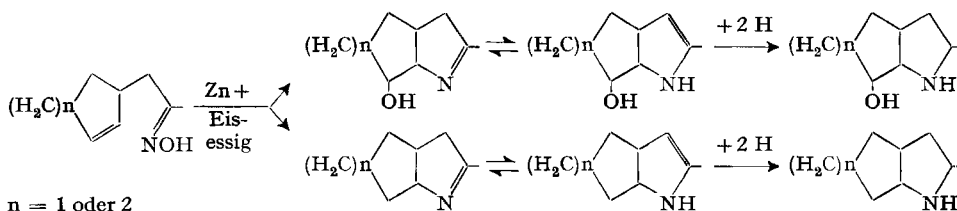


## 90. Cyclisierung des 2-Methyl-hepten-(2)-on-(6)-oxims zu neuen Pyrrolinderivaten

von Theodor Wagner-Jauregg und Max Roth

(29. I. 62)

In früheren Arbeiten<sup>1)</sup> wurde an zwei Beispielen gezeigt, dass es möglich ist, aus Oximen cyclisch substituierter,  $\delta$ -ungesättigter Acetonabkömmlinge mit der Doppelbindung in einem 5- oder 6-Ring, durch Behandlung mit Zinkstaub in Eisessig unter Ringschluss zu Pyrrolinderivaten zu gelangen:



Um festzustellen, ob auch analoge offenkettige Oxime in gleicher Weise reagieren, wurde 2-Methyl-hepten-(2)-on-(6)-oxim (I) in Eisessig mit Zinkstaub behandelt. Dabei erhielten wir ein Isomeres von I, sowie dessen Desoxy-Derivat, denen entsprechend den eingangs erwähnten Beispielen die Strukturformeln IIB und IIA (s. Formelschema) zukommen könnten. IIA liess sich mit  $\text{LiAlH}_4$  oder katalytisch mit  $\text{H}_2$  in Gegenwart von  $\text{PtO}_2$  zu einem Dihydroderivat hydrieren, dessen Hydrochlorid bei  $176\text{--}177^\circ$  schmilzt. Sein Kernresonanzspektrum steht mit der Struktur eines 2-Methyl-5-isopropyl-pyrrolidins (III) in guter Übereinstimmung<sup>2)</sup>.

Zur gleichen Verbindung III kommt man auch, wenn man das Oxim I zunächst mit Natrium und Alkohol zum 2-Methyl-hepten-(2)yl-(6)-amin (IV) reduziert<sup>3)</sup>, dieses über sein Dibromadditionsprodukt zum 2-Methyl-5-isopropyl-pyrrolin cyclisiert<sup>3)</sup> und letzteres anschliessend hydriert. WALLACH formulierte das Amin V mit der Doppelbindung in 4-Stellung (Vc) bzw. mit exocyclischer Doppelbindung (Va)<sup>5)</sup>. Im IR.-Spektrum dieser Substanz ist aber nicht nur eine deutliche Bande im NH-Gebiet, sondern auch eine starke  $\text{>C=N}$ -Bande vorhanden. Die gleichzeitige Anwesenheit von mehreren Isomeren im flüssigen Produkt erscheint demnach nicht ausgeschlossen. Mit der Struktur Vb stimmt die bereits von WALLACH angegebene Umwandlung in 2-Methyl-hepten-(5)-on-(3) bei der desaminierenden Einwirkung von salpetriger Säure gut überein. Das Pikrat desamins schmilzt wie das des isomeren 2-Methyl-5-isopropyl-pyrrolins-(1) (IIA) bei  $134\text{--}135^\circ$ , der Mischschmelzpunkt der

<sup>1)</sup> R. GRIOT & TH. WAGNER-JAUREGG, *Helv.* **42**, 121, 605 (1959); TH. WAGNER-JAUREGG & M. ROTH, *Chem. Ber.* **93**, 3036, und zwar S. 3047 (1960).

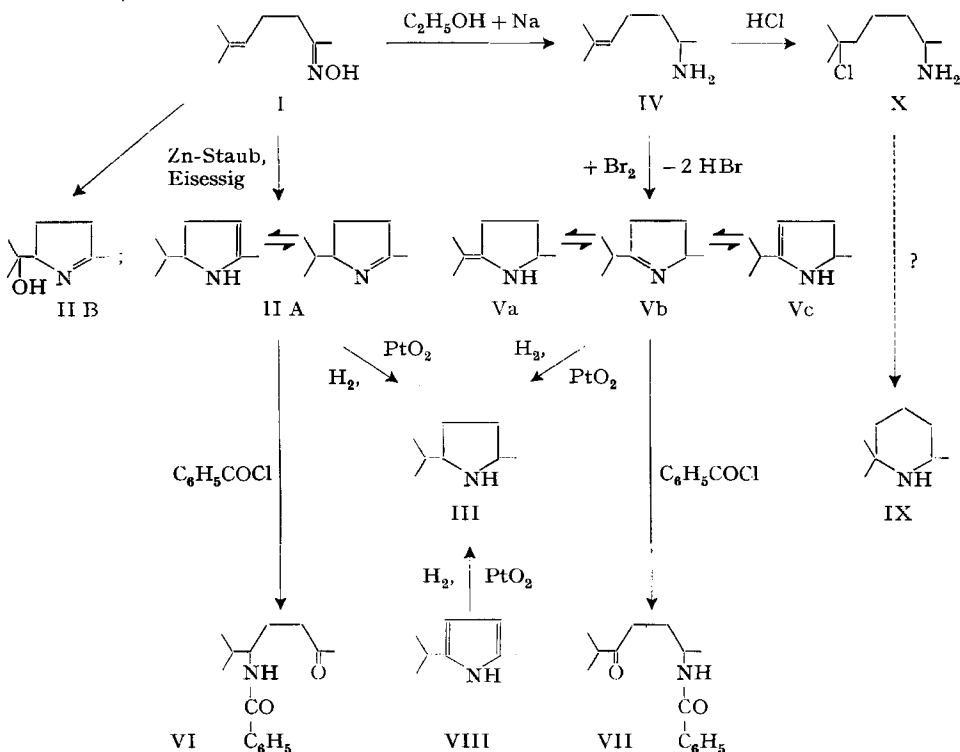
<sup>2)</sup> Wir verdanken diese Mitteilung der Freundlichkeit von Dr. A. MELERA der VARIAN AG., Zürich.

<sup>3)</sup> O. WALLACH, *Liebigs Ann. Chem.* **309**, 25ff. (1899).

<sup>4)</sup> O. WALLACH, *Liebigs Ann. Chem.* **319**, 110ff. (1901).

<sup>5)</sup> O. WALLACH, *Liebigs Ann. Chem.* **406**, 197 (1915).

beiden Substanzen ist aber deprimiert. Die Nichtidentität der beiden Amine ergibt sich auch bei der Benzoylierung, wobei unter Ringsprengung die Verbindungen VI bzw. VII<sup>6)</sup> entstehen.



Schliesslich konnten wir das 2-Methyl-5-isopropyl-pyrrolidin (III) auf einem dritten Weg in strukturell eindeutiger Weise, durch katalytische Reduktion des in der Literatur beschriebenen 2-Methyl-5-isopropyl-pyrrols (VIII)<sup>7)</sup>, darstellen.

WALLACH<sup>8)</sup> erhielt aus dem Halogenwasserstoff-Additionsprodukt des Amins IV bei der trockenen Destillation ein cyclisches Amin  $C_8H_{17}N$  (Smp. des Hydrochlorids 218–220°), für welches er die Strukturformeln III (5-Ring) und IX (6-Ring) in Betracht zog. Da dem HCl-Additionsprodukt von IV gemäss der MARKOWNIKOFF-Regel die Struktur X zukommen sollte, wäre ein Ringschluss unter Bildung von IX einleuchtend. Das NMR.-Spektrum des Hydrochlorides scheint diese Formel zu bestätigen. Es zeigt die Anwesenheit von einer sekundären und zwei tertiären Methylgruppen sowie eines  $N^+$  in  $\beta$ -Stellung zu den genannten Gruppen<sup>9)</sup>.

Durch Reduktion von 4-Brom-2,2,6-trimethyl-piperidin mit Zinkstaub erhält man aber ein vom WALLACH'schen Amin verschiedenes Amin (Smp. des Chlorhydrates 236–237°)<sup>9)</sup>, dem gemäss seiner Entstehung ebenfalls die Struktur eines 2,2,6-Trimethylpiperidins (IX) zuzuordnen ist. Eine Aufklärung dieses Widerspruches wurde nicht versucht.

Ein von III verschiedenes, aber damit, bzw. mit IX, isomeres gesättigtes cyclisches Amin (im experimentellen Teil als *Amin C* bezeichnet; Smp. des Pikrates 151–

<sup>6)</sup> Vgl. dazu die analoge Spaltung ähnlicher Pyrroline, *loc. cit.* 1).

<sup>7)</sup> TIEMANN & SEMMLER, Ber. deutsch. chem. Ges. 30, 434 (1897).

<sup>8)</sup> O. WALLACH, Ber. deutsch. chem. Ges. 38, 2805 (1905).

<sup>9)</sup> GOUGH & RING, J. chem. Soc. 1928, 2444; Beilstein E II, 20, 64.

152°) erhält man durch Hydrierung der doppelt ungesättigten Substanz, die durch dehydratisierende Cyclisierung aus I bei der Einwirkung von  $P_2O_5$ , wahrscheinlich nach vorangegangener BECKMANN'scher Umlagerung, entsteht<sup>3</sup>). Ob es sich dabei um eine 5- oder 6-Ringverbindung handelt ist ebenfalls eine noch offene Frage.

### Experimenteller Teil

a) *2-Methyl-5-isopropyl-pyrrolin-(1, bzw. 2) (II A)*. 300 g 2-Methylhepten-(2)-on-(6)-oxim werden in 650 ml Eisessig gelöst. Man erwärmt die Lösung auf 50° und gibt dann portionenweise 248 g Zinkstaub zu, wobei die Temperatur nicht über 80° steigen soll. Man hält die Temperatur 16 h bei 80° und rührt während dieser Zeit. Dann filtriert man vom gebildeten Zinkacetat heiss mit einer Glasfilternutsche ab und entfernt die Essigsäure im Wasserstrahlvakuum. Der Rückstand wird mit Wasser verdünnt und mit Petroläther 2mal ausgeschüttelt. Anschliessend wird die wässrige Lösung mit 750 ml 30-proz. NaOH alkalisiert und der gebildete Niederschlag abgenutscht. Das sich abtrennende Öl wird 3mal mit  $CHCl_3$  ausgeschüttelt. Die vereinigten Auszüge werden über  $Na_2SO_4$  getrocknet. Nach 3maligem Destillieren im Hochvakuum erhält man folgende Hauptfraktionen: II A: 12 g vom Sdp. 45–49°/12 Torr;  $n_D^{20} = 1,4474$ ; II B: 18 g vom Sdp. 84–87°/12 Torr;  $n_D^{20} = 1,4719$ .

II A (über Na destilliert):

$C_8H_{15}N$  (125,1) Ber. C 76,7 H 12,0% Gef. C 76,4 H 12,3%

Im IR.-Spektrum ist eine starke  $>C=N$ -Bande bei 6,1  $\mu$  und eine deutliche Bande bei 2,95  $\mu$  vorhanden.

II B:

$C_8H_{15}ON$  (141,1) Ber. C 68,10 H 10,71% Gef. C 68,07 H 10,80%

Dieses Produkt wurde nicht näher untersucht.

*Pikrat von IIA*: Darstellung mit ätherischer Pikrinsäurelösung. Aus Essigester goldgelbe Nadeln vom Smp. 134°.

$C_8H_{16}N, C_6H_5O_7N_3 = C_{14}H_{18}O_7N_4$  (354) Ber. C 47,45 H 5,12% Gef. C 47,4 H 4,9%

*Benzoylderivat VI aus IIA*: Darstellung wie beim Benzoat VII (s. weiter unten) angegeben. Man kann das Produkt nicht direkt kristallisieren, daher chromatographiert man den Rückstand an  $Al_2O_3$  und kristallisiert anschliessend aus Benzol-Benzin kalt. Weisse Nadeln vom Smp. 68–69°; Misch-Smp. mit VII 55°.

$C_{15}H_{21}O_2N$  (247,3) Ber. C 72,8 H 8,55 N 5,67% Gef. C 72,8 H 8,44 N 5,77%

b) *2-Methyl-5-isopropyl-pyrrolin-(4, bzw. 5:1, bzw. 5:6) (V)*. Darstellung nach WALLACH, *loc. cit.* Sdp. 130–132°;  $n_D^{20} = 1,4444$  (Lit.: 1,4410). Im IR.-Spektrum ist eine starke  $>C=N$ -Bande bei 6,1  $\mu$  und eine deutliche Bande bei 2,95  $\mu$  vorhanden.

*Pikrat von V*: Smp. 134–135° (Essigester + Äther).

$C_8H_{16}N, C_6H_5O_7N_3 = C_{14}H_{18}O_7N_4$  (354) Ber. C 47,45 H 5,12% Gef. C 47,3 H 5,09%

*Benzoylderivat VII aus V*: Die Darstellung erfolgte nach SCHOTTEN-BAUMANN. Zu 200 mg 2-Methyl-5-isopropyl-pyrrolin, in 10 ml Wasser und 1 ml Dioxan unter Zugabe von 150 mg  $NaHCO_3$  gelöst, werden 0,25 ml Benzoylchlorid getropft. Man rührt 20 Std. bei Zimmertemperatur, wobei sich ein Kristallbrei ausscheidet. Es wird 3mal mit  $CHCl_3$  extrahiert. Die Auszüge trocknet man über  $Na_2SO_4$  und dampft das Lösungsmittel im Vakuum ab. Den Rückstand kristallisiert man 3mal aus Alkohol-Wasser. Weisse Blättchen, Smp. 82–83°.

$C_{15}H_{21}O_2N$  (247,3) Ber. C 72,8 H 8,55 N 5,67% Gef. C 72,5 H 8,54 N 5,81%

c) *2-Methyl-5-isopropyl-pyrrolidin (III)*. – 1) *Aus V*: 2,14 g des Amins V werden in 30 ml Eisessig unter Zugabe einer Spatelspitze  $PtO_2$  hydriert. Nach Aufnahme von 1 Mol.  $H_2$  wird der Katalysator abfiltriert und die Essigsäure im Vakuum entfernt. Den Rückstand alkalisiert man mit 30-proz. NaOH und schüttelt die wässrige Phase 3mal mit  $CHCl_3$  aus. Die Auszüge werden über  $Na_2SO_4$  getrocknet. Nach Abdestillieren des Chloroforms löst man den Rückstand in abs. Äther und stellt durch Einleiten von HCl unter Eiswasserkühlung das Hydrochlorid dar. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus heissem Essigester, Smp. 179–181°.

$C_8H_{17}N, HCl$  Ber. C 58,8 H 11,04 N 21,78 Cl 21,7%  
(163,5) Gef. „ 58,5 „ 11,14 „ 21,71 „ 21,74%

2) *Aus IIA*: 400 mg IIA werden in 20 ml Eisessig wie oben hydriert; das Hydrierungsprodukt erweist sich durch den Misch-Smp. und das IR.-Spektrum als identisch mit dem Hydrochlorid des Reduktionsproduktes von VIII.

3) *Aus VIII*: Katalytische Reduktion des 2-Methyl-5-isopropyl-pyrrols (VIII) wie unter 1) und 2) angegeben. Smp. und Misch-Smp. des Hydrochlorides 179–180°.

$C_8H_{17}N, HCl$  (163,5) Ber. C 58,8 H 11,04% Gef. C 58,97 H 11,19%

c) *Amin C*. – 1) *Wasserabspaltung aus I mit  $P_2O_5$* <sup>3)</sup>: 150 g  $P_2O_5$  werden in einem Sulfurierkolben kräftig gerührt. Man tropft 30 g 2-Methyl-hepten-(2)-on-(6)-oxim ein, wobei sich hellbraune Knollen bilden. Dann lässt man 600 ml Wasser einfließen, wobei sich die Temperatur stark erhöht. Die dunkle Lösung filtriert man durch Watte, stellt ihr pH mit 30-proz. NaOH auf 9 ein und schüttelt sie 1mal mit Äther und 3mal mit  $CHCl_3$  aus. Die Auszüge werden zusammen über  $Na_2SO_4$  getrocknet und die Lösungsmittel verjagt. Der Rückstand wird im Hochvakuum mit einer Kolonne fraktioniert und liefert 13 g eines bei 67–69°/8 Torr siedenden Amins vom  $n_D^{20} = 1,5057$ . Im Destillationskolben hinterbleibt ein ziemlich grosser Rückstand, der auch bei einer Badtemperatur von 220° nicht destilliert.

Das ungesättigte Amin zeigt im UV. eine starke Absorption bei 241  $m\mu$  und dürfte daher die beiden Doppelbindungen in Konjugation enthalten. Sein *Pikvat* schmilzt nach 3maliger Umkristallisation aus Essigester bei 147–149°.

$C_8H_{13}N, C_6H_5O_7N_3$  (352) Ber. C 47,75 H 4,53% Gef. C 47,6 H 4,52%

2) *Katalytische Reduktion zum Amin C*: 1,5 g des vorangehend beschriebenen Amins werden in 30 ml Eisessig gelöst und unter Zusatz einer Spatelspitze  $PtO_2$  hydriert bis die Wasserstoffaufnahme ungefähr 2 Mol. entspricht. Man entfernt den Eisessig an der Wasserstrahlpumpe, verdünnt den Rückstand mit Wasser, alkalisiert die Lösung mit 30-proz. NaOH und extrahiert 3mal mit  $CHCl_3$ . Die Auszüge trocknet man über  $Na_2SO_4$  und destilliert unter vermindertem Druck das  $CHCl_3$  ab. Aus dem Rückstand wird auf die übliche Art das *Pikvat* dargestellt. Nach 3maligem Kristallisieren aus Essigester und Äther und Trocknen im Hochvakuum bei 50° schmilzt es bei 151–152°.

$C_8H_{17}N, C_6H_5O_7N_3$  (356) Ber. C 47,2 H 5,6% Gef. C 47,1 H 5,7%

Herrn P. MEIER danken wir für seine Mithilfe bei der Durchführung der Versuche.

#### ZUSAMMENFASSUNG

Durch Behandlung von 2-Methyl-hepten-(2)-on-(6)-oxim (I) mit Zinkstaub in Eisessig erhält man 2-Methyl-5-isopropyl-pyrrolin-(1) (IIA) und daraus durch katalyt. Hydrierung 2-Methyl-5-isopropyl-pyrrolidin (III); dieses lässt sich auch durch katalyt. Reduktion von 2-Methyl-5-isopropyl-pyrrolin-(5) (Vb) oder von 2-Methyl-5-isopropyl-pyrrol (VIII) darstellen. Die beobachtete Ringschlussreaktion des offenkettigen Oxims I verläuft analog derjenigen cyclisch substituierter,  $\delta$ -ungesättigter Acetonderivate, deren Doppelbindung sich in einem 5- oder 6-Ring befindet.

Forschungsabteilung der SIEGFRIED AG, Zofingen