistry 22, 1554 (1957).

5) F. Korte und H. J. Schulze-Steinen, Chem. Ber. 95, 2444 (1962).

6) K. H. Büchel und F. Korte, Chem. Ber. 95, 2460 (1962).

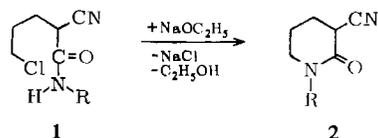
7) H. Zimmer, D. C. Armbruster und L. J. Trauth, J. heterocycl. Chem. 2, 172 (1965).

8) M. C. Seidel und R. S. Cook, J. heterocycl. Chem. 3, 311 (1966).

9) Geigy AG (Erf. H. H. Kuehnis, R. Deuss und C. H. Eugster), Amer. Pat. 3 073 838 (1963), C. A. 58, 12519 (1963).

10) A. W. D. Avison und A. L. Morrison, J. chem. Soc. [London] 1950, 1474.

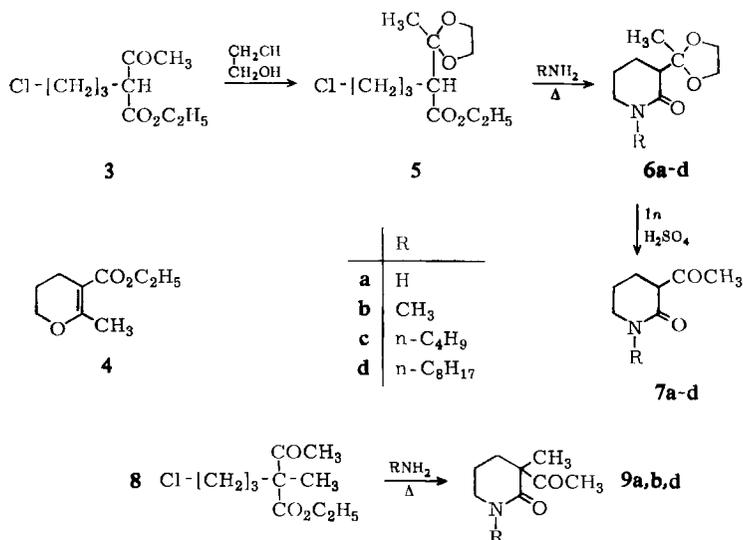
11) F. Korte und H. Wamhoff, Chem. Ber. 97, 1970 (1964).



Im Gegensatz zu diesem Reaktionsschema gelingt es jedoch nicht, 3-Acyl-lactame direkt aus den 5-Chlor-2-acyl-valeriansäure-amiden zu synthetisieren.

Wie schon lange bekannt ist¹²⁻¹⁴), bildet sich bei der Kondensation von 1-Chlor-3-brom-propan mit Acetessigester 2-Methyl-3-äthoxycarbonyl-5,6-dihydro-4*H*-pyran (**4**) als Hauptprodukt. Dabei reagiert die Enolform der Acylgruppe mit dem 5-ständigen Halogenatom. Durch Verwendung günstigerer Reaktionsbedingungen kann man die Ausbeute an 5-Chlor-2-acetyl-valeriansäure-äthylester (**3**) zwar auf 25% steigern, jedoch findet in Gegenwart von Basen schon in der Kälte spontan Ringschluß zum Pyran **4** statt.

Unterbindet man jedoch die Enolisierungstendenz des substituierten Acetessigesters **3** durch Acetalisierung der Acylgruppe oder durch Substitution des α -ständigen Wasserstoffatoms, so gelangt man durch Erwärmen der so erhaltenen Ester **5** und **8** mit Ammoniak und Aminen in guten Ausbeuten direkt zu den Lactamen **6a-d** und **9a, b, d**. Die Acetale **6a-d** werden durch Verrühren in 1 *n* H₂SO₄ bei Raumtemperatur in nahezu quantitativer Ausbeute zu den 3-Acetyl-lactamen **7a-d** gespalten.



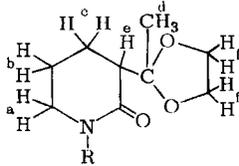
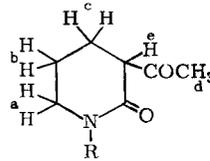
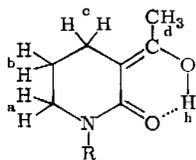
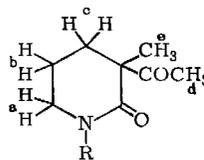
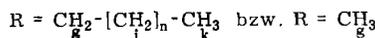
¹²) W. H. Perkin, J. chem. Soc. [London] **1887**, 702; F. S. Kipping und W. H. Perkin, ebenda **1889**, 330.

¹³) V. P. Golmow, J. allg. Chem. (russ.) **20**, 1881 (1950), C. A. **45**, 2410 (1951); V. P. Golmow und V. N. Balakkousewa, Wiss. Ber. Pyatigorsk Farm. Inst. **2**, 322 (1957), C. A. **54**, 19475 (1960).

¹⁴) I. S. Trubnikow und Y. A. Pentin, J. allg. Chem. (russ.) **32**, 3590 (1962), C. A. **58**, 12389 (1963).

Die NMR-Spektren der erhaltenen 3-Acetyl-piperidone-(2) befinden sich in guter Übereinstimmung mit ihren Strukturen und einigen in der Literatur angegebenen Werten^{7,15,16}. Die Tabelle bringt eine Zusammenstellung der gefundenen Signale:

NMR-Signale (τ) der Lactame **6a, b**, **7a-d** und **9a, b, d** (mit Tetramethylsilan als innerem Standard $\tau = 10$)

**6a, b****7a-d(I)****7a-d(II)****9a, b, d**

Verb.	Solvens	H _a	H _b	H _c	H _d	H _e	H _f	H _g	H _h	H _i	H _k
6a	CDCl ₃	6.7	8.18	*)	8.50	7.4	6.02	3.15	—	—	—
6b	CDCl ₃	6.7	8.1	*)	8.47	7.35	6.02	7.05	—	—	—
7a (I)	CDCl ₃	6.7	8.1	*)	7.65	6.7	—	2.7	—	—	—
(II)	CDCl ₃	6.7	8.1	7.6	8.07	—	—	3.3	-4.6	—	—
7a (I)	DMSO	6.8	8.2	*)	7.78	6.58	—	2.4	—	—	—
(II)	DMSO	6.8	8.2	7.7	8.15	—	—	2.4	—	—	—
7b (I)	CDCl ₃	6.7	8.1	*)	7.68	6.55	—	7.05	—	—	—
(II)	CDCl ₃	6.7	8.1	7.65	8.09	—	—	7.05	-4.8	—	—
7c (I)	CDCl ₃	6.6	8.1	*)	7.67	6.5	—	**)	—	8.6	9.07
(II)	CDCl ₃	6.6	8.1	7.6	8.08	—	—	**)	-5.06	8.6	9.07
7d (I)	CDCl ₃	6.6	8.1	*)	7.64	6.5	—	**)	—	8.7	9.11
(II)	CDCl ₃	6.6	8.1	7.65	8.07	—	—	**)	-5.04	8.7	9.11
9a	CDCl ₃	6.6	8.2	*)	7.75	8.59	—	2.7	—	—	—
9b	CDCl ₃	6.6	8.2	*)	7.78	8.60	—	7.01	—	—	—
9d	CDCl ₃	6.6	8.2	*)	7.78	8.63	—	**)	—	8.7	9.12

Zeichen: (I) = Ketoform, (II) = Enolform, *) = Überlagerung durch H_b, **) = Überlagerung durch H_a, DMSO = Hexadeutero-dimethylsulfoxid.

Wie bereits aus früheren Messungen an Enolen¹⁷⁾ bekannt und wie kürzlich an 3-Acetyl-3,4-dihydro-cumarinen mit Hilfe der NMR-Spektroskopie gezeigt werden konnte¹⁸⁾, liegen auch die in 3-Stellung unsubstituierten 3-Acetyl- δ -lactame bei Auf-

¹⁵⁾ H. Weitkamp und F. Korte, Chem. Ber. **95**, 2896 (1962).

¹⁶⁾ R. M. Moriarty und J. M. Kliegman, Tetrahedron Letters [London] **1966**, 891.

¹⁷⁾ F. Korte und F. Wüsten, Tetrahedron [London] **19**, 1423 (1963).

¹⁸⁾ H. Wamhoff, G. Schorn und F. Korte, Chem. Ber. **100**, 1296 (1967).

nahme in CDCl_3 zum Teil als enolisierte Chelate vor. Aus diesem Grunde findet man bei **7a** ein breites Schmelzintervall, das nach mehrfachem Umkristallisieren aus CCl_4 auf 4° verringert werden kann. Eine genaue Bestimmung der einzelnen Keto-Enol-Gleichgewichte aus den Intensitäten der Methylgruppen von Enol- und Ketoform wird jedoch durch Überlagerung dieser Signale mit den Signalen mehrerer anderer Gruppen erschwert. Bei allen übrigen Signalen konnten nur ungefähre chemische Verschiebungen abgelesen werden, da durch Überlappung verschiedener Signalgruppen deren Feinstruktur nicht mehr erkennbar ist. So wurden auch keine Angaben über die Kopplungskonstanten gemacht, da es sich bei solchen Werten nur um grobe Schätzwerte handeln würde.

Herrn *H. Lander*, Organisch-Chemisches Institut, Bonn, danken wir für die NMR-Messungen und für wertvolle Diskussionsbeiträge zu den Spektren.

Beschreibung der Versuche

Die *IR-Spektren* wurden mit den Perkin-Elmer-Spektrophotometern 237 und 221 (mit Gitter-Prismen-Austauscheinheit) aufgenommen. Für die Aufnahme der *NMR-Spektren* diente ein Varian-A 60-Spektrometer (innerer Standard Tetramethylsilan). Alle flüssigen Produkte wurden gaschromatographisch (Dr. Virus KG, Mod. 300 B, analyt. 2-m-Säule mit LAC-2-R 446 + 2% Phosphorsäure auf Chromosorb) auf ihre Reinheit geprüft. Die Schmelzpunkte sind nicht korrigiert. Die Analysen wurden vom Mikroanalyt. Labor A. Bernhardt, Mülheim-Ruhr, ausgeführt.

5-Chlor-2-acetyl-valeriansäure-äthylester (3): Die in l. c.¹³⁾ beschriebene Vorschrift wurde wie folgt abgeändert: Zu einer Lösung von 23 g (1 g-Atom) *Natrium* in 0.5 l *Äthanol* fügt man 195 g (1.5 Mol) *Acetessigsäure-äthylester*, erwärmt kurz zum Sieden und kühlt anschließend auf 0° ab. Nun werden 236 g (1.5 Mol) *1-Chlor-3-brom-propan* hinzugegeben und das Reaktionsgemisch auf 40° erwärmt. Durch die einsetzende exotherme Reaktion beginnt das Lösungsmittel schließlich zu sieden. Bis zur neutralen Reaktion wird nun unter Rückfluß erwärmt und dann vom ausgeschiedenen NaBr abfiltriert. Das nach Entfernen des Lösungsmittels erhaltene Öl wird in Chloroform aufgenommen. Nach Waschen mit Wasser, Trocknen über Natriumsulfat und Abdampfen des Lösungsmittels fraktioniert man im Vakuum. Neben **4** werden beim Sdp_{10} 130° 52 g (25%) **3** erhalten. IR (Film): Ester 1735, Acetyl 1710/cm.

$\text{C}_9\text{H}_{15}\text{ClO}_3$ (206.7) Ber. C 52.30 H 7.32 Cl 17.16 Gef. C 52.12 H 7.16 Cl 17.04

2-Methyl-3-äthoxycarbonyl-5,6-dihydro-4H-pyran (4): Man schüttelt 3 8 Stdn. mit einer wäßr. Lösung von *Ammoniak*, *Methylamin* oder *Äthylamin* (Molverhältnis 1 : 3). Anschließend wird die wäßr. Phase abgetrennt und mit Äther ausgeschüttelt. Nach Trocknen über Na_2SO_4 wird destilliert. Ausb. quantitativ. Sdp_{10} $95-97^\circ$. **4** ist mit einer authent. Vergleichsprobe identisch¹²⁻¹⁴⁾ (GC, Sdp_{10} , IR, NMR).

5-Chlor-2-[1.1-äthylendioxy-äthyl]-valeriansäure-äthylester (5): 52.0 g (250 mMol) **3** werden mit 17.0 g (275 mMol) *Äthylenglykol* und einigen Kristallen *p-Toluolsulfonsäure* in 150 ccm Benzol so lange am Wasserabscheider erhitzt, bis sich kein Wasser mehr abscheidet. Die benzolische Lösung wird anschließend mit NaHCO_3 -Lösung geschüttelt. Nach Trocknen über Na_2SO_4 und Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. fraktioniert man das zurückbleibende Öl. Sdp_{10} $148-152^\circ$, Ausb. 51.2 g (82%). IR (Film): Ester 1730/cm.

$\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{ClO}_4$ (250.7) Ber. C 52.70 H 7.64 Cl 14.14 Gef. C 52.82 H 7.76 Cl 14.03

5-Chlor-2-methyl-2-acetyl-valeriansäure-äthylester (8) bildet sich analog 3 aus 216 g (1.5 Mol) *α*-Methyl-acetessigsäure-äthylester, 23 g (1 g-Atom) Natrium und 236 g (1.5 Mol) 1-Chlor-3-brom-propan. Ausb. 86 g (38%), Sdp.₁₀ 133–135°. IR (Film): Ester 1740, Acetyl 1713/cm.

C₁₀H₁₇ClO₃ (220.7) Ber. C 54.42 H 7.76 Cl 16.07 Gef. C 54.62 H 7.64 Cl 16.03

Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der 3-Acetyl- und 3-Acetyl-3-methyl-piperidon-(2) 7a–d und 9a,b,d: 12.5 g (50 mMol) 5 oder 11.0 g (50 mMol) 8 werden mit der dreifachen Menge des Amins in einer 50-proz. wäbr. oder absol. äthanol. Lösung 3–4 Stdn. bei Raumtemp. belassen und dann für 10 Stdn. auf 120° erhitzt. (Bei den niederen Aminen in einem Laborautoklaven der Fa. Roth, Karlsruhe.) Nach dem Abkühlen rührt man die Lösung 3 Stdn. in überschüssiger 1*n* H₂SO₄. Nach mehrmaligem Ausschütteln mit Chloroform, Trocknen der Auszüge über Na₂SO₄ und Entfernen des Lösungsmittels erhält man die Lactame als Öle, die sich durch Einwirkung von Luftsauerstoff nach kurzer Zeit verfärben. 7a–d geben mit FeCl₃-Lösung eine blaue Enolreaktion.

Die Acetale 6a und 6b können isoliert werden, wenn die Reaktionslösung vor der Säurebehandlung mit Chloroform ausgeschüttelt wird. Die Spaltung dieser isolierten Ketale zu den entsprechenden 3-Acetyl-lactamen verläuft quantitativ.

3-[1.1-Äthylendioxy-äthyl]-piperidon-(2) (6a): Ausb. 6.0 g (65%). Aus CCl₄ farblose Kristalle vom Schmp. 69°. IR (CHCl₃): NH 3410, Lactam 1660/cm.

C₉H₁₅NO₃ (185.2) Ber. C 58.63 H 8.16 N 7.56 Gef. C 58.50 H 8.12 N 7.43

1-Methyl-3-[1.1-äthylendioxy-äthyl]-piperidon-(2) (6b): Ausb. 6.3 g (63%) farbloses Öl vom Sdp._{0.01} 98°. IR (CHCl₃): Lactam 1640/cm.

C₁₀H₁₇NO₃ (199.2) Ber. C 60.28 H 8.60 N 7.03 Gef. C 60.23 H 8.37 N 7.13

3-Acetyl-piperidon-(2) (7a): Ausb. 4.6 g (65%). Aus CCl₄ Schmp. 96–100°. IR (CHCl₃): NH 3425, Acetyl 1713, Lactam 1653/cm.

C₇H₁₁NO₂ (141.2) Ber. C 59.55 H 7.85 N 9.92 Gef. C 59.62 H 7.85 N 10.00

1-Methyl-3-acetyl-piperidon-(2) (7b): Ausb. 4.8 g (63%). Sdp._{0.01} 52°. IR (CHCl₃): Acetyl 1710, Lactam 1630, C=C 1590/cm. 7b ist mit einer authent. Vergleichsprobe²⁾ identisch (GC, Sdp., IR, NMR).

C₈H₁₃NO₂ (155.2) Ber. C 61.91 H 8.44 N 9.03 Gef. C 61.88 H 8.29 N 8.96

1-Butyl-3-acetyl-piperidon-(2) (7c): Ausb. 5.3 g (54%) Öl vom Sdp._{0.01} 78°. IR (CHCl₃): Acetyl 1705, Lactam 1625, C=C 1583/cm.

C₁₁H₁₉NO₂ (197.3) Ber. C 66.97 H 9.71 N 7.10 Gef. C 66.93 H 9.85 N 7.21

1-Octyl-3-acetyl-piperidon-(2) (7d): Ausb. 4.0 g (31%) Öl vom Sdp._{0.01} 104°. IR (CHCl₃): Acetyl 1705, Lactam 1625, C=C 1583/cm.

C₁₅H₂₇NO₂ (253.4) Ber. C 71.10 H 10.74 N 5.53 Gef. C 70.44 H 10.80 N 5.33

3-Methyl-3-acetyl-piperidon-(2) (9a): Aus 8 mit wäbr. Ammoniak 5.2 g (67%). Aus CCl₄ farblose Nadeln vom Schmp. 72°. IR (CHCl₃): NH 3397, Acetyl 1705, Lactam 1655/cm.

C₈H₁₃NO₂ (155.2) Ber. C 61.91 H 8.44 N 9.03 Gef. C 61.99 H 8.50 N 8.94

1.3-Dimethyl-3-acetyl-piperidon-(2) (9b): Wie 9a mit wäbr. Methylamin-Lösung. Ausb. 5.3 g (62%). Sdp._{0.01} 60–63°. IR (CHCl₃): Acetyl 1705, Lactam 1625/cm.

C₉H₁₅NO₂ (169.2) Ber. C 63.88 H 8.94 N 8.28 Gef. C 63.88 H 8.95 N 8.13

3-Methyl-1-octyl-3-acetyl-piperidon-(2) (9d): Ausb. 7.2 g (52%) Öl vom Sdp._{0.01} 112°. IR (CHCl₃): Acetyl 1705, Lactam 1625/cm.

C₁₆H₂₉NO₂ (267.4) Ber. C 71.86 H 10.93 N 5.24 Gef. C 72.05 H 10.90 N 5.40

[523/66]