

Zur Kenntnis des α -(1'-Piperidino)- β,β -dimethyl- γ -oxy-butyrilactons.

Von
H. Bretschneider und H. Haas.

Aus dem Chemischen Institut der Universität Innsbruck.

(Eingelangt am 5. Febr. 1951. Vorgelegt in der Sitzung am 22. Febr. 1951.)

In einer vorangehenden Mitteilung¹ wurde die Darstellung des Toluolsulfonsäureesters des d(-) α -Oxy- β,β -dimethyl- γ -butyrilactons (I) beschrieben sowie seine durch Alkali bewirkte Hydrolyse bzw. sein Zerfall, bei welcher Toluolsulfonsäure und Ausgangslacton bzw. Formaldehyd und β,β -Dimethylacrylsäure als Spaltstücke entstanden. Der ebenfalls dargestellte *racemische* Tosylester diente als Ausgangsmaterial für vorliegende Arbeit, die sich die Synthese basisch substituierter Lactone zum Ziele setzte, aber aus äußeren Gründen vor der angestrebten Einführung an sich physiologisch aktiver, komplizierterer basischer Reste abgebrochen werden mußte.

An Verbindungen, welche mit der hier angestrebten in nahem Zusammenhang stehen, sind das von *E. Fischer*² hergestellte, von *M. D. Armstrong*³ genauer untersuchte Lacton der α -Amino- γ -oxybuttersäure zu nennen, sowie der einfachste Grundkörper unserer Reihe mit primärer Aminogruppe, das von *Th. Wieland*⁴ und von *F. W. Holly*⁵ hergestellte α -Amino- β,β -dimethyl- γ -oxybutyrilacton. Über Synthesen anders substituierter, basisch substituierter Lactone berichtet eine interessante Arbeit von *E. Walton*⁶.

Für die Reaktion des (I) mit organischen Basen ist ein Versuch mit Benzylamin charakteristisch, der zeigte, daß beim Erhitzen eines äqui-

¹ *H. Bretschneider* und *H. Haas*, *Mh. Chem.* **81**, 945 (1950).

² *Ber. dtsh. chem. Ges.* **40**, 106 (1907).

³ *J. Amer. chem. Soc.* **70**, 1756 (1948).

⁴ *Ber. dtsh. chem. Ges.* **81**, 324 (1948).

⁵ *J. Amer. chem. Soc.* **70**, 3088 (1948).

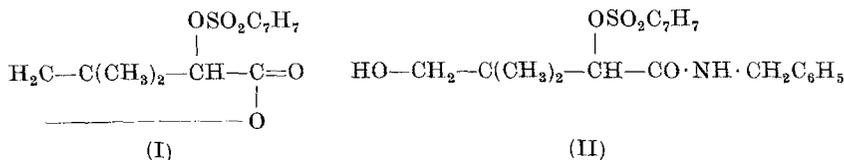
⁶ *J. chem. Soc. London* **1945**, 315.

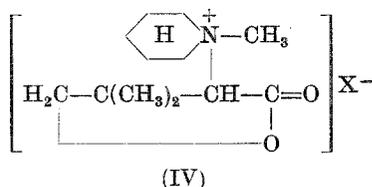
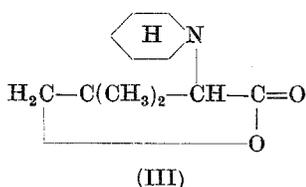
molaren Gemisches in erster Reaktion Öffnung des Lactonringes unter Bildung des γ -Oxy- α -tosyloxy- β,β -dimethylbuttersäure-benzylamids (II) erfolgt. Der Versuch, beim Umsatz von (I) mit Piperidin diese zu einem unerwünschten Verbrauch des Amins führende Nebenreaktion durch Erhitzen des Na-Salzes von (I) in methanolischer Lösung mit 1 Mol Piperidin zu vermeiden und so direkt zum gesuchten Lacton (III) zu gelangen, führte nur in geringer Ausbeute zu diesem. Es wurde daher (I) mit 3 Mol Piperidin zum Umsatz gebracht; nach Abtrennung der nicht basischen Anteile konnte (III) als kristallin erstarrende Masse vom Schmp. 33° erhalten werden. Aus der Lösung des kristallisierten und hoch schmelzenden Hydrochlorids der Lactonbase scheidet Kalilauge ein Öl ab, das beim Kochen in Lösung geht. Aus dieser Lösung ist durch CO_2 keine Abscheidung zu erzielen. Das kristallisierte Jodmethylat des Piperidinolactons (IVa) wurde einerseits mit AgCl in ein kristallisiertes Chlormethylat (IVb) verwandelt, andererseits mit Ag_2O behandelt. Die Analyse des kristallisierten Reaktionsproduktes der Ag_2O -Behandlung zeigte, daß kein *Hofmann*-Abbau eingetreten war, sondern das Betain (V) gebildet wurde. Dafür sprachen auch die Löslichkeitseigenschaften des Reaktionsproduktes (schwere Löslichkeit in Äther, leichte in Wasser). Die wäßrige Lösung von (V) reagiert völlig neutral. Durch die bei zirka 170° durchgeführte thermische Zersetzung des Betains (V) wird neben anderen nichtidentifizierten Produkten das Lacton (III) rückgebildet, dessen Nachweis durch die Mischprobe der Chlorhydrate erfolgte.

Die pharmakologische Untersuchung des Chlorhydrats von (III) und des Chlormethylats (IVb) ergab, daß es sich um sehr schwach wirksame bzw. unwirksame Verbindungen handelt. Beobachtbar waren eine geringe Blutdrucksenkung, schwache spasmolytische Wirkung in großen Dosen und eine nur angedeutete, jedenfalls nicht spezifische Antiadrenalinwirkung. — (IVb), im Nematodentest auf vermicide Wirksamkeit geprüft, erwies sich als völlig unwirksam.

Wir danken der wissenschaftlichen Abteilung der Hoffmann-La Roche A. G. Basel für die Ausführung der pharmakologischen Prüfung, der Hoffmann-La Roche A. G. Wien für die Förderung dieser Arbeit.

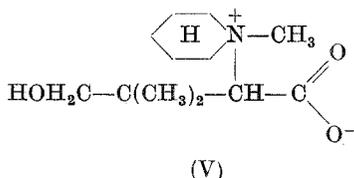
Formelschema.





(IV a): X = J

(IV b): X = Cl



Experimenteller Teil.

(H. Haas.)

d-(+)- α -Tosyloxy- γ -oxy- β,β -dimethyl-buttersäurebenzylamid (II).

5,68 g (I) wurden mit 2,14 g (1 Mol bezogen auf I) Benzylamin 3 Stdn. am Wasserbad erhitzt. Die resultierende, in der Wärme klare Schmelze wurde in CHCl_3 gelöst und zur Entfernung nicht umgesetzten Benzylamins mit 1 n HCl ausgezogen. Die Chloroformlösung wurde mit Soda entsäuert und mit konz. Kochsalzlösung nachgewaschen. Als Trockenrest verblieben 7,43 g einer kristallinen Masse, die nach 1maligem Umkristallisieren aus Methanol-Wasser den konstanten Schmp. 110 bis 111° zeigte (5,2 g, das sind 70% d. Th.). $[\alpha]_D = +46,5^\circ$ ($\alpha = +9,3$, $c = 20$, CHCl_3).

$\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{O}_5\text{SN}$ (391,26). Ber. C 61,34, H 6,44. Gef. C 61,23, H 6,55.

Umsatz des Natriumsalzes von d,l-(I) mit Piperidin in methanol. Lösung.

10,08 g d,l-(I) wurden mit 1 Äquivalent 1 n Natriummethylatlösung in das Alkalisalz¹ übergeführt und mit 3,56 ccm Piperidin (1 Mol bezogen auf I) 10 Stdn. im Autoklaven unter NaJ-Zusatz (10% eines Äquiv.) auf 120° Badtemp. erhitzt. Der noch stark piperidininhaltige Vakuumdestillatrest wurde mit 1 n HCl (klare Lösung) 1 Std. am Wasserbad rückflußerhitzt, nach dem Erkalten sodaalkalisch gemacht (Trübung) und mit Äther ausgezogen. Als Äthereindampfrest wurden 2,3 g eines leicht beweglichen Öles erhalten, welches der Kugelrohrdestillation bei 0,5 mm unterworfen wurde. Bei 75 bis 80° Luftbadtemp. ging eine farblose Fraktion (1,85 g) über, die stark basisch reagierte. 1,1 g des Destillats wurde durch Äther-Salzsäure in ein Chlorhydrat übergeführt, wobei 0,22 g eines Kristallisats vom Zersp. 244 bis 245° (Block) erhalten wurden. Ein Mischschmp. mit Piperidinechlorhydrat (Schmp. 244°) ergab eine merkliche Depression, nicht jedoch die Mischprobe mit dem im untenstehenden Versuch erhaltenen Hydrochlorid von (III).

Direkte Kondensation von d,l-(I) mit Piperidin.

11,36 g d,l-(I) wurden mit 3 Äquiv. Piperidin (10,21 g) 13 Stdn. im Ölbad (Steigrohr) auf 110° erhitzt. Die beim Erkalten teilweise kristallisierende, bräunliche Schmelze wurde mit warmem Äther digeriert (Kristallisation). Die nach dem Erkalten (Eiswasser) abgesaugten Kristalle wurden mehrmals mit Äther nachgewaschen. Es resultierten 9,4 g (86% d. Th.) toluolsulfonsaures Piperidin (Sublimation ab 120° auf dem *Kofler*-Apparat, identifiziert durch Überführung in das Piperidinpicrat). Der Äthereindampfstrest wurde mit 1 n HCl bis zur stark kongosauren Reaktion versetzt und am Wasserbad 3 Stdn. rückflußerhitzt. Das sich beim Erkalten abscheidende Öl wurde in Äther aufgenommen. Diese nicht basischen Anteile (1,17 g, das sind 10% des eingesetzten Materials) waren uneinheitlich und konnten durch Äther in eine „S“-haltige, leicht lösliche Ölfraction und ein ebenfalls „S“-haltiges schwerlösliches Kristallisat (0,13 g) vom Schmp. 109 bis 113° zerlegt werden, wurden aber nicht weiter untersucht.

Die saure Lösung der basischen Anteile wurde karbonatalkalisch gemacht, das ausgeschiedene Öl in Äther aufgenommen und der Trockenrest im Vak. hergestellt (4,9 g Öl). Durch Vakuumdestillation bei 0,8 mm wurde in 0,41 g eines öligen, kristallisierenden basischen Vorlaufes und in die bei 110° siedende Hauptmenge (3,7 g, das sind 45% d. Th.) getrennt. Die Hauptfraction kristallisierte auf Impfen durch, Schmp. 30 bis 33°. Die Verbindung ist leicht löslich in Äther, Alkoholen und Aceton, schwer löslich in Wasser, dem sie eine eben deutlich alkalische Reaktion erteilt. Zur Analyse gelangte das (III)-Hydrochlorid: 1,2 g kristallisierte Base wurden in 2,5 ccm Äthanol gelöst und das Chlorhydrat mit Äther-Salzsäure hergestellt (1,4 g). Zur Reinigung wurden 0,2 g unter Erwärmen in absol. Alkohol gelöst und erkaltet mit Äther bis zur stark milchigen Trübung versetzt. Das Chlorhydrat kristallisierte nach einigem Stehen aus (0,17 g). Der konst. Zersp. liegt bei 244 bis 245°. Das Salz läßt sich bei 0,5 mm und 90 bis 120° Luftbadtemp. unzersetzt sublimieren.

$C_{11}H_{20}O_2NCl$ (233,62). Ber. C 56,50, H 8,63, N 6,00.

Gef. C 56,52, H 8,71, N 5,97.

Beim Behandeln des (III)-Hydrochlorids mit 1 n Lauge in der Wärme tritt rasch Lösung der abgeschiedenen Base ein (Öffnen des Laktanringes). Sättigen mit CO_2 scheidet jedoch das Ausgangsmaterial nicht mehr ab.

Jodmethylat (IV a.) 8,07 g Base wurden in 10 ccm Aceton gelöst und mit 10 ccm Jodmethyl im Bombenrohr 7 Stdn. auf 90° (Ölbadtemp.) erhitzt. Die beim Erkalten der Lösung beginnende Kristallisation wurde durch Ätherzugabe vervollständigt. Es wurden 12,4 g (89% d. Th.) eines gut wasserlös. Kristallisates erhalten, das bei 197° u. Zers. schmilzt. Zur Analyse wurde mit Methanol-Äther umgefällt und der konstante Zersp. von 198° erhalten.

$C_{12}H_{22}O_2NJ$ (339,1). Ber. C 42,46, H 6,54, J 37,43.

Gef. C 42,40, H 6,58, J 37,44.

Chlormethylat (IV b.) 5 g Jodmethylat der Base (III) wurden in 70 ccm Wasser gelöst und unter Zugabe von 15 g AgCl 16 Stdn. bei Zimmertemp. geschüttelt. Nach Entfernung des Halogensilbers wurde der Eindampfstrest hergestellt und das erhaltene Öl mehrmals mit Aceton-Äther behandelt und so zur Kristallisation gebracht. Ausbeute 3,3 g (zirka 90% d. Th.). Zur Reinigung wurde aus Methanol-Äther umgefällt und der konstante Schmp. 233 bis 234° erhalten. Die Substanz schmilzt teilweise bei 140°, erstarrt jedoch

wieder unter Dunkelfärbung (*Kofler*-Apparat). Das Chlormethylat scheint etwas hygroskopisch zu sein, es ist gut löslich in Wasser, Alkohol, unlöslich in Äther. Zur Analyse gelangte das bei 0,02 mm und 118° getrocknete Präparat.

$C_{12}H_{22}O_2NCl$ (247,64). Ber. C 58,15, H 8,95, Cl 14,32.

Gef. C 58,05, H 8,85, Cl 14,50.

Betain (V). 4,8 g Jodmethylat (IVa) wurden in 70 ccm Wasser gelöst und mit frisch bereitetem Silberoxyd (aus 7,5 g $AgNO_3$) zirka 17 Stdn. bei Zimmertemp. geschüttelt und das Filtrat (Blaubandfilter) zur Entfernung von kolloidalem Silberoxyd 6 Stdn. mit 2 g Aktivkohle geschüttelt. Der Vakuum eindampfrest der Wasserlösung betrug 2,8 g (87% d. Th.) eines rein weißen Kristallisats vom Zersp. 167 bis 170°. Zur Reinigung wurde aus Methanol-Äther umgefällt, wonach der konstante Zersp. von 175 bis 176° erhalten wurde. Das Salz ist leicht löslich in Wasser, Alkohol, unlöslich in Äther. Die wäßr. Lösung reagiert völlig neutral.

$C_{12}H_{23}O_3N$ (229,19). Ber. C 62,83, H 10,12, N 6,11.

Gef. C 62,63, H 10,15, N 6,11.

Thermische Zersetzung des Betains (V). 0,2 g (V) wurden in einem offenen Kugelrohr im Luftbad bei ansteigender Temp. erhitzt, bis eine Badtemp. von 170° erreicht war. Es entwichen stark basisch riechende Dämpfe, eine geringe Menge destillierte innerhalb des Rohres. Das darauf bei 0,2 mm und 90° Luftbadtemp. erhaltene, teilweise kristalline Destillat (0,15 g) wurde mit ätherischer Salzsäure behandelt. Es resultierten 0,02 g Kristalle, die sich nach Schmp. und Mischprobe als (III)-Hydrochlorid erwiesen.