

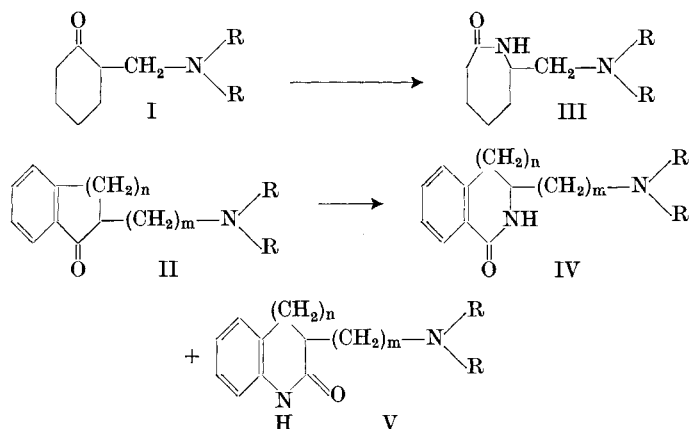
71. Sterische und elektrostatische Effekte in der *Schmidt*-Reaktion

von H. J. Schmid, A. Hunger und K. Hoffmann.

(26. I. 56.)

Im Laufe von Untersuchungen über neue Synthesemöglichkeiten basisch substituierter heterocyclischer Verbindungen interessierte uns die Frage, ob sich die *Schmidt*'sche Reaktion, d.h. die zu Amidin führende Reaktion von Stickstoffwasserstoffsäure mit Ketonen, auch auf basisch substituierte cyclische Ketone anwenden lässt. Auf diese Weise könnten cyclische Lactame mit möglicherweise interessanten pharmakologischen Eigenschaften erhalten werden.

Als leicht zugängliche Ausgangsmaterialien standen für eine solche Untersuchung einmal *Mannich*-Basen vom Typus I und II ($n = 1$ und 2 , $m = 1$) zur Verfügung. Da diese β -Amino-ketone in Form ihrer Salze beständig sind, war unter den sauren Bedingungen der *Schmidt*-Reaktion keine Zersetzung zu befürchten.



Weiterhin wurden auch γ -Amino-ketone vom Typus II ($n = 1$ und 2 , $m = 2$) in die Untersuchung einbezogen.

Die *Schmidt*'sche Reaktion¹⁾ ist bereits auf eine Vielzahl von Ketonen angewandt worden, wobei prinzipiell immer die Möglichkeit der Ausbildung zweier isomerer Amide besteht. Insbesondere aus den Arbeiten von *P. A. S. Smith* und Mitarb.²⁾ ist bekannt, dass der Verlauf der Reaktion weitgehend durch sterische Einflüsse bedingt wird – und zwar in dem Sinne, dass der grössere Substituent bevorzugt wandert – während die elektromeren Effekte von untergeordneter Bedeutung sind. Auch an cyclischen Ketonen konnte die Kontrolle der Reaktion durch sterische Einflüsse nachgewiesen werden, wobei sich wiederum eine bevorzugte Wanderung desjenigen α -Kohlenstoffatoms zeigte, das durch

¹⁾ *H. Wolff*, *Org. React.* **3**, 307 (1946).

²⁾ *P. A. S. Smith & J. P. Horwitz*, *J. Amer. chem. Soc.* **72**, 3718 (1950).

seine Substituenten mehr Raum beansprucht³⁾⁴⁾⁵⁾. Es gibt jedoch Fälle, die zeigen, dass reine Raumerfüllungseffekte zur Erklärung des Verlaufes der *Schmidt*-Reaktion nicht genügen⁶⁾.

Auch Ketone mit basischen Gruppen der Molekel sind schon der *Schmidt*-Reaktion unterworfen worden⁷⁾⁸⁾⁹⁾, wobei auch hier das Prinzip der sterischen Kontrolle in erster Linie Geltung zu haben scheint.

Auf Grund dieser Erfahrungen konnten wir annehmen, dass sterische Effekte auch im Falle unserer basisch substituierten cyclischen Ketone wirksam sein würden. Im Falle von I war überwiegend oder sogar ausschliesslich III, aus II hingegen ein Gemisch der isomeren Lactame IV und V zu erwarten.

Als Reaktionsmedium für die *Schmidt*-Reaktion mit unseren aliphatischen, basischen Ketonen I wählten wir auf Grund der Arbeit von *P. A. S. Smith*¹⁰⁾ konz. Salzsäure, für die gemischten aromatisch-aliphatischen Ketone II 80–90-proz. Schwefelsäure¹¹⁾.

Die Reaktion von 2-Piperidinomethyl-cyclohexanon (XXI) mit Stickstoffwasserstoffsäure in konz. Salzsäure ergab, wie erwartet, ein einheitliches Produkt, dem die Struktur XXIV zugesprochen wurde. Zum Beweis der Konstitution wurde das erhaltene Amid mit Lithiumaluminiumhydrid zum Diamin reduziert, dem auf Grund unserer Erwartung die Formel VI im Gegensatz zu VII zukommen musste. Die Titration des erhaltenen Diamins ergab ein $\Delta pK_{1/2}$ von 4,0. Die $\Delta pK_{1/2}$ -Werte geben Hinweise über den Abstand der zwei Stickstoffatome in Diaminen¹²⁾. Äthylendiamin hat ein $\Delta pK_{1/2}$ von 3,0, Propylendiamin ein solches von 2,0, d. h. erwartungsgemäss nimmt das $\Delta pK_{1/2}$ ab, je weiter die beiden Stickstoffatome voneinander entfernt sind, je geringer also die elektrostatische Wechselwirkung der beiden positiven Zentren wird. Der hohe $\Delta pK_{1/2}$ -Wert von 4,0 machte es deshalb im vorliegenden Falle sehr unwahrscheinlich, dass die beiden Stickstoffatome um mehr als zwei Kohlenstoffatome voneinander getrennt waren. Der eindeutige Beweis, dass ein $\Delta pK_{1/2}$ von 4 tatsächlich für ein 1,2-Diamin charakteristisch ist, wurde bei den Indanon- bzw. Tetralon-Derivaten erhalten, bei welchen der Strukturbeweis unabhängig auf spektraler Basis geführt werden konnte (siehe unten).

³⁾ *L. H. Briggs & G. C. DeAth*, *J. chem. Soc.* **1937**, 456.

⁴⁾ *D. W. Adamson*, *J. chem. Soc.* **1939**, 1564.

⁵⁾ *J. von Braun & A. Heymons*, *Ber. deutsch. chem. Ges.* **63**, 502 (1930).

⁶⁾ *P. A. S. Smith*, *J. Amer. chem. Soc.* **76**, 431 (1954); **72**, 2503 (1950). — *G. M. Badger, R. T. Howard & A. Simmons*, *J. chem. Soc.* **1952**, 2849. — *H. Shechter & J. C. Kirk*, *J. Amer. chem. Soc.* **73**, 3087 (1951).

⁷⁾ *S. C. Dickermann & H. G. Lindwall*, *J. org. Chemistry* **14**, 530 (1949).

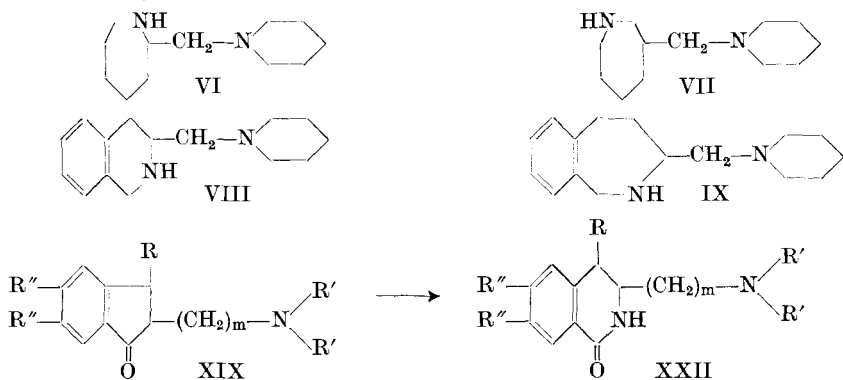
⁸⁾ *S. C. Dickermann & E. J. Moriconi*, *J. org. Chemistry* **20**, 206 (1955).

⁹⁾ *V. A. Petrow*, *J. chem. Soc.* **1946**, 200, 888.

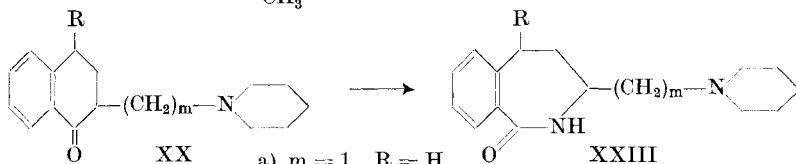
¹⁰⁾ *J. Amer. chem. Soc.* **70**, 320 (1948).

¹¹⁾ *Smith*¹⁰⁾ empfiehlt für solche Fälle Trichloressigsäure. Bei derartigen Versuchen konnte jedoch nur unverändertes Ausgangsmaterial isoliert werden. Wir erklären das Versagen von Trichloressigsäure dadurch, dass im elektrostatischen Feld des in saurem Milieu als Ammoniumion vorliegenden Stickstoffatoms der Seitenkette die Anlagerung eines zweiten Protons an die Carbonylgruppe erschwert ist, dass also deren Basizität vermindert ist.

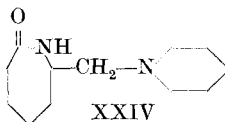
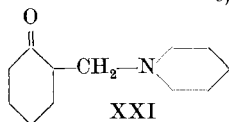
Die Vergrößerung des $\Delta pK_{1/2}$ auf 4,0 gegenüber 3,0 bei Äthylendiamin sehen wir durch drei mögliche Faktoren hervorgerufen. Erstens ist bekannt, dass bei di-tert. Aminen der Unterschied zwischen den beiden pK-Werten grösser wird. So hat Tetramethyl-äthylendiamin ein $\Delta pK_{1/2}$ von 3,4¹²⁾. Ferner lässt eine Verzweigung der Alkylenkette zwischen



	m	R	R''	$\text{—N} \begin{matrix} \text{R}' \\ \text{R}' \end{matrix}$
a	1	H	H	<chem>C1CCN(C1)</chem>
b	1	H	H	<chem>C1CCN(C1)CC</chem>
c	1	C ₆ H ₅	H	<chem>C1CCN(C1)</chem>
d	2	H	H	<chem>C1CCN(C1)</chem>
e	2	H	OCH ₃	<chem>C1CCN(C1)</chem>
f	$\text{—(CH}_2\text{)}_m\text{—CH}_2\text{—CH(CH}_3\text{)—}$	H	OCH ₃	<chem>C1CCN(C1)C</chem>



- a) m = 1 R = H
 b) m = 1 R = C₆H₅
 c) m = 2 R = H



¹²⁾ R. Rometsch, A. Marxer & K. Miescher, *Helv.* **34**, 1611 (1951). Die $\Delta pK_{1/2}$ -Bestimmungen wurden von Herrn Dr. R. Rometsch ausgeführt, dem wir bestens dafür danken.

den beiden Stickstoffatomen ein Ansteigen des $\Delta pK_{1/2}$ erwarten, einerseits durch die Änderung des Dielektrikums von 80 in die Gegend von zwei und andererseits durch Raumerfüllungseffekte, die die beiden Stickstoffatome näher zusammenrücken können.

Aus den Indanon- bzw. Tetralon-Derivaten XIX und XX entstanden jedoch, entgegen der oben ausgesprochenen Erwartung, nicht Gemische, sondern es wurden einheitliche Verbindungen erhalten, und zwar zeigte sich, dass es sich dabei um die Isocarbostyrile XXII und XXIII handelte. In keinem Fall konnten die isomeren Lactame erhalten werden. Die Formulierung als Isocarbostyrile geschah auf Grund des UV.-Spektrums der durch Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid erhaltenen Diamine VIII und IX. Diese zeigten eine Schulter bei 260 $m\mu$, wo Benzylamin ein Maximum hat. Anilin hat bei 262 $m\mu$ ein Minimum, flankiert von zwei Maxima bei 235 und 288 $m\mu$ (Fig. 1). Die Titration dieser Diamine ergab ein $\Delta pK_{1/2}$ von 4,2. Diese Tatsache machte den oben geführten Strukturbeweis für das Reaktionsprodukt aus 2-Piperidino-methyl-cyclohexanon nun ebenfalls schlüssig.

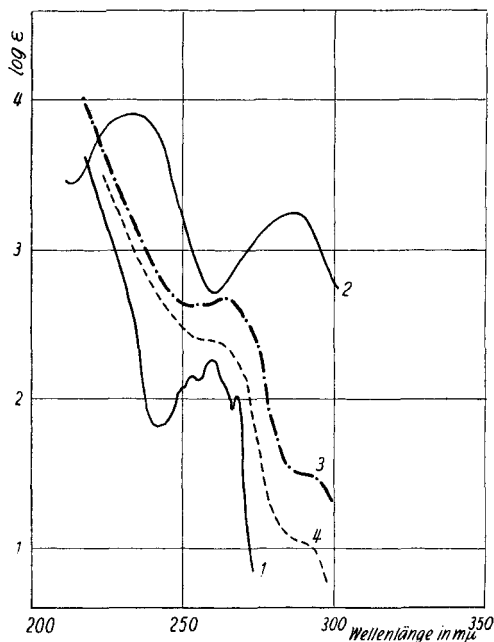


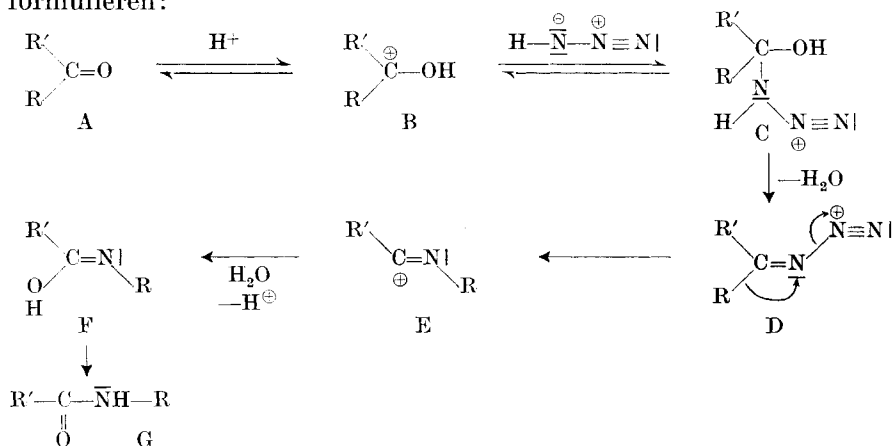
Fig. 1.

Kurve 1 = Benzylamin
Kurve 2 = Anilin

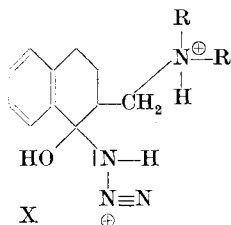
Kurve 3 = VIII
Kurve 4 = IX

Die Tatsache, dass wider Erwarten ausschliesslich Alkyl- und keine Phenylwanderung eintrat, konnte durch sterische Faktoren allein nicht erklärt werden und musste deshalb eine andere Ursache haben. Wir glauben die Erklärung bei einer genaueren Betrachtung des Ablaufs der Reaktion zu finden. Der Mechanismus der *Schmidt*-Reaktion

ist nach *P. A. S. Smith*¹⁰⁾ und *M. S. Newman*¹³⁾ etwa wie folgt zu formulieren:



Die Entscheidung, welches der beiden isomeren Amide überwiegend entsteht, wird offenbar im Schritt von C zu D gefällt, indem dort entweder die syn- oder die anti-Form entsteht. Diese Betrachtungsweise erklärt die oben erwähnte Wichtigkeit sterischer Effekte, indem die Gruppe R bzw. R', die mehr Raum beansprucht, $-\text{N}^{\oplus} \equiv \text{N}$ von sich wegdrängt und so in C die anti-Form, bezogen auf diese Gruppe, entstehen lässt. Nun überlagert sich im vorliegenden Falle diesem sterischen Effekt aber ein elektrostatischer, hervorgerufen durch die basische Aminogruppe der Seitenkette, die ja im Reaktionsmedium in ihrer protonierten Form vorliegt, z. B.



Der Ammoniumstickstoff in X übt eine Abstossung auf die $-\text{N}^{\oplus} \equiv \text{N}$ -Gruppe aus und bewirkt so die Ausbildung von XI im Gegensatz zu XII¹⁴⁾:

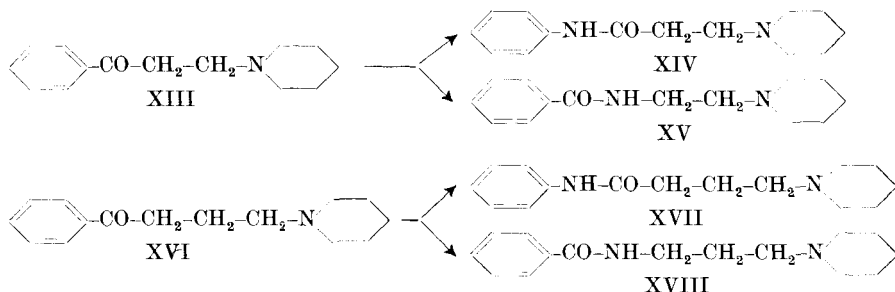


¹³⁾ *M. S. Newman & H. Gildenhorn*, *J. Amer. chem. Soc.* **70**, 317 (1948).

¹⁴⁾ Diese Betrachtungsweise gilt auch dann, wenn einzelne oder alle Schritte von A–D reversibel sind, also das Isomerenverhältnis eher thermodynamisch als kinetisch kontrolliert ist.

Da der Substituent in *trans*-Stellung zur Abgangsgruppe wandert, ist das Resultat dieses elektrostatischen Effektes im vorliegenden Fall nahezu ausschliessliche Alkylwanderung.

Diese Hypothese wurde an einem einfachen Beispiel geprüft, wobei die folgenden Überlegungen wegweisend waren: Je weiter die Aminogruppe vom Reaktionszentrum entfernt wird, desto weniger sollte sich der genannte elektrostatische Effekt auswirken und desto mehr müssten die ursprünglichen sterischen Effekte wieder an Wichtigkeit gewinnen. Wir verglichen deshalb die beiden folgenden Systeme:



Die Verbindungen XIII und XVI wurden unter gleichen Bedingungen mit Stickstoffwasserstoffsäure zur Reaktion gebracht und die im Hochvakuum destillierten Produkte der IR.-Analyse unterworfen. Als Referenz dienten die auf unabhängigen Wegen hergestellten Verbindungen XIV, XV, XVII und XVIII¹⁵⁾. Die Resultate der IR.-Analyse¹⁶⁾ sind in Tab. 1 zusammengestellt.

Tabelle 1.

Substrat	Produkt	
	Phenylwanderung	Alkylwanderung
XIII	48% (XIV)	52% (XV)
XVI	69% (XVII)	31% (XVIII)

Der Einfluss des Abstandes der Aminogruppe vom Reaktionszentrum auf das Isomeren-Verhältnis äussert sich also im erwarteten Sinne. Es wäre interessant, den Einfluss von Verzweigungen am α -Kohlenstoffatom zu untersuchen; zur Zeit sind jedoch keine weiteren Arbeiten in dieser Richtung geplant.

¹⁵⁾ Durch die Destillation wurden die flüchtigeren Ausgangsstoffe entfernt, was die Spektrenauswertung erleichterte. Da die Sdp. der isomeren Amide sehr nahe beieinander lagen, war keine Fraktionierung zu befürchten. In einem Falle wurde auch das rohe Reaktionsprodukt der Analyse unterworfen — die gefundenen Werte entsprachen sich innerhalb der Fehlergrenze von $\pm 2\%$.

¹⁶⁾ Die IR.-Analysen wurden von Herrn Dr. H. Labhart ausgeführt, dem wir an dieser Stelle bestens danken.

Die als Ausgangsstoffe benötigten basisch substituierten cyclischen Ketone XIX a, b, c, XX a, b und XXI wurden durch die *Mannich*-Reaktion hergestellt. In den Fällen, wo $m = 2$, wurden zur Herstellung der Fünfring-Ketone XIX d, e, f die entsprechenden Benzylmalonester mit tert. Aminoalkylhalogeniden kondensiert, der Ester verseift und decarboxyliert und die entstehende Aminocarbonsäure mit Polyphosphorsäure¹⁷⁾ cyclisiert. Zur Herstellung des entsprechenden 6-Ring-Ketons XX c wurde in analoger Weise von β -Phenyl-äthylmalonester ausgegangen. Eine Variation dieses Weges bestand darin, dass der entsprechend substituierte Malonsäure-di-tetrahydro-pyranylester verwendet wurde. Dadurch konnte die Verseifung, Decarboxylierung und Cyclisierung in einem einzigen Schritt durchgeführt werden.

Die als Ausgangsstoffe für die Umsetzung mit Stickstoffwasserstoffsäure verwendeten *Mannich*-Basen von 3-Phenyl-indanon-(1) (XIX c)¹⁸⁾ und 4-Phenyl-tetralon-(1)¹⁹⁾ (XX b) waren Rohprodukte und konnten im Prinzip aus einem Gemisch der beiden möglichen Stereoisomeren bestehen. Bei der *Schmidt*'schen Reaktion von 2-Piperidinomethyl-3-phenyl-indanon-(1) (XIX c) wurde in mässiger Ausbeute nur eines der beiden möglichen stereoisomeren Dihydroisocarbostyryle erhalten. Ausgehend von 2-Piperidinomethyl-4-phenyl-tetralon-(1) (XX b) konnten jedoch zwei Lactame erhalten werden, die sich offenbar durch cis- bzw. trans-Stellung der Piperidinomethyl- zur Phenylgruppe unterscheiden²⁰⁾. Es wurden keine Versuche angestellt, um zu entscheiden, welche Struktur welchem Isomeren zukommt.

Experimenteller Teil.

Alle Smp. wurden in einem zirkulierenden Ölbad mit Eintauchthermometer bestimmt und sind korrigiert.

1. β -Aminoketone.

Die *Mannich*-Basen XIX a²¹⁾, XIX b²¹⁾, XX a²²⁾, XXI²²⁾ und XIX c¹⁸⁾ wurden nach den Angaben in der Literatur hergestellt.

2-Piperidinomethyl-4-phenyl-tetralon-(1) (XX b). 44,4 g 4-Phenyl-tetralon-(1)¹⁹⁾, 24,1 g Piperidin-hydrochlorid, 9,0 g Paraformaldehyd, 60 cm³ Alkohol und 0,5 cm³ konz. Salzsäure wurden 1 Std. unter Rückfluss gekocht, dann mit noch weiteren 4,5 g Paraformaldehyd versetzt und nochmals 3 Std. am Rückfluss gehalten. Der Alkohol wurde unter vermindertem Druck weitgehend abdestilliert und der Rückstand aus Aceton umkristallisiert. Auf diese Weise wurden 45 g des Gemisches der Hydrochloride der beiden stereoisomeren *Mannich*-Basen erhalten; Smp. 195–230°. Das so erhaltene Rohprodukt wurde für die weiter unten beschriebene *Schmidt*-Reaktion verwendet.

¹⁷⁾ J. Koo, J. Amer. chem. Soc. **75**, 1891 (1953).

¹⁸⁾ H. E. Zaugg & B. W. Horrom, J. Amer. chem. Soc. **76**, 4488 (1954).

¹⁹⁾ W. Treibs, G. Franke & G. Leichsenring, Chem. Ber. **86**, 616 (1953).

²⁰⁾ Die durch LiAlH₄-Reduktion aus den beiden Isomeren erhältlichen Diamine zeigen beide ein Benzylamin- und kein Anilin-UV.-Spektrum.

²¹⁾ K. Hoffmann & H. Schellenberg, Helv. **27**, 1782 (1944).

²²⁾ F. F. Blicke, Org. Reactions **1**, 339 (1942).

2. γ -Aminoketone.

2-(β -Piperidino-äthyl)-tetralon-(1) (XXc). a) 11,5 g gepulvertes Natriummetall wurden in einem 1,5-l-Kolben mit Rührer, Rückflusskühler, Thermometer und Tropftrichter in 500 cm³ Dioxan vorgelegt und mit 132 g (β -Phenyl-äthyl)-malonsäure-diäthylester versetzt. Das Natrium ging unter Wasserstoffentwicklung in Lösung, wobei gegen Ende der Reaktion etwas geheizt wurde. Sobald alles Natrium verschwunden war, wurden 75 g β -Piperidino-äthylchlorid so rasch zutropft, dass durch die Reaktionswärme das Gemisch ohne äussere Heizung bei 95–100° gehalten wurde (ca. 2. Std.). Anschliessend wurde 4 Std. unter Rückfluss gekocht.

Das Dioxan wurde unter vermindertem Druck weitgehend abdestilliert, der Rückstand in Äther und Wasser aufgenommen, das Wasser verworfen und die ätherische Schicht mit 4-n. Salzsäure extrahiert. Der saure Extrakt wurde mit konz. Natronlauge bei 0° bis zu alkalischer Reaktion versetzt und mit frischem Äther extrahiert, die organische Lösung über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft. Der erhaltene (β -Phenyläthyl)-(β -piperidino-äthyl)-malonsäure-diäthylester wurde bei 0,15 mm destilliert; Sdp. 165–166°; Ausbeute 144 g (77%).

C ₂₂ H ₃₃ O ₄ N	Ber. C 70,30	H 8,86	N 3,73%
	Gef. „ 70,30	„ 8,62	„ 3,88%

46 g Kaliumhydroxyd wurden in 25 cm³ Wasser gelöst und mit 300 cm³ Alkohol versetzt. Dazu wurden 75 g (β -Phenyl-äthyl)-(β -piperidino-äthyl)-malonsäure-diäthylester gegeben und die Lösung 3 Std. auf dem Wasserbad am Rückfluss erhitzt, worauf der Alkohol unter vermindertem Druck weitgehend abdestilliert wurde. Der feste Rückstand wurde mit 80 cm³ konz. Salzsäure versetzt und dann im offenen Kolben in einem Ölbad erhitzt. Nachdem alles Wasser abdestilliert war, wurde 2 Std. auf 140–150° erwärmt; nach dieser Zeit war die Kohlensäureentwicklung beendet. Die noch warme Masse wurde aufgebrochen und nach dem Erkalten pulverisiert.

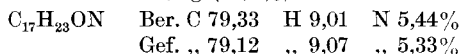
Das so erhaltene Salz der Aminosäure wurde in die 10fache Menge Polyphosphorsäure eingetragen. Die Mischung wurde unter Rühren langsam erhitzt, wobei sich zunächst heftig Salzsäure entwickelte. Bei ca. 110° war die Salzsäureentwicklung fertig, worauf die Temperatur auf 130–140° gesteigert wurde. An diesem Punkt wurde die Reaktion exotherm und wurde durch Kühlung unterhalb 150° gehalten. Als die Temperatur dann plötzlich zu fallen begann, wurde noch 15 Min. bei 140–145° gehalten. Durch Zugabe von Eiswasser bei 40–50° wurde die Masse gelöst, mit Äther überschichtet und in der Kälte mit festem Kaliumhydroxyd alkalisch gestellt. Die ätherische Schicht wurde mit Salzsäure ausgezogen und der saure Auszug wieder alkalisch gestellt, erneut mit Äther extrahiert, die ätherische Lösung über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft. Der Rückstand wurde bei 0,5 mm destilliert; Sdp. 149–155°; Ausbeute 41 g (80%). Eine Probe wurde in das Hydrochlorid übergeführt, welches, aus Alkohol umkristallisiert, bei 246–249° schmolz.

C ₁₇ H ₂₄ ONCl	Ber. C 69,49	H 8,23	N 4,77	Cl 12,07%
	Gef. „ 69,28	„ 8,16	„ 4,78	„ 11,82%

b) 20,7 g β -Phenyläthyl-malonsäure wurden langsam unter Rühren zu 12,6 g Dihydro-pyran in 50 cm³ Benzol eingetragen. Die feste Säure löste sich unter Wärmeerzeugung; die Temperatur wurde bei 25° gehalten. Nach 15 Min. wurde in eiskalte Pottaschelösung gegossen und die benzolische Lösung abgetrennt. Sie wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und unterhalb 30° eingedampft. Es wurden 40 g eines farblosen Öls erhalten.

Der Tetrahydro-pyranylester wurde zu 2,3 g gepulvertem Natrium in Dioxan getropft und die Lösung auf 85° erwärmt, bis alles Natrium gelöst war. Dann wurden innert 2 Std. 15 g β -Piperidino-äthylchlorid zutropft. Es bildete sich sofort ein weisser Niederschlag. Nach 2 Std. wurde das Dioxan weitgehend unter reduziertem Druck abdestilliert, der Rückstand in Benzol aufgenommen und mit Pottaschelösung gewaschen. Die organische Lösung wurde getrocknet, eingedampft und der Rückstand am Hochvakuum vom Lösungsmittel befreit.

Der trockene Rückstand wurde bei 120° in 150 g Polyphosphorsäure eingetragen. Es trat sofort der charakteristische Geruch von Dihydro-pyran auf, und Gasblasen entwichen. Als die Zugabe beendet war, fiel die Temperatur und wurde durch Heizen noch ½ Std. bei 150° gehalten. Das Cyclisierungsprodukt wurde, wie oben beschrieben, aufgearbeitet. Sdp. 155–159°/0,4 mm. Ausbeute 20,2 g (78,5%).

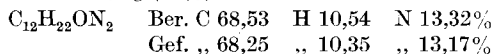


In analoger Weise wurden die übrigen γ -Aminoketone — mit den in den Fussnoten vermerkten experimentellen Änderungen — hergestellt.

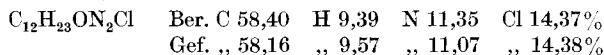
Substanz	Smp. °C	Analyse			
		ber. %		gef. %	
XIXd	HCl 189—192	C 68,68	H 7,93	C 68,64	H 8,00
		N 5,01	Cl 12,67	N 5,24	Cl 12,83
XIXe ²³⁾	100—101	C 71,25	H 8,31	C 71,34	H 8,63
		N 4,62		N 4,67	
XIXf ²³⁾	HCl 226—227	Cl 11,30		Cl 11,15	

3. Schmidt'sche Reaktionen.

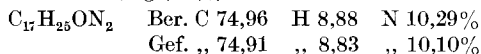
ϵ -Piperidinomethyl-caprolactam (XXIV). 23,2 g 2-Piperidinomethyl-cyclohexanon-hydrochlorid wurden in 200 cm³ konz. Salzsäure bei 0° gelöst und bei 0–3° mit 10 g Natriumazid versetzt. Nach 1 Std. wurde die Kühlung entfernt, auf 25° erwärmt und 4 Std. bei dieser Temperatur belassen. Dann wurde unter reduziertem Druck zu einem Sirup eingengt, mit Soda alkalisch gestellt und mit Essigester extrahiert. Die organische Lösung wurde getrocknet, eingedampft und der Rückstand aus Hexan umkristallisiert; Smp. 123°; Ausbeute 13,1 g (63%).



Eine Probe der Substanz wurde in das Hydrochlorid übergeführt, welches, aus Alkohol umkristallisiert, bei 262–268° schmolz.



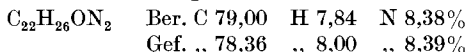
3-(β -Piperidino-äthyl)-dihydro-iso-homocarbostyryl (XXIIIc). 7,47 g 2-(β -Piperidino-äthyl)-tetralon-(1) wurden in 25 cm³ 90-proz. Schwefelsäure gelöst und bei 0–5° innert 1 Std. mit 2,4 g Natriumazid versetzt. Nach einer halben Std. wurde die Kühlung entfernt und das Gemisch auf 22° erwärmt; die noch etwas exotherme Reaktion wurde durch Kühlen unterhalb 25° gehalten, dann wurde noch 1 Std. bei 22° weitergerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf Eis gegossen, eiskalt mit Kaliumhydroxyd alkalisch gestellt und ausgeäthert, die ätherische Lösung über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingengt. Der Rückstand wurde aus Essigester umkristallisiert. Smp. 114,8–115,4°. Ausbeute 7,5 g (95%).



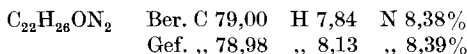
3-Piperidinomethyl-5-phenyl-dihydro-homo-iso-carbostyryl (XXIIIb). 37,2 g rohes 2-Piperidinomethyl-4-phenyl-tetralon-(1)-hydrochlorid wurden bei 0–10° unter Rühren in 260 cm³ 90-proz. Schwefelsäure eingetragen und innert 2 Std. mit 8,75 g Natriumazid versetzt. Anschliessend wurde 4 Std. bei 25° gerührt, auf Eis gegossen, mit konz. Ammoniak bis zu alkalischer Reaktion versetzt und mit Chloroform extrahiert. Die Chloroformauszüge wurden mit Sodalösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet,

²³⁾ Bei der Cyclisierung in Polyphosphorsäure wurde eine Temperatur von 105–110° eingehalten.

filtriert und eingedampft. Der Rückstand wurde aus Aceton-Äther kristallisiert; Smp. 160–210°; Ausbeute 25,4 g (73%). Durch fraktionierte Kristallisation aus Methanol wurde zunächst das Isomere A vom Smp. 230–235° erhalten.



Aus der Mutterlauge kristallisierte aus Aceton-Äther das zweite Isomere B vom Smp. 158–160°. Die beiden Stoffe hatten sehr ähnliche IR.-Spektren. Beide zeigten eine Bande bei 2,98 μ (NH) und eine Carbonylbande bei 6,05 μ . Oberhalb 7,0 μ waren beide in Einzelheiten verschieden.

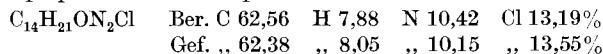


Die übrigen *Schmidt*'schen Reaktionen wurden in analoger Weise durchgeführt. Physikalische Eigenschaften und Analysendaten:

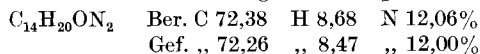
Subst.	Base Smp. bzw. Sdp.	Hydro- chlorid Smp.	Analyse (Base) %					
			C		H		N	
			ber.	gef.	ber.	gef.	ber.	gef.
XXIIa	Smp. 108–110°	259–262°	73,73	73,57	8,25	8,21	11,47	11,17
XXIIIa	Smp. 118–120°	247–250°	74,38	74,40	8,58	8,31	10,84	10,97
XXIIId	Smp. 111–112°	227–229°	74,38	74,67	8,58	8,62	10,84	10,65
XXIIb	Sdp. 176°/0,01 mm	—	72,38	72,64	8,68	8,81	12,06	11,79
XXIIe ²⁴⁾	Smp. 133–134°	233–236°	67,90	67,68	8,23	8,34	8,80	8,67
XXIIc	Smp. 158–160°	265–267°	78,71	78,63	7,55	7,35	8,74	8,63
XXIIIf ²⁴⁾	Sdp. 180–190°/0,01 mm	203–205°					Cl ²⁵⁾ 10,78	10,65

4. *Schmidt*-Reaktion mit ω -Piperidino-propiofenon (XIII) und mit ω -Piperidino-*n*-butyrophenon (XVI).

Zu 100 cm³ konz. Schwefelsäure wurden bei 0–5° 25,4 g ω -Piperidino-propiofenon-hydrochlorid gegeben. Nachdem die Salzsäureentwicklung beendet war, wurden 10 g Natriumazid innert 90 Min. eingetragen und anschließend das Gemisch eine halbe Std. bei Zimmertemperatur gerührt. Dann wurde auf Eis gegossen, mit festem Natriumcarbonat bis zu alkalischer Reaktion versetzt und mit Essigester extrahiert. Die Esterlösung wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft. Ausbeute: 19,2 g (76%). Eine Probe wurde zur IR.-Analyse im Hochvakuum getrocknet. Der Rest wurde bei 0,1 mm destilliert, wobei alles einheitlich bei 144° übergang. Eine Probe des destillierten Produktes wurde ebenfalls der IR.-Analyse unterworfen. Das Destillat wurde in die Hydrochloride übergeführt, wobei aus Alkohol-Essigester das Hydrochlorid des Anilids der β -Piperidinopropionsäure vom Smp. 207° erhalten wurde.



Eine Probe wurde in die freie Base übergeführt; Smp. aus Hexan: 57–58°



1 g Substanz wurde in 20 cm³ konz. Salzsäure 24 Std. unter Rückfluss erhitzt, die Salzsäure im Vakuum entfernt, der Rückstand in Äther aufgenommen, mit Sodalösung geschüttelt, die ätherische Lösung getrocknet und der Äther abdestilliert. Der Rückstand wurde in wenig Pyridin gelöst und mit Essigsäure-anhydrid versetzt. Das Gemisch er-

²⁴⁾ Reaktionstemperatur 35°.

²⁵⁾ Analyse des Hydrochlorids.

wärmte sich und wurde 4 Std. stehengelassen, dann in Äther aufgenommen und mit HCl und Hydrogencarbonat gewaschen. Der Rückstand wurde aus Wasser umkristallisiert. Smp. 114,2—115,8°. Misch-Smp. mit Acetanilid 114,1—115,5°.

Aus den Mutterlaugen des Hydrochlorids wurde das salzsaure Salz des Benzoesäure-(β -piperidino-äthyl)-amids erhalten, welches, aus Aceton umkristallisiert, bei 143—144° schmolz.

$C_{14}H_{21}ON_2Cl$	Ber. C 62,56	H 7,88	N 10,42	Cl 13,19%
	Gef. „ 62,37	„ 8,11	„ 10,14	„ 13,11%

Eine Probe wurde in die freie Base übergeführt, die, aus Pentan umkristallisiert, bei 71° schmolz (Literatur 66,5—67,5°²⁶). Die als Referenzsubstanz verwendete Probe wurde durch Benzoylierung von β -Piperidino-äthylamin hergestellt, da keine schönen Analysenwerte für die freie Base erhalten wurden.

Die *Schmidt*'sche Reaktion mit ω -Piperidino-n-butyrophenon (XVI) wurde analog durchgeführt. Es wurde ein Produkt vom Sdp. 136—138°/0,01 mm erhalten.

Benzoesäure-(γ -piperidino-n-propylamid) (XVIII). Piperidin wurde mit Acrylnitril umgesetzt²⁷) und das entstandene Produkt mit Lithiumaluminiumhydrid zum Diamin reduziert. Benzoylierung ergab ein Produkt vom Sdp. 141—142° (0,05 mm).

$C_{15}H_{22}ON_2$	Ber. C 73,13	H 9,09	N 11,37%
	Gef. „ 72,93	„ 8,93	„ 11,52%

γ -Piperidino-buttersäureanilid (XVII). 32 g Kaliumhydroxyd wurden in wenig Wasser gelöst und mit 250 cm³ Alkohol versetzt. Dazu wurden 50 g (β -Piperidino-äthyl)-malonsäure-diäthylester gegeben und das Gemisch 4 Std. am Rückfluss erhitzt. Der Alkohol wurde unter reduziertem Druck weitgehend abdestilliert, der Rückstand mit 75 cm³ konz. Salzsäure versetzt, zur Trockne eingedampft und in einem Ölbad 2 Std. auf 140° erhitzt. Nach dem Erkalten wurde mit abs. Alkohol ausgekocht, filtriert und der Alkohol unter reduziertem Druck abdestilliert. Der Rückstand wurde aus frischem Alkohol umkristallisiert. Ausbeute 20,7 g (54%); Smp. 196—198°.

$C_9H_{18}ON_2Cl$	Ber. Cl 17,07%	Gef. Cl 17,28%
-------------------	----------------	----------------

20,7 g des so erhaltenen Aminosäure-hydrochlorids wurden durch Behandlung mit Phosphorpentachlorid und anschliessend mit Anilin in das γ -Piperidino-buttersäureanilid vom Sdp. 144—148°/0,07 mm übergeführt. Ausbeute 18 g (73%).

$C_{15}H_{22}ON_2$	Ber. C 73,13	H 9,00	N 11,37%
	Gef. „ 73,05	„ 8,99	„ 11,66%

2-Piperidinomethyl-azepin (VI). 5,25 g ϵ -Piperidinomethyl-caprolactam wurden in 10 cm³ Tetrahydro-furan zu 3,8 g Lithiumaluminiumhydrid in 75 cm³ Tetrahydro-furan gegeben. Nachdem sich die Wasserstoffentwicklung gelegt hatte, wurde die Suspension 3½ Std. am Rückfluss erhitzt, der Überschuss an Lithiumaluminiumhydrid mit Essigester zersetzt und das Gemisch in einen Überschuss 30-proz. Natronlauge gegossen. Durch Ausäthern, Trocknen der Ätherlösung und Eindampfen wurden 4,8 g einer Base erhalten, die in das Hydrochlorid übergeführt wurde, welches, aus Acetonitril umkristallisiert, bei 221—226° schmolz. Ausbeute an Base 4,8 g (98%). Titration ergab ein $\Delta pK_{1/2}$ von 4,0.

$C_{12}H_{26}N_2Cl_2$	Ber. C 53,52	H 9,73	N 10,40	Cl 26,34%
	Gef. „ 53,32	„ 10,04	„ 10,16	„ 26,44%

3-Piperidinomethyl-as-homo-tetrahydro-isochinolin (IX). In analoger Weise wurden 12,9 g 3-Piperidinomethyl-dihydro-homo-iso-carbostyryl mit 7,6 g Lithiumaluminiumhydrid reduziert. Es wurden 11,2 g (92%) einer Base erhalten, die, aus Pentan umkristallisiert, bei 63—65° schmolz.

$C_{16}H_{24}N_2$	Ber. C 78,63	H 9,90	N 11,46%
	Gef. „ 78,75	„ 9,77	„ 11,32%

²⁶) C. D. Hurd & L. T. Sherwood jr., J. org. Chemistry **13**, 471 (1948).

²⁷) A. N. Kost, Vestnik Moskov. Univ. **1947**, Nr. 2, 141; Chem. Abstr. **42**, 3723a (1948).

Titration ergab ein $\Delta pK_{1/2}$ von 4,2. Das UV.-Spektrum zeigte zwei Schultern, eine bei 260, die andere bei 292 $m\mu$.

IR.-Analyse. Das Gemisch von XIV und XV (aus XIII) wurde an Hand von zwei Banden analysiert. Das Anilid XIV absorbierte bei 6,42 μ und das Benzamid XV bei 6,59 μ . An den reinen Substanzen wurden die Extinktionen einer 0,1-m. Lösung in Methylenchlorid bei den beiden genannten Wellenlängen bestimmt. Da im Gemisch die Gesamttextinktion aus der Summe der Produkte der molaren Extinktion mit den Konzentrationen der beiden Komponenten besteht, erhält man bei der Auswertung bei zwei Wellenlängen zwei Gleichungen mit zwei Unbekannten und kann daraus die beiden unbekannt Konzentrationen berechnen. Das Verfahren wurde an Hand von bekannten Gemischen getestet.

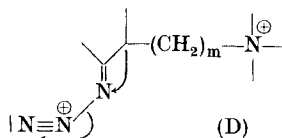
Das Gemisch von XVII und XVIII (aus XVI) wurde in analoger Weise bei 5,91 μ und 6,03 μ analysiert. XVIII hat bei 6,33 μ eine Bande und ist bei 5,91 μ durchlässig: XVII verhält sich umgekehrt. Dasselbe Lösungsmittel und dieselbe Konzentration wurden zur Auswertung verwendet. Das Verfahren wurde geprüft, indem bei fünf beliebigen Wellenlängen die Extinktion des Gemisches auf Grund der Spektren der reinen Substanzen berechnet wurde. Die Fehlergrenze beträgt $\pm 2\%$.

Die Ausführung der Analysen erfolgte in unseren mikroanalytischen Laboratorien, wofür wir Herrn Dr. H. Gysel unsern besten Dank aussprechen.

SUMMARY.

Several basically substituted lactams have been synthesized from cyclic ketones by means of the *Schmidt* reaction.

It has been found that from basically substituted ketones the isomeric lactam predominantly formed in the *Schmidt* reaction is the one arising by the nitrogen entering on the side of the carbonyl group on which the basic substituent is placed. This observation is explained by an electrostatic repulsion in the intermediate (D) between the protonated nitrogen atom of the basic substituent and the positive charge of the group $|N \equiv N^{\oplus}-$



thus forcing this group into the "anti"-position relative to the basic substituent. Migration of the group *trans* to the departing group N_2 causes the observed result.

The hypothesis that electrostatic effects can successfully compete with the steric effects generally governing the course of the *Schmidt* reaction has been confirmed in open chain analogues. Furthermore, it could be shown that the importance of electrostatic effects decreases as the nitrogen atom of the basic substituent is moved away from the reaction centre.

Forschungslaboratorien der *CIBA Aktiengesellschaft*, Basel,
Pharmazeutische Abteilung.