

Mannichreaktion am Acroylessigester

Von

K. Hohenlohe-Oehringen

Aus dem Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie
der Universität Innsbruck

(Eingegangen am 5. März 1962)

Aus Acroylessigester (I), Methylamin und Phenylacetaldehyd ist in 30–40% Ausb. 1-Methyl-2-benzyl-3-carbäthoxypiperidon-(4) (II) zugänglich. Über Synthese und Eigenschaften dieser Verbindung wird berichtet.

Im Zusammenhang mit synthetischen Versuchen auf dem Naturstoffgebiet suchten wir nach einer einfachen Synthese des 1-Methyl-2-benzyl-3-carbäthoxypiperidons-(4) (II). So sollte z. B. die *Mannich*-reaktion von Acroylessigester¹ (I) als reaktiver H-Komponente mit Phenylacetaldehyd und Methylamin unter gleichzeitigem Ringschluß direkt die gewünschte Verbindung (II) liefern. Über derartige Kondensationen von α,β -ungesättigten Carbonylverbindungen mit Aldehyden und primären Aminen unter gleichzeitiger Addition der Aminogruppe an die olefinische Doppelbindung zum Aufbau von 4-Piperidonen liegen unseres Wissens zur Zeit nur negative Beobachtungen vor^{2,3}, wenn man von der Reaktion des Benzylidenacetons mit Benzalanilin zum 1,2,6-Triphenylpiperidon-(4) absieht⁴. Trotz dieser etwas ungünstigen Prämisse* versuchten wir die Kondensation von Acroylessigester mit

* Anm.: In jüngerer Zeit gelang es *Nazarov*⁵, durch Zerlegen obiger Reaktion in zwei Teilstufen: a) *Mannich*kondensation von α,β -unges. Carbonylverbindung als reakt. H-Komponente mit Formaldehyd und Sekundäramin und b) Austausch der Aminokomponente durch Einwirkung eines Überschusses an Amin mit gleichzeitiger Addition an die olefinische Doppelbindung, erträgliche Ausbeuten an Piperidonen zu erhalten.

¹ *I. N. Nazarov* und *S. I. Zav'yalov*, *J. Obshechi Chim.* **23**, 1703 (1953); *Chem. Abstr.* **48**, 13 668f (1954).

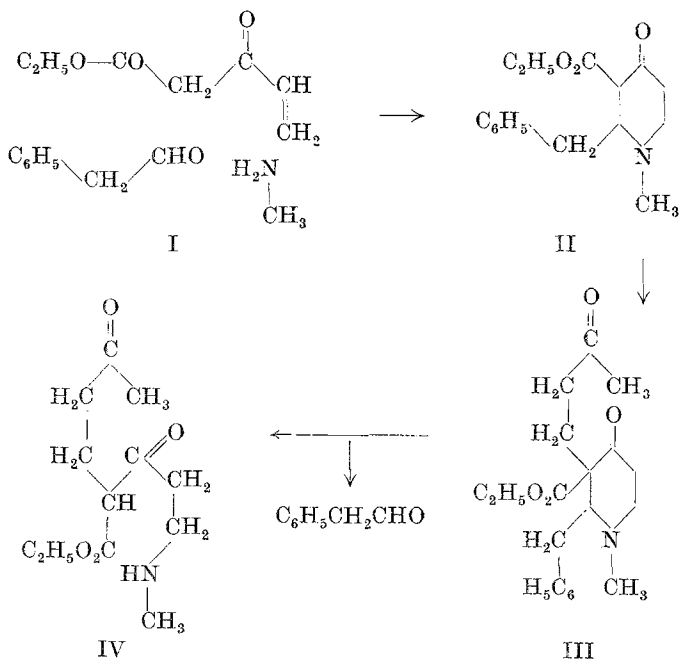
² *H. Hellmann*, α -Aminoalkylierung, pg. 115f, Verl. Chemie (1960).

³ *C. Mannich* und *O. Hieronimus*, *Ber. dtsch. chem. Ges.* **75**, 49 (1942).

⁴ *C. Mayer*, *Bull. soc. chim. France* [3] **31**, 985 (1904).

⁵ *I. N. Nazarov* und *E. A. Mistryukov*, *Izvest. Akad. Nauk SSSR, Otdel. Chim. Nauk* (1958), 584 (*Chem. Abstr.* **52**, 20 159c [1958]).

Phenylacetaldehyd und Methylamin und erhielten befriedigende Ausbeuten an (II) nur dann, wenn in dem schwach autoalkalischen Medium bei einer Reaktionstemp. von -10 bis -20° gearbeitet wurde (Vers. 2). Der Grund für dieses Verhalten dürfte darin liegen, daß schon in schwach saurer Lösung ($\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$) eine Reversion der *Mannichreaktion* erfolgt (s. unten).



Das Piperidon (II) ist ziemlich solvolyse-empfindlich. Diese Instabilität, die sich schon beim Umkristallisieren aus polarem Solvens durch Verluste bemerkbar machte, zeigte sich besonders bei Versuchen, an (II) synthetische Operationen vorzunehmen. So konnte z. B. bei der *Michael*-addition von Methylvinylketon an (II) nie eine höhere Ausbeute an Verbindung (III) als etwa 40% d. Th. erzielt werden (Vers. 3). Von den basischen Nebenprodukten der Reaktion konnte nur eine Verbindung (IV) in mäßiger Ausbeute rein isoliert werden. (IV) wurde auch als einziges basisches Reaktionsprodukt in nahezu quantitativer Ausbeute erhalten, wenn (III) als Chlorhydrat in alkoholischer Lösung kurze Zeit am Wasserbad erhitzt wurde (Vers. 4). In den Neutralteilen dieses Versuches war Phenylacetaldehyd enthalten, der als Dinitrophenylhydrazon charakterisiert wurde. (III) ist somit noch um einiges instabiler als (II). Auch die hydrolytische Ringöffnung und Spaltung von (III) zu (IV) kann als Umkehr einer *Mannichreaktion* aufgefaßt werden. Die katalytische Beschleunigung durch Protonen ist leicht verständlich. Jedoch scheint

auch eine Spaltung im alkalischen Medium eintreten zu können, denn bei der *Michael*-Addition von Methylvinylketon an (II) zur Darstellung von (III) wurden in erheblicher Menge Neutralkomponenten isoliert, in denen Phenylacetaldehyd enthalten war. Eine quantitative Spaltung von (III) wird ebenfalls erzielt, wenn (III) in Benzol, dem etwas Äthanol zugefügt wurde, durch eine Aluminiumoxydsäule geschickt wird. Auch Versuche zur Cyclodehydratation der Verbindung (III) (Vers. 5) gaben nicht das gewünschte bicyclische Produkt, obwohl in vergleichbaren Fällen⁶ eine derartige Cyclisierung — wenn auch manchmal mit schlechter Ausbeute — durchaus realisierbar ist. In unserem Fall wurde neben Startmaterial (III) und dessen C—C-Hydrolyseprodukt (IV) nur eine weitere Verbindung als Reinsubstanz isoliert, die durch Addition von 1 Mol Wasser an (III) hervorgegangen ist und möglicherweise das Zwischenprodukt der Reaktion (III) → (IV) darstellt. Die Verbindung wurde jedoch nicht weiter untersucht.

Die Instabilität des 1-Methyl-2-benzyl-3-carbäthoxypropylpiperidons-(4) (II) und seines Umwandlungsproduktes (III) ist merkwürdig, zumal über eine ähnliche Labilität von analogen, aber in 2-Stellung unsubstituierten Piperidoncarbonestern (von denen einige beschrieben sind^{6, 7}) nichts bekannt ist. Es scheint somit die Labilität unserer Piperidoncarbonester durch die Aralkylgruppe in 2-Stellung bedingt zu sein. Es liegen hier die Verhältnisse ähnlich wie bei den 9-Oxobispindinen. Auch in dieser Verbindungsklasse ist eine C—C-Hydrolyse möglich, wenn in den Stellungen 3 und 7 (entsprechend 3 und 5 im Piperidin) aktivierende Substituenten und in den Stellungen 2 und 8 (entsprechend 2 und 6 im Piperidinring) Alkylgruppen sitzen⁸. Dagegen sind 9-Oxobispindine, die in den Stellungen 2 und 8 keine Alkylgruppen tragen, stabil.

Für das fördernde Interesse an dieser Arbeit sei Herrn Prof. Dr. *H. Bretschneider*, für sachliche Unterstützung der Firma Hoffmann-La Roche (Wien und Basel) auch an dieser Stelle gedankt.

Experimenteller Teil

Versuch 1: a) Äthoxypropionylchlorid (vgl. Gresham⁹)

β-Propiolacton (200 ml) wurden mit 500 ml benzinvergälltem Alkohol 15 Std. rückflußerhitzt. Das Lösungsmittel wurde abdestilliert und der Rückstand im Vak. fraktioniert. Die β-Äthoxypropionsäure destilliert bei 107°/7 mm; Ausb. 250 g.

⁶ *S. M. McElvain* und *P. H. Parker*, *J. Amer. Chem. Soc.* **78**, 5312 (1956).

⁷ *K. Hohenlohe-Oehringen*, *D. Saffer*, *G. Sporigi* und *H. Bretschneider*, *Mh. Chem.* **92**, 313 (1961).

⁸ *C. Mannich* und *F. Veit*, *Ber. dtsh. chem. Ges.* **68**, 506 (1935).

⁹ *T. L. Gresham*, *J. E. Jansen*, *F. W. Shaver*, *J. T. Gregory* und *W. L. Beears*, *J. Amer. Chem. Soc.* **70**, 1004 (1948).

Die Säure wurde mit 275 g SOCl_2 in das Säurechlorid übergeführt, das durch Destillation (Sdp. 75°) gereinigt wurde. Ausb. 240 g.

b) β -Äthoxypropionylessigester

Die von *Nazarov*¹ angegebene Versuchsanordnung wurde entsprechend dem größeren (10fachen) Ansatz in einigen Punkten abgeändert und vereinfacht:

Zu einer Suspension von Natriumacetessigester (aus 23 g Na, 130 g Acetessigester und 700 ml Äther) wurden unter Rühren und Eiswasserkühlung 140 g β -Äthoxypropionylchlorid in 140 ml Äther zugetropft. Bald nach Beginn der Zugabe geht der Na-Acetessigester im Reaktionsgemisch in Lösung. Nach beendeter Zugabe wird bei Zimmertemp. noch 3 Stdn. gerührt, dann wird die Reaktionsmischung, ohne das NaCl abzutrennen, durch Einleiten von trockenem NH_3 -Gas mit NH_3 gesättigt. Die äther. Phase wird gründlich mit verd. HCl (1:1) und dann mit 5proz. Na_2CO_3 -Lösung gewaschen. Nach Entfernung des Lösungsmittels wird fraktioniert destilliert. Der Äthoxypropionylessigester destillierte bei $75^\circ/1$ mm; Ausb. 52 g.

c) Acroylessigester¹

Es wurde genau nach *Nazarov*¹ verfahren. Als größter Ansatz wurden 20 g β -Äthoxypropionylessigester eingesetzt, wobei noch die Literaturausbeute erreicht wurde.

Versuch 2: *N-Methyl-2-benzyl-3-carbäthoxylpiperidon-(4) (II)*

In einem 250 ml-Dreihalskolben wurden 40 ml einer absol.-äthanol. Methylaminlösung, enthaltend 4 g Methylamin, durch äußere Kühlung mit einer Eis-Kochsalzmischung auf -15° abgekühlt und dann unter Rühren 16 g frisch destillierter Phenylacetaldehyd in 20 ml absol. Äthanol langsam zugetropft. Inzwischen wurden 22 g β -Äthoxypropionylessigester in Acroylessigester übergeführt und dieser (14,5 g) in 30 ml Äthanol 15 Min. nach beendeter Zugabe des Phenylacetaldehydes ebenfalls unter Rühren und äußerer Kühlung (konstant auf -15°) langsam in die Reaktionsmischung eingetropft. Nach beendeter Zugabe wurde unter äußerer Kühlung weitergerührt, bis durch Reiben mit dem Glasstab die Kristallisation des Reaktionsproduktes eingeleitet werden konnte (ca. 30 Min.). Dann wurde abgebrochen und bei -20° 3 Tage stehen gelassen. Durch Filtration wurden 8,5 g (29% d. Th.) des in farblosen Nadeln vom Schmp. 99° kristallisierten Piperidonicarbonsäureesters (II) erhalten. Die in üblicher Weise auf Basen aufgearbeitete Mutterlauge, wobei in verd. HCl schwer lösliche schnell verharzende basische Fraktionen verworfen wurden [rasches Arbeiten wegen Zersetzung von (II) in saurer wie alkalischer Lösung ist nötig], lieferte weitere 1,1 g an (II). (II) ist in wäßrigen Säuren und verd. Lauge leicht löslich, gibt in Alkohol blutrote FeCl_3 -Reaktion und ist in Alkohol und Äther mittelgut löslich. Zur Analyse wurde aus Alkohol umkristallisiert.

$\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}_3$ (275,34). Ber. C 69,79, H 7,69, N 5,09.
Gef. C 69,93, H 7,67, N 5,26.

Versuch 3: *N-Methyl-2-benzyl-3-carbäthoxyl-3-(3-oxobutyl)-piperidon-(4) (III)*

30 mg Na wurden in einer Mischung aus 5 ml Benzol und 1 ml Äthanol aufgelöst und 4 g Piperidonester (II) zugegeben. Nach dessen Lösung wurde mit Leitungswasser gekühlt und 1,4 g Methylvinylketon (1,2 Mol) in 10 ml

Benzol innerhalb 10 Min. zugetropft. Nach 30 Min. bei 10° wurde 2 Stdn. bei Zimmertemp. stehengelassen. Das Reaktionsgemisch wurde in Äther aufgenommen und mit Äther—HCl versetzt. Das Gemisch der nach dem Anreiben kristallisierten Chlorhydrate (5,5 g, Schmp. ab 60°) wurde mit 30 ml Äthanol bei Zimmertemp. gründlich verrührt und über Nacht bei —20° stehengelassen. Am nächsten Tag wurde das mikrokristalline, schwer filtrierbare Kristallinat abgenutscht und mit kaltem Äthanol gewaschen. Ausb. 1,9 g (d. s. 35% d. Th.), Schmp. 145—151° (u. Zers.). Die Verbindung ist in Äthanol schwer löslich.

Zur Analyse wurde aus Äthanol (schnelles Arbeiten, da sonst Zersetzung bei Temp. über 20°) umkristallisiert.

$C_{20}H_{27}NO_4 \cdot HCl$ (381,89). Ber. C 62,90, H 7,39, N 3,67.
Gef. C 62,56, H 7,35, N 3,71.

Versuch 4: 1-Methylamino-4-carbäthoxyoctandion-(3,7) · HCl (IV)

0,5 g (III) wurden in 20 ml Äthanol 1 Stde. rückflußgekocht. Der Alkohol wurde im Vak. entfernt und der Rückstand mit Äther versetzt.

Der Rückstand der äther. Lösung wurde mit Dinitrophenylhydrazin in Äthanol—HCl zur Reaktion gebracht. Schmp. und Mischschmp. mit dem *Dinitrophenylhydrazon* des Phenylacetaldehydes: 121°.

Das ätherunlösliche Chlorhydrat (IV) ist in Äthanol sehr leicht löslich und wurde durch fraktionierte Kristallisation aus Alkohol—Äther (1:10) zur Analyse gereinigt; Schmp. 138—141° u. Zers.

$C_{12}H_{21}NO_4 \cdot HCl$ (279,79). Ber. C 51,52, H 7,92, N 5,00.
Gef. C 51,69, H 7,92, N 5,00.

Versuch 5: Versuche zur Cyclodehydratation von (III)

a) An 2 g Piperidonester (II) wurde analog Vers. 3 Methylvinylketon addiert. Zum Reaktionsgemisch der *Michaeladdition* wurden 7 ml Äthanol gefügt und unter Rühren und Kühlen auf —10° eine Lösung von 0,5 g Na in 20 ml Äthanol zugetropft, wobei die Apparatur mit N₂ gespült wurde; dann wurde noch 1 Stde. bei 0° belassen. Das Reaktionsgemisch wurde in Äther aufgenommen und mit 50 ml Eiswasser durchgeschüttelt. Anschließend wurde noch mehrmals mit H₂O gewaschen, die wäßrigen Schichten (*W*) vereinigt und schließlich die Ätherphase auf Basen aufgearbeitet. Diese wurden aus Äther mit Äther—HCl als *Chlorhydrate* gefällt (1,6 g, Schmp. ab 100°). Durch Digerieren mit Äthanol wurden daraus 0,6 g der Verbindung (III) gewonnen. Aus den Mutterlaugen isolierte ich 0,3 g (IV) als Chlorhydrat (Schmp. 138—141°) und 0,18 g (II) (als Pikrat, Schmp. 149°).

Die Wasserauszüge *W* lieferten 0,1 g (II) (isoliert als Base) und 0,3 g einer amorphen Verbindung vom Schmp. 185—190° (u. Zers. und Gasentwicklung).

Letztere Verbindung ist leicht in Säure und Alkali löslich und wurde zur Analyse aus Äthanol umgelöst. Die Analyse ergab die Zusammensetzung $C_{20}H_{29}NO_5$. Die Verbindung war also aus (III) durch Addition von 1 Mol Wasser entstanden.

$C_{20}H_{29}NO_5$ (379,46). Ber. C 63,30, H 7,70, N 3,69.
Gef. C 63,89, H 7,98, N 3,78.

b) Der Versuch einer Zersetzungsdestillation der Base (III) bei 0,01 mm Hg in Gegenwart von Aluminiumoxyd als Dehydratationskatalysator ergab nur nicht destillierbare Harze.

c) 2 g Piperidonester (II) wurden in 10 ml Benzol gelöst, 15 mg NaH zugefügt und nach dessen Lösung 0,6 g Methylvinylketon in 10 ml Benzol zugetropft, wobei mit Leitungswasser gekühlt wurde. Nach 2stdg. Stehen bei Zimmertemp. wurden weitere 20 ml Benzol zugetropft, 400 mg NaH (2,2 Mol) eingetragen und nach Zusatz von 1 Tropfen Alkohol in N₂-Atmosphäre innerhalb ½ Stde. auf 80° erhitzt und anschließend 8 Stdn. unter N₂ rückflußgekocht. Die dunkelgefärbte Reaktionsmischung wurde auf Basen aufgearbeitet. Aus den 1,1 g basischen Anteilen konnten neben 210 mg (II) und 160 mg (III) durch fraktionierte Kristallisation keine weiteren reinen Verbindungen isoliert werden.

d) Behandlung der Verbindung (III) mit wäßrigem Alkali

0,5 g (III) als Chlorhydrat wurden in methanol.-wäßr. KOH (0,15 g KOH, 0,5 ml Wasser, 10 ml Methanol) 24 Stdn. bei Zimmertemp. stehengelassen. Der Alkohol wurde im Vak. entfernt und der Rückstand auf Säuren, Basen und Neutralteile aufgearbeitet. Die 220 mg basischen Bestandteile erwiesen sich als Ausgangsmaterial (Schmp. des Hydrochlorids: 146—151° u. Zers.).

In den Neutralteilen (90 mg) konnte Phenylacetaldehyd als Dinitrophenylhydrazon nachgewiesen werden. Es gelang nicht, irgendwelche sauren oder amphoteren Bestandteile aus der wäßrigen Phase herauszuholen.