

143. Die STEVENS-Umlagerung von Allyl-phenacyl-ammoniumsalzen

von W. Heffe

(2. VI. 64)

Bei der STEVENS-Umlagerung von Benzyl-phenacyl-dimethyl- [1]¹⁾ und Benzylallyl-dimethyl-ammoniumbromid [2] wandert der Benzylrest unter Bildung einer tertiären Base [3].

STEVENS und Mitarb. zeigten auch, dass beim Allyl-phenacyl-dimethyl-ammoniumpicrat [4] bzw. bromid [5] und beim Crotyl-phenacyl-dimethyl-ammoniumbromid [5] der Allyl- bzw. der Crotylrest wandert; die Umlagerung des Crotylrestes ist dabei von einer Verschiebung der Doppelbindung begleitet.

Im folgenden werden einige Befunde mitgeteilt, die im Zusammenhang mit arzneimittelsynthetischen Arbeiten [6] erzielt wurden und die den Verlauf der Umlagerung von Allyl-phenacyl-ammoniumsalzen bestätigen.

Allyl-*p*-methylphenacyl-pyrrolidiniumbromid (I) ging beim Erwärmen mit wässriger NaOH in das ungesättigte, tertiäre Amin II über. Bei der katalytischen Hydrierung von II erhielt man die Dihydroverbindung III, deren Konstitution durch Synthese aus α -Brom-*p*-methylvalerophenon (VI) und Pyrrolidin ermittelt wurde.

Entsprechend den Ergebnissen der Untersuchungen von MILLARD & STEVENS [5] lagerte sich das Crotyl-phenacyl-pyrrolidiniumbromid (IV) unter Wanderung des Crotylrestes und einer der Allylumlagerung analogen Verschiebung der Doppelbindung zum tertiären Amin V um, von dessen beiden möglichen Diastereomeren nur eines als kristallisiertes Hydrochlorid gefasst werden konnte. Zur Konstitutionsermittlung diente wiederum das Hydrierungsprodukt, das sich als identisch mit dem aus IX und Pyrrolidin erhaltenen α -Pyrrolidino- β -methyl-valerophenon (VIII) erwies.

Der Verlauf der Umlagerung der Ammoniumsalze I und IV zeigt, dass der Allyl- bzw. Crotylrest gegenüber der Phenacylgruppe bevorzugt wandert. Bei gleichlaufender Reaktion wäre somit aus dem Methyl-homologen VII das tertiäre Amin X zu erwarten. Die Dihydroverbindung des Umlagerungsproduktes zeigte im NMR.-Spektrum das Signal der zur Carbonylgruppe α -ständigen Methylgruppe als Singulett bei $\tau = 8,12^2)$. Dieser Befund ist beweisend für die Konstitution XI bzw. X, da bei einer Verbindung ohne quartäres C-Atom eine Aufspaltung des erwähnten Signals zu erwarten wäre.

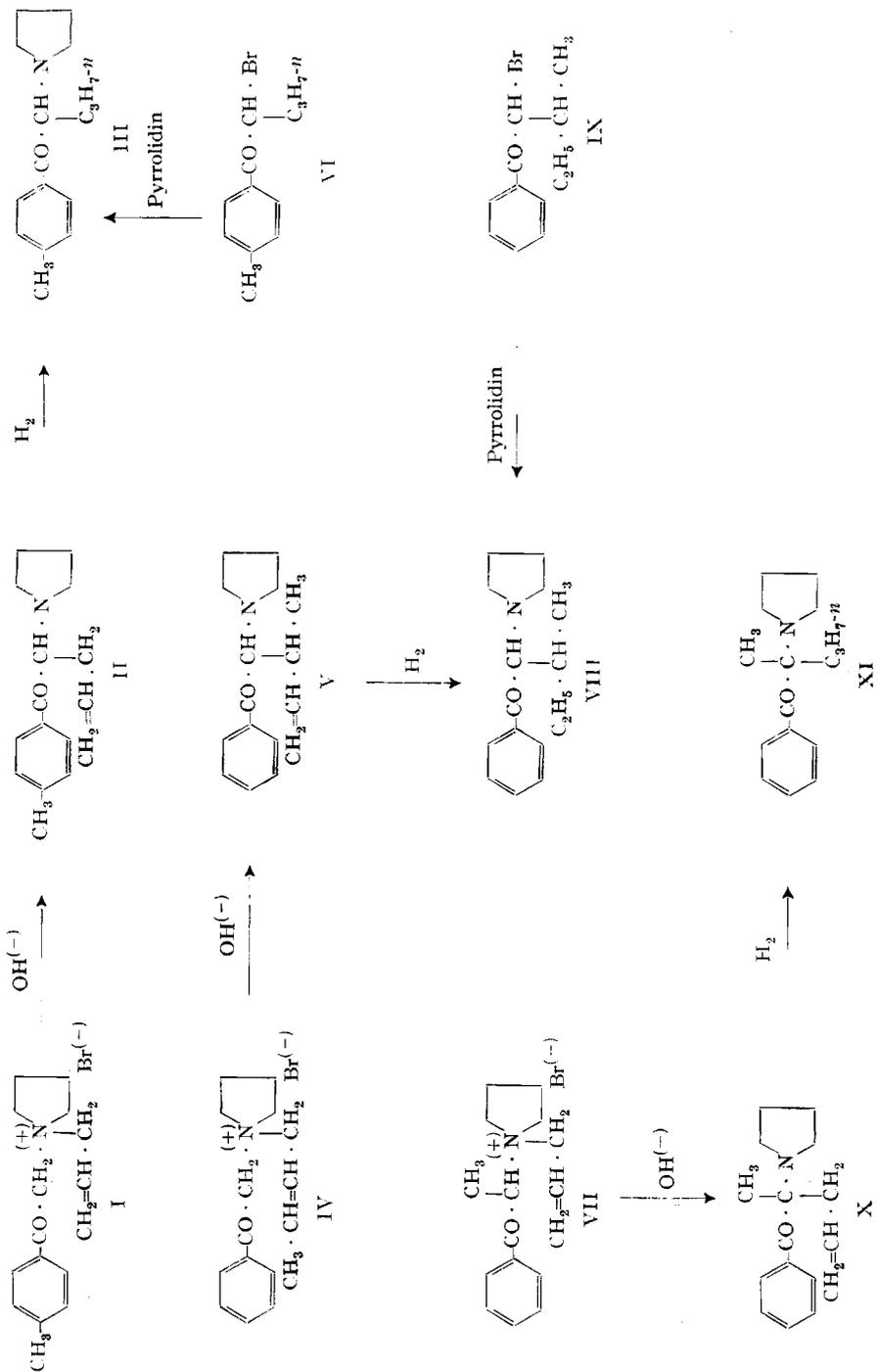
Experimenteller Teil

Die Smp. wurden auf dem Block nach LINDSTRÖM bestimmt und sind unkorrigiert. Die Analysen wurden in unserem mikroanalytischen Laboratorium (Herr A. EGLI) durchgeführt.

*ω -Pyrrolidino-*p*-methylacetophenon-HBr*: 9,6 g ω -Brom-*p*-methylacetophenon (Smp. 52–53°) in 50 ml Benzol erhitzte man mit 10 ml Pyrrolidin 40 Min. unter Rückfluss. Darauf wurde die organische Phase mehrmals mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde mit wässriger 2N HBr-Lösung neutralisiert und im Vakuum

¹⁾ Die Zahlen in eckigen Klammern verweisen auf das Literaturverzeichnis, S. 1292.

²⁾ Die Aufnahme des Spektrums verdanken wir Herrn PD Dr. W. SIMON, ETH, Zürich. Die Substanz wurde als Hydrochlorid in D₂O mit Natrium-2,2-dimethyl-2-silanopentan-5-sulfonat als internem Standard auf einem VARIAN A-60-Spektrometer aufgenommen.



zur Trockne gebracht. Aus Methanol-Aceton-Äther erhielt man 9,3 g (70,5% d. Th.) Kristalle vom Smp. 194–196°.

$C_{13}H_{18}ONBr$	Ber. C 54,94	H 6,38	N 4,93	Br 28,12%
(284,2)	Gef. „ 54,72	„ 6,42	„ 4,94	„ 28,00%

N-Allyl-N-(p-methylphenacyl)-pyrrolidiniumbromid (I): Aus 48 g ω -Pyrrolidino-*p*-methylacetophenon-HBr (oben) wurde die Base mit verd. NaOH freigelegt und in Benzol aufgenommen. Die mit Natriumsulfat getrocknete Benzolphase (100 ml) erwärmte man mit 20 ml Allylbromid 2 Std. auf 50° und fällte darauf das Salz mit Petroläther. Aus Methanol-Aceton-Äther 46,5 g (85%) Prismen vom Smp. 168°.

$C_{16}H_{22}ONBr$ (324,3)	Ber. C 59,26	H 6,84	Br 24,65%	Gef. C 59,21	H 7,00	Br 24,24%
----------------------------	--------------	--------	-----------	--------------	--------	-----------

1-p-Tolyl-2-pyrrolidino-4-penten-1-on-HCl (II): 47 g I erwärmte man mit 130 ml wässriger 2N NaOH 20 Min. auf dem Dampfbad. Das abgeschiedene Öl wurde in Äther aufgenommen, der Ätherrückstand mit wässriger verd. HCl neutralisiert und im Vakuum zur Trockne gebracht. Aus Methanol-Aceton-Äther 36 g (89%) Kristalle vom Smp. 196°.

$C_{16}H_{22}ONCl$ (279,8)	Ber. C 68,68	H 7,93	Cl 12,67%	Gef. C 69,05	H 8,06	Cl 12,87%
----------------------------	--------------	--------	-----------	--------------	--------	-----------

1-p-Tolyl-2-pyrrolidino-pentan-1-on-HCl (III). – a) Aus VI: 20 g *p*-Methyl-valerophenon bromierte man mit 5,8 ml Brom in 100 ml Chloroform. Darauf wurde mit Wasser gewaschen, die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde in 50 ml Benzol aufgenommen und mit 25 ml Pyrrolidin 1 Std. unter Rückfluss erhitzt. Die mit Wasser gewaschene organische Phase neutralisierte man mit alkoholischer Salzsäure und dampfte im Vakuum zur Trockne ein. Aus Methanol-Aceton-Äther 22,6 g (71%) Kristalle vom Smp. 178°.

$C_{16}H_{24}ONCl, \frac{1}{2} H_2O$ (290,8)	Ber. C 66,08	H 8,67	Cl 12,19%	Gef. C 66,11	H 8,92	Cl 12,25%
--	--------------	--------	-----------	--------------	--------	-----------

b) Aus II: 14 g II hydrierte man in 100 ml Methanol mit 0,5 g 5-proz. Pd-Kohle bei 20°/Normaldruck bis 1 Mol.-Äq. H_2 aufgenommen waren. Darauf wurde vom Katalysator abfiltriert und eingeeengt. Aus Methanol-Aceton-Äther 12,8 g (91%) farblose Kristalle vom Smp. 178°, nach Smp. und Misch-Smp. identisch mit der nach a) synthetisierten Verbindung.

$C_{16}H_{24}ONCl, \frac{1}{3} H_2O$ (287,8)	Ber. C 66,76	H 8,65	Cl 12,32%	Gef. C 66,81	H 8,58	Cl 12,44%
--	--------------	--------	-----------	--------------	--------	-----------

ω -Pyrrolidino-acetophenon-HBr: 25 g ω -Brom-acetophenon wurden mit 30 ml Pyrrolidin wie oben umgesetzt und aufgearbeitet. Aus Methanol-Äther 25,9 g (80%) farblose Kristalle vom Smp. 186°.

$C_{12}H_{16}ONBr$ (270,2)	Ber. C 53,34	H 5,97	Br 29,58%	Gef. C 53,38	H 5,91	Br 29,97%
----------------------------	--------------	--------	-----------	--------------	--------	-----------

N-Crotyl-N-phenacyl-pyrrolidiniumbromid (IV): Die Base aus 25,5 g α -Pyrrolidino-acetophenon-HBr wurde in Benzol mit 18 g Crotylbromid wie oben umgesetzt und aufgearbeitet. Aus Methanol-Aceton-Äther 21 g (67%) rhomboedrische Kristalle vom Smp. 168°.

$C_{16}H_{22}ONBr$	Ber. C 59,26	H 6,84	N 4,31	Br 24,65%
(324,3)	Gef. „ 59,18	„ 6,74	„ 4,16	„ 24,57%

1-Phenyl-2-pyrrolidino-3-methyl-4-penten-1-on-HCl (V): 21 g IV wurden mit 36 ml wässriger 2N NaOH 10 Min. auf dem Dampfbad erwärmt und wie oben aufgearbeitet. Aus Alkohol-Äther 16 g (92%) farblose Kristalle vom Smp. 192°.

$C_{16}H_{22}ONCl$	Ber. C 68,68	H 7,93	N 5,00	Cl 12,67%
(279,8)	Gef. „ 68,43	„ 7,95	„ 4,90	„ 12,62%

1-Phenyl-2-pyrrolidino-3-methyl-pentan-1-on-HCl und -HBr (VIII). – a) Aus IX: 42 g 3-Methylvaleroylchlorid wurden in 150 ml abs. Benzol mit 55 g $AlCl_3$ umgesetzt. Man erhielt 52 g β -Methylvalerophenon (Sdp. 140°/15 Torr), die mit 15 ml Brom in 150 ml Chloroform wie oben bromiert und anschliessend in 80 ml Benzol mit 60 ml Pyrrolidin umgesetzt wurden. Die Base wurde mit verd. HCl in das Hydrochlorid übergeführt. Aus Methanol-Aceton-Äther 43 g farblose Kristalle vom Smp. 198–199°.

$C_{16}H_{24}ONCl$ (281,8)	Ber. C 68,19	H 8,58	Cl 12,59%	Gef. C 68,01	H 8,57	Cl 12,68%
----------------------------	--------------	--------	-----------	--------------	--------	-----------

Hydrobromid von VIII: aus Alkohol-Äther farblose Kristalle vom Smp. 223°.

$C_{16}H_{24}ONBr$ (326,3)	Ber. C 58,89	H 7,41	Br 24,49%	Gef. C 58,90	H 7,39	Br 24,57%
----------------------------	--------------	--------	-----------	--------------	--------	-----------

b) *Aus F*: 11 g V werden in 150 ml Methanol mit 0,5 g 5-proz. Pd-Kohle bei 20°/Normaldruck hydriert und wie oben aufgearbeitet. Aus Alkohol-Äther 10,3 g farblose Kristalle vom Smp. 198–199°; nach Smp. und Misch-Smp. identisch mit der nach a) synthetisierten Verbindung.

$C_{16}H_{24}ONCl$, $\frac{1}{2} H_2O$ (290,8) Ber. C 66,08 H 8,66 Cl 12,19% Gef. C 66,23 H 8,60 Cl 12,30%

α -Pyrrolidinopropiophenon-HBr: 40 g α -Brompropiophenon wurden in 100 ml Benzol bei 0° mit 32 ml Pyrrolidin versetzt und vorsichtig 15 Min. auf dem Dampfbad erwärmt. Die mit Wasser gewaschene, über Natriumsulfat getrocknete organische Phase wurde eingeeengt, mit wässriger 2N HBr-Lösung neutralisiert und im Vakuum zur Trockne gebracht. Aus Methanol-Äther 38,5 g (73%) Kristalle vom Smp. 189°.

$C_{13}H_{18}ONBr$ (284,2) Ber. C 54,94 H 6,39 Br 28,12% Gef. C 54,98 H 6,39 Br 28,04%

N-Allyl-*N*-(ω -methylphenacyl)-pyrrolidiniumbromid (VII): Aus 12 g α -Pyrrolidinopropiophenon-HBr (oben) wurde die Base mit verd. NaOH freigelegt und in Benzol aufgenommen. Den Benzolrückstand erwärmte man mit 7 ml Allylbromid in 40 ml Aceton 2 Std. auf 50° und nutschte darauf das auskristallisierte Salz (11 g; 85%) vom Smp. 141–143° ab.

$C_{16}H_{22}ONBr$ (324,25) Ber. C 59,26 H 6,84 Br 24,64% Gef. C 58,90 H 6,74 Br 24,24%

1-Phenyl-2-methyl-2-pyrrolidino-4-penten-1-on-HCl (X): 9,75 g VII wurden mit 16,5 ml wässriger 2N NaOH 20 Min. auf dem Dampfbad erwärmt und das ausgeschiedene Öl in Äther aufgenommen. Den Ätherrückstand neutralisierte man mit verd. HCl und dampfte im Vakuum zur Trockne ein. Aus Aceton 5,2 g (62%) Kristalle vom Smp. 96°.

$C_{16}H_{22}ONCl$, H_2O (297,7) Ber. C 64,52 H 8,13 Cl 11,91% Gef. C 64,55 H 8,05 Cl 11,81%

1-Phenyl-2-methyl-2-pyrrolidino-pentan-1-on-HCl (XI): 5 g X wurden in 40 ml Wasser mit 0,5 g 5-proz. Pd-Kohle wie oben hydriert und aufgearbeitet. Aus Aceton-Äther farblose Kristalle vom Smp. 170°.

$C_{16}H_{24}ONCl$ (281,8) Ber. C 68,19 H 8,59 Cl 12,58% Gef. C 68,08 H 8,61 Cl 12,33%

SUMMARY

The reported new examples of the STEVENS rearrangement of allyl- (or crotyl-) phenacyl-ammonium salts confirm that the allyl (or crotyl) group migrates rather than the phenacyl group, and that the migration of the crotyl group is accompanied by a shift of the double bond analogous to the shift in an allyl rearrangement.

Forschungsinstitut Dr. A. WANDER A.G., Bern

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] T. S. STEVENS, E. M. CREIGHTON, A. B. GORDON & M. MACNICOL, J. chem. Soc. 1928, 3193.
- [2] T. THOMSON & T. S. STEVENS, J. chem. Soc. 1932, 1932.
- [3] Vgl. Mechanismus: E. F. JENNY & J. DRUEY, Angew. Chem. 74, 152 (1962).
- [4] J. L. DUNN & T. S. STEVENS, J. chem. Soc. 1934, 279.
- [5] B. J. MILLARD & T. S. STEVENS, J. chem. Soc. 1963, 3397.
- [6] W. HEFFE, Franz. Pat. BSM 1166 (Dr. A. WANDER S.A.); Österr. Pat. 225191 (Schweiz. Prior. vom 24. 5. 1960); G. STILLE, H. ACKERMANN, E. EICHENBERGER & H. LAUENER, Arzneimittelforsch. 13, 871 (1963).