

185. Bildung von 2-(1-Methyl-1,4,5,6-tetrahydropyridyl-3)-2-oxazolin-4-on aus 1-Methyl-1,4,5,6-tetrahydronicotinsäureamid und Bromessigsäureäthylester und seine Überführung in O-(1-Methylnipecotinoyl)glykolsäureamid *via* das dazu tautomere Cyclol

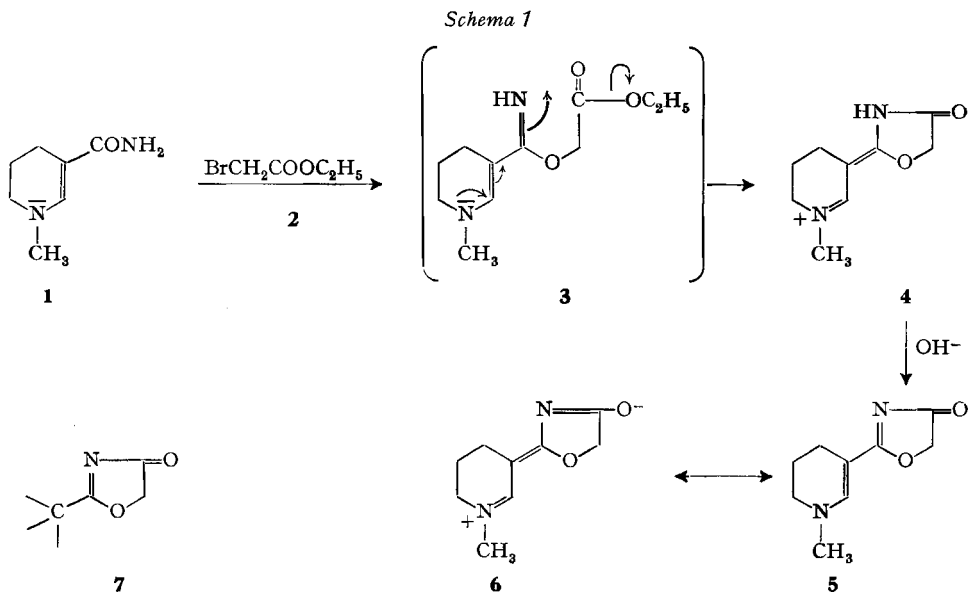
von **Franz Troxler**

SANDOZ AG, Pharma Departement, Chemische Forschung, Basel, Schweiz

(14. VI. 73)

Summary. The main product of the reaction between 1-methyl-1,4,5,6-tetrahydronicotinamide and ethyl bromoacetate is shown to be the 2-(1-methyl-1,4,5,6-tetrahydropyridyl-3)-2-oxazolin-4-one which on partial hydrogenation followed by reaction with alkali affords O-(1-methylnipecotinoyl)glycolic amide, presumably *via* the tautomeric cyclol.

Vor kurzem [1] haben wir darüber berichtet, dass 1-Methyl-1,4,5,6-tetrahydronicotinsäureamid **1** durch Benzylbromid in hoher Ausbeute in 3-Stellung benzyliert wird, und dass die entsprechende Alkylierung mit Bromessigsäureäthylester überwiegend einen anderen Verlauf nimmt unter Bildung eines Hauptprodukts der Summenformel $C_9H_{12}N_2O_2$ (Verbindung **28** in [1]). Wir zeigen nun, dass dieser Verbindung die Struktur **5** zukommt. Da **1** mit Essigsäureäthylester keinerlei Reaktion eingeht, scheint es wahrscheinlich, dass die Bildung von **5** auf dem in Schema 1 skizzierten Weg verstanden werden muss. Initialschritt ist die O-Alkylierung der Säureamid-Gruppe von **1**. Das ist um so überraschender, als wir bei der Umsetzung von **1** mit Benzylbromiden höchstens in Spuren O-Benzylierung beobachtet haben.



Das NMR.-Spektrum (CDCl_3) des Reaktionsprodukts aus **1** + **2** zeigt bei 7,95 ppm ein breites Singulett eines olefinischen Protons [1]. Diese aussergewöhnlich grosse chemische Verschiebung deutet darauf hin, dass die Verbindung in Lösung in der Betainform **6** vorliegt. Die Möglichkeit zur Bildung von **6** kann auch für die ungewöhnliche Stabilität des Produkts verantwortlich sein¹⁾.

2-Oxazolin-4-one des Typus **7** wurden bisher nur sehr wenig bearbeitet. Beschrieben ist ihre Herstellung auf folgenden Wegen: Einwirkung von Diazomethan auf Acylisocyanate [2] [3], Cyclisierung von α -Halogenimiden [4], Einwirkung von Benzoylchlorid auf 5,5-Diphenyl-1,2,3-triazolon-4 [5], Reaktion von α -Dicarbonylverbindungen mit Acylisocyanaten [6], Cyclisierung von Imiden α , β -ungesättigter Säuren mit Brom [7], Umsetzung von Isonitrilen mit Acylisocyanaten [8] und von Säurechloriden mit α -Chlorsäureamiden [9]. Dagegen scheint noch keine Synthese durch Reaktion eines Säureamids mit einem α -Halogensäureester bekannt zu sein.

Hydrierung mit Platin in Methanol überführt **5** und sein Hydrochlorid in ein Gemisch zweier diastereomerer Tetrahydroverbindungen, aus dem **8** durch fraktionierte Kristallisation der Hydrogenmaleinate abgetrennt werden konnte. Bricht man die Hydrierung des Hydrochlorids jedoch nach Aufnahme von 1 mol Wasserstoff ab und schüttelt das Rohprodukt zwischen Na_2CO_3 -Lösung und Methylenchlorid aus, so gewinnt man – neben etwas Ausgangsmaterial und wenig **8** – ein Reduktionsprodukt, das sich von **5** durch den Mehrgehalt von 2 H-Atomen und von den Elementen einer Molekel Wasser unterscheidet. Sein NMR.-Spektrum ist demjenigen von **8** ähnlich; als auffallendster Unterschied fehlt jedoch das Multipllett bei 5,15 ppm (Wasserstoff in Stellung 2 des Oxazolidon-Ringes). Für die Verbindung kam somit die Cyclol-Struktur **9a** oder eine der dazu tautomeren offenen Formen **9b** oder **9c** [10] in Betracht (Schema 2).

Zur Analyse des in Schema 2 skizzierten Tautomerie-systems wurden die ^1H - und ^{13}C -NMR.-Spektren herangezogen:

– weder das Protonen-Spektrum in CDCl_3 oder $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$, noch das ^{13}C -NMR.-Spektrum liefert irgend einen Hinweis auf das Vorliegen eines Gemisches;

– die chemische Verschiebung der Signale der austauschbaren Protonen (6,8 und 7,7 ppm in CDCl_3 und 7,2 und 7,4 ppm in $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) schliesst die Hydroxymethylimid-Struktur **9b** aus und spricht auch gegen das Vorliegen von **9a**;

– die gleich grosse Austauschgeschwindigkeit beider austauschbarer Protonen ist ebenfalls mit **9a** schlecht vereinbar (erfahrungsgemäss ist die Austauschgeschwindigkeit vom Cyclol-OH grösser als die vom Amid-NH);

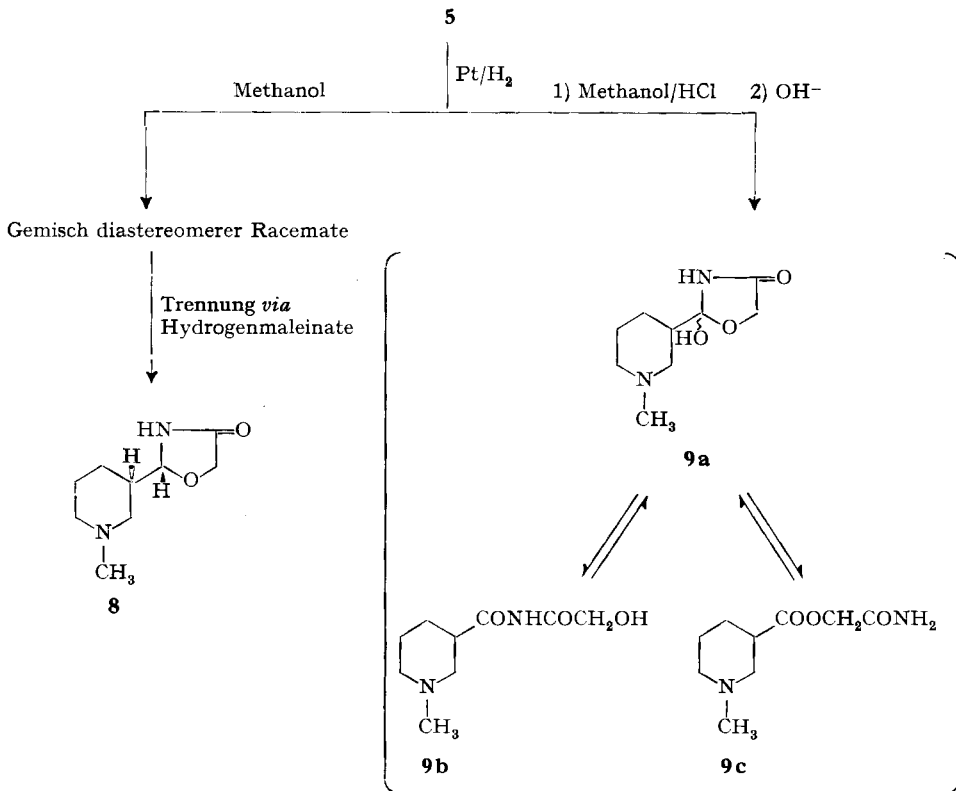
– das ^{13}C -Spektrum zeigt das Vorliegen von 2 sp^2 -hybridisierten und 7 sp^3 -hybridisierten Kernen, was nur mit Strukturen **9b** und **9c** vereinbar ist.

Da **9b** aufgrund des Protonen-Spektrums ausscheidet, steht somit fest, dass **9** in CDCl_3 und $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ unter den Aufnahmebedingungen ausschliesslich in der offenen Ester-Amid-Form **9c** vorliegt.

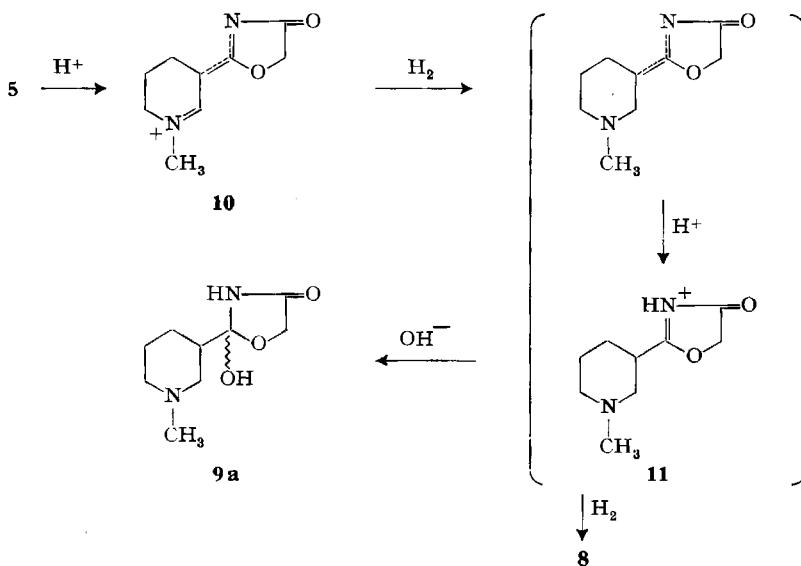
Die Bildung von **9a** lässt sich auf dem in Schema 3 skizzierten Weg verstehen: die Protonierung von **5** liefert **10**, worin die Lage der Doppelbindung unbestimmt bleibt. **10** geht durch Aufnahme von 1 mol H_2 und Protonierung des Reduktionspro-

¹⁾ Verbindungen des Typus **7** gelten als wenig stabil (vergl. [2]).

Schema 2



Schema 3



duktes in **11** über, das durch weitere Hydrierung in **8** übergeht und andererseits, durch Addition von OH^- , **9a** liefert.

Es scheint somit vernünftig, **9a** als Primärprodukt zu betrachten, das sich sekundär zu **9c** tautomerisiert.

Frau *T. Zardin* und Herrn *H.-R. Loosli* danke ich für Aufnahme und Diskussion der Kernresonanz-Spektren. Die aufgetretene Unsicherheit in der Interpretation des NMR.-Spektrums von **5** veranlasste uns, die Struktur dieser Verbindung und des Tetrahydro-Derivats **8** durch Röntgenstrukturanalyse zu sichern. Ich danke Herrn *H. P. Weber* und seinen Mitarbeitern für diese Analysen. Über Methodik und Resultate werden sie a.a.O. berichten.

Experimenteller Teil

1. (3*R*, 5; 2'*S*, *R*)-2-(1-Methyl-piperidyl-3)-oxazolidin-4-on (**8**). Eine Lösung von 15 g **5** [1] in 250 ml Methanol hydrierte man mit 1,7 g Platinoxid, wobei im Laufe von 24 Std. 2 Mol-Äqu. Wasserstoff aufgenommen wurden. Nach dem Abfiltrieren des Katalysators setzte man 9,45 g Maleinsäure zu, engte die Lösung bis zum Sirup ein und brachte dann 7 g Hydrogenmaleinat von **8** durch Acetonzusatz zur Kristallisation. Base: $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$ (184,2), Smp. 125–127° (Äther/Petroläther). IR.-Spektrum (CH_2Cl_2): breite tiefe Bande bei 1710–1730 cm^{-1} ; NH-Bande bei 3450 cm^{-1} . NCH_3 -Bande bei 2800 cm^{-1} . ^1H -NMR.-Spektrum (CDCl_3)² 2,3 (*s*, 3H, NCH_3); 1–3 (*mc*, 9H, Piperidinring-Protonen); 4,2 (*d*, 2H, Protonen in 5-Stellung des Oxazolidonrings); 5,15 (*m*, 1H, Proton in 2-Stellung des Oxazolidonrings); $J_{2/5}$ 1,8 Hz, $J_{3/5}$ 4 Hz; 8,4 (*s*, 1H, CONH).

Hydrogenmaleinat: Smp. 159–161° (Aceton).

2. *O*-(1-Methylnipecotinoyl)glykolsäureamid (**9c**). Eine Lösung von 1 g **5** in 13 ml Methanol und 5,6 ml 1*N* HCl hydrierte man mit 100 mg Platinoxid. Man unterbrach die Hydrierung nach Aufnahme von 1,1 Mol-Äqu. Wasserstoff, verdampfte nach Abtrennen des Katalysators zur Trockne, schüttelte den Rückstand zwischen Sodalösung und Methylenchlorid aus und chromatographierte das Rohprodukt an 30 g Kieselgel. Dabei wurden mit Methylenchlorid + 2% Methanol etwas Ausgangsmaterial, mit CH_2Cl_2 + 4% Methanol, 500 mg **9c** und mit CH_2Cl_2 + 10% Methanol Tetrahydroverbindung eluiert. **9c** liess sich nach Destillation im Hochvakuum (150°) aus Essigester kristallisieren: $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$ (200,3), Smp. 96–98°. ^1H -NMR.-Spektrum (CDCl_3): 1,7 (*m*, 4H); 2,25 (*s*, 3H); 2,4–2,9 (*mc*, 5H); 4,35 und 4,9 (AB-System, $J_{A/B}$ 15 Hz, CH_2 -Gruppe der Seitenkette); 6,8 und 7,7 (je 1H, breit, austauschbar, NH).

^{13}C -NMR.-Spektrum (aufgenommen in CDCl_3 auf einem Bruker HX-90 E bei 22,63 MHz; Bezugssignal $\delta_{\text{TMS}} = 0$): 7 Signale zwischen 23,0 und 61,9; je 1 Signal bei 170,4 und 171,9.

IR.-Spektrum (CH_2Cl_2): neben mehreren Banden in der NH/OH-Region, charakteristische scharfe Bande bei 2800 cm^{-1} (NCH_3) und tiefe Banden bei 1690 und 1740 cm^{-1} .

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] *F. Troxler*, *Helv.* **56**, 374 (1973).
- [2] *E. J. Browne*, *E. E. Nunn* & *J. B. Polya*, *J. chem. Soc. C* **1970**, 1515.
- [3] *J. C. Sheehan* & *P. T. Izzo*, *J. Amer. chem. Soc.* **71**, 4059 (1949); *R. Neidlein* & *R. Bottler*, *Chem. Ber.* **100**, 698 (1967).
- [4] *S. Rao* & *R. Filler*, *J. chem. Soc. D* **1970**, 1622.
- [5] *K. Hohenlohe-Oehringen*, *Mh. Chem.* **89**, 588 (1958).
- [6] *F. Ramirez* & *C. D. Telefus*, *J. org. Chemistry* **34**, 376 (1969).
- [7] *I. V. Smolanka*, *S. M. Khripak* & *V. I. Staninets*, *Ukr. Chim. Ž.* **30**, 950 (1964); *Chem. Abstr.* **62**, 2770^a (1965).
- [8] *R. Neidlein*, *Chem. Ber.* **97**, 3476 (1964).
- [9] *I. V. Smolanka*, *S. M. Khripak* & *V. I. Staninets*, *Ukr. Chim. Ž.* **32**, 202 (1066); *Chem. Abstr.* **64**, 15863^e (1966); *S. M. Khripak*, *I. V. Smolanka* & *V. I. Staninets*, *Ukr. Chim. Ž.* **30**, 618 (1964); *Chem. Abstr.* **61**, 9485^h (1964).
- [10] *R. G. Griot* & *A. J. Frey*, *Tetrahedron* **19**, 1661 (1963); *R. C. Sheppard*, *Experientia* **19**, 125 (1963).

²) Die ^1H -NMR.-Spektren wurden bei 60 MHz aufgenommen; Bezugssignal $\delta_{\text{TMS}} = 0$. Die chemischen Verschiebungen sind in ppm angegeben.