

Über den 3,7-Dimethyl-5-phenyl-9-oxo-bispidincarbonsäureester-(I)

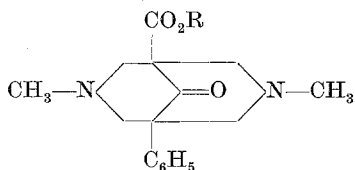
Von

K. Hohenlohe-Oehringen und D. Saffer¹

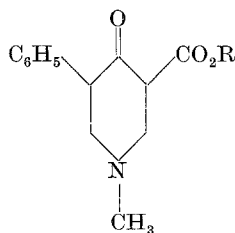
Aus dem Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie
der Universität Innsbruck

(Eingegangen am 24. Januar 1961)

Die *Mannich*-Reaktion von γ -Phenylacetessigester mit Methylamin und 2 Mol Formaldehyd führt nicht zum 5-Phenyl-3-carbalkoxy-1-N-methylpiperidon(II), sondern ohne bisher isolierbare Zwischenstufen zum Aufbau des bicyclischen Bispidinderivates (I); dabei treten 2 weitere Mol Formaldehyd und 1 Mol Methylamin in Reaktion.



I



II

Das Bispidin-ringsystem ist in zahlreichen Naturstoffen vertreten, die besonders in jüngerer Zeit Gegenstand intensiver Forschung wurden. Der Grundkörper wurde 1954 von *F. Bohlmann*² durch reduktive Cyclisierung von Pyridin-3,5-dicarbonsäuredinitril dargestellt. Jedoch schon lange bevor der erste Naturstoff mit Bispidinringsystem bekannt war, haben *Mannich* und *Moos*³ die Synthese einiger Verbindungen mit Bispidinstruktur beschrieben, welche sie durch Kondensation von 4-Piperidon-3,5-dicarbonsäureester mit Amin und Formaldehyd erhielten.

¹ *D. Saffer*, Dissertation Universität Innsbruck 1953.

² *F. Bohlmann*, *N. O. Stava* und *P. Keller*, *Ann. Chem.* **587**, 162 (1954).

³ *C. Mannich* und *P. Moos*, *Ber. dtsh. chem. Ges.* **63**, 608 (1930).

Von *Zu Yoong Kyi* und *Walter Wilson*^{4, 5} wurde die erste Synthese eines Bispidinderivates direkt aus den Komponenten Dibenzylketon, Formaldehyd und Methylamin beschrieben. Genannte Verfasser⁴ versuchten ebenso auch γ -Phenylacetessigester mit Methylamin und Formaldehyd zu (I) zu kondensieren, erhielten jedoch nur Mischungen öligler Basen.

In Unkenntnis dieser letzteren Arbeiten⁴ wurde in unserem Laboratorium erstmals von *D. Saffer* ebenfalls die Reaktion von γ -Phenylacetessigester mit Methylamin und Formaldehyd studiert, in der Absicht, das 5-Phenyl-3-carbalkoxyl-N-methylpiperidon-(4) darzustellen, welches für weitere Synthesen benötigt wurde.

Durch Kondensation der Reaktionspartner in Eisessig oder Alkohol als Lösungsmittel wurden etwa 60% d. Th. (berechnet für das Bispidinderivat) eines Rohbasengemisches erhalten, aus dem durch Kristallisation aus Alkohol 15%, durch chromatographische Reinigung an Al_2O_3 und nachfolgende Kristallisation aus Alkohol 20—25% d. Th. an Verbindung (I) gewonnen wurden. I gibt in Übereinstimmung mit analogen Befunden in der Literatur^{3, 4} keine Reaktion mit Carbonylreagenzien und hat nur 1 basisches Zentrum.

Experimenteller Teil

Der γ -Phenylacetessigester wurde durch Säurespaltung von Phenacetylacetessigester mit Natriummethylat bzw. Natriumäthylat nach einer Vorschrift von *H. Hunsdiecker*⁶ gewonnen.

3,7-Dimethyl-5-phenyl-9-oxobispidin-carbonsäuremethylester-(1)

Eine Mischung aus 7 g γ -Phenylacetessigsäuremethylester, 7 ml 40proz. wäbr. Methylaminlösung, 3,8 g Paraformaldehyd, 10 ml Eisessig und 20 ml Methanol wurde 45 Min. am Wasserbad erhitzt. Nach dem Abkühlen wurden die überschüssigen Lösungsmittel im Vak. entfernt und der Rückstand auf Basen aufgearbeitet. Aus dem Rohbasengemisch (6 g) wurden durch Kristallisation aus Methanol 1,7 g (15% d. Th.) des Methylesters von (I) in farblosen Nadeln vom Schmp. 104—107° erhalten. Zur Analyse wurde aus Äther/Petroläther umkristallisiert.

$\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$ (302,36). Ber. N 9,27. Gef. N 9,21.

Das in gelben Nadeln vom Schmp. 174° kristallisierte Pikrat ist in Wasser und Methanol schwer, in Aceton sehr leicht löslich und wurde zur Analyse aus Methanol umkristallisiert.

$\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3 \cdot \text{C}_6\text{H}_3\text{N}_3\text{O}_7$ (531,47). Ber. C 51,97, H 4,74, N 13,18.
Gef. C 52,09, H 4,65, N 13,17.

⁴ *Zu Yoong Kyi* und *W. Wilson*, J. Chem. Soc. [London] **1951**, 1706.

⁵ Vgl. hierzu: *H. Stetter*, *J. Schaefer* und *K. Dieminger*, Angew. Chem. **70**, 52 (1958).

⁶ *H. Hunsdiecker*, Ber. dtsh. chem. Ges. **75**, 447 (1942).

Die Mutterlauge des ersten Kristallisates wurden eingedampft, der Rückstand in Benzol/Petroläther 2:1 gelöst und an der 15fachen Menge Aluminiumoxyd mit demselben Lösungsmittelgemisch als Eluierungsmittel chromatographisch gereinigt. Der Rückstand des Eluates wurde aus wenig Methanol kristallisiert. 1,2 g (11% d. Th.) vom Schmp. 104—107° (ident. mit obigem). Die Verbindung ist in den gebräuchlichen organischen Lösungsmitteln mit Ausnahme von Petroläther leicht löslich und bei 0,5 mm Hg unzersetzt destillierbar (Sdp. 110°/0,5 mm).

Die Darstellung des Äthylesters erfolgte vollkommen analog obiger Arbeitsvorschrift aus γ -Phenylacetessigsäureäthylester mit Äthanol statt Methanol als Lösungsmittel. Auch die Ausbeuten lagen in der gleichen Höhe.

Der Äthylester von (I) kristallisiert aus Äthanol in farblosen Nadeln vom Schmp. 152° und wurde zur Analyse aus Äthanol umkristallisiert.

$C_{18}H_{24}N_2O_3$ (316,39). Ber. C 68,33, H 7,65, N 8,85.
Gef. C 68,48, H 7,68, N 8,91.

Das in Nadeln vom Schmp. 199—200° kristallisierte Pikrat wurde zur Analyse aus Äthanol unter Zusatz von etwas Aceton umkristallisiert.

$C_{18}H_{24}N_2O_3 \cdot C_6H_3N_3O_7$ (545,50). Ber. C 52,84, H 4,99, N 12,84.
Gef. C 52,92, H 4,96, N 12,80.