

Die Schmidtreaktion am 1-Methyl-3-phenylpiperidon-(4)

Von

K. Hohenlohe-Oehringen*

Aus dem Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie
der Universität Innsbruck

(Eingegangen am 31. Oktober 1964)

1-Methyl-3-phenylpiperidon-(4) (I) gab bei der *Schmidt*-Reaktion 1-Methyl-6-phenyl-1,4-diazacycloheptanon-(5) (III), dessen Struktur durch *Hofmann*-Abbau des Methojodides (V) und Hydrolyse des Abbäuproduktes (VI) zu Atropasäure und asym. Dimethyläthylendiamin bewiesen wurde. Das Lactam (III) wurde mit LiAlH_4 in das 1-Methyl-6-phenyl-1,4-diazacycloheptan (IX) umgewandelt.

1-Methyl-3-phenyl-4-piperidone (I), when subjected to the *Schmidt* reaction, yielded 1-methyl-6-phenyl-1,4-diazacycloheptanone-(5) (III), the structure of which has been proved by *Hofmann* degradation of the methiodide (V) and hydrolysis of the degradation product (VI) to give atropic acid and asym. dimethylethylenediamine. The lactam (III) has been converted into 1-methyl-6-phenyl-1,4-diazacycloheptane (IX) by means of LiAlH_4 .

Es sind einige pharmakologisch hochwirksame Substanzen bekannt, die das Ringsystem eines Diazepinones als inhärenten Molekülbestandteil besitzen. Durch *Schmidt*-Reaktion oder *Beckmann*-Umlagerung am 1-Methyl-3-phenylpiperidon-(4)¹ (I) sollte ein hydriertes Diazepinon (II oder III) zugänglich sein, welches ebenso wie verwandte Stoffe pharmakologisch geprüft werden sollte.

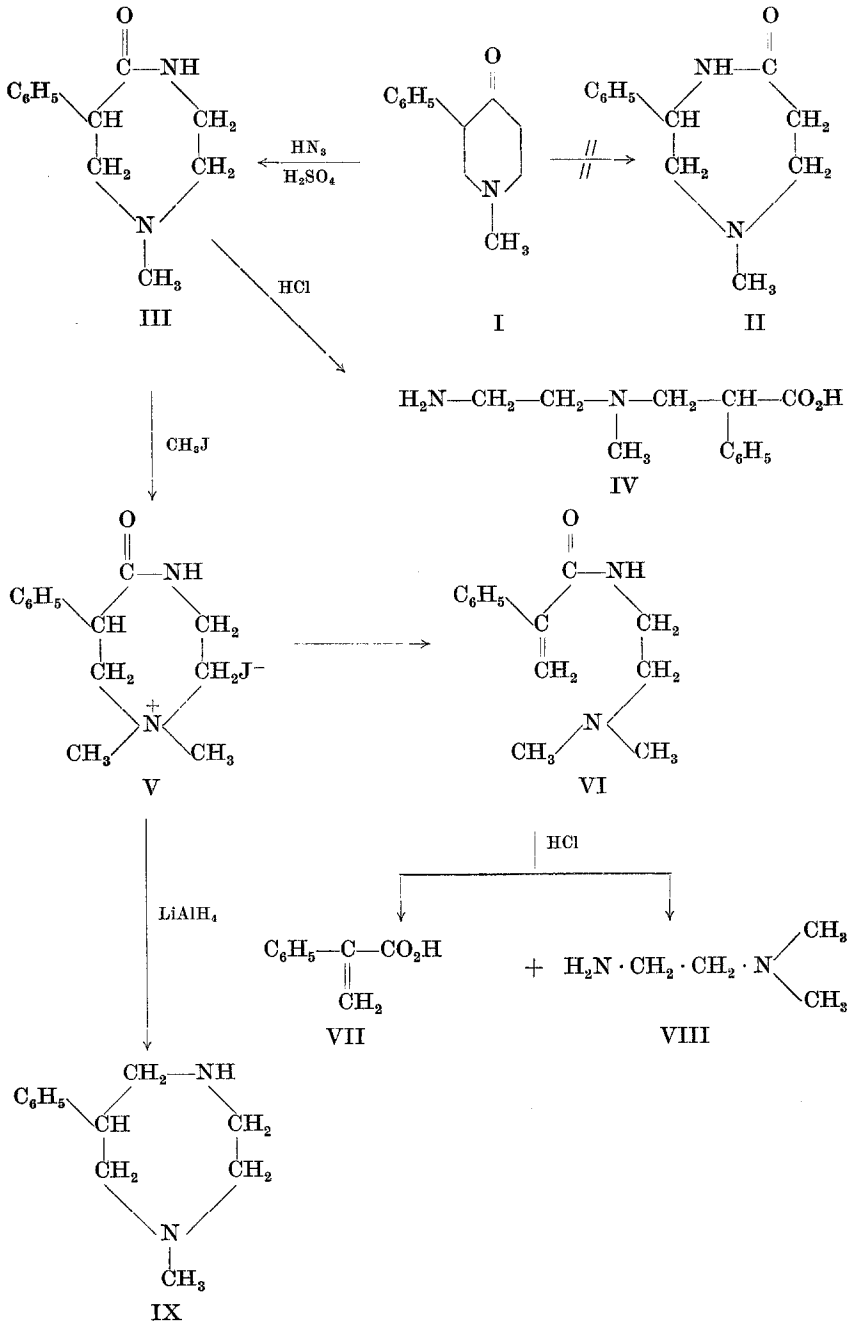
Bei Durchsicht der Literatur nach vergleichbaren Reaktionen fanden wir eine Arbeit von *Dickerman*², welcher das sym. Keton 1-Methylpiperidon-(4) durch *Schmidt*-Reaktion mit $\text{NaN}_3\text{—H}_2\text{SO}_4$ in CHCl_3 -Lösung in 53% Ausbeute in das entsprechende Homopiperazinon übergeführt hatte.

* Meinem verehrten Lehrer Herrn Professor Dr. H. Bretschneider zum 60. Geburtstag.

¹ K. Hohenlohe-Oehringen und H. Bretschneider, Mh. Chem. im Druck.

² S. C. Dickerman und H. G. Lindwall, J. Org. Chem. **14**, 530 (1949).

Formelübersicht



Wir hielten uns zunächst an die dort angegebene Arbeitsvorschrift und erhielten aus unserem 1-Methyl-3-phenyl-piperidon-(4) (I) bei Ansätzen unter 10 g vergleichbare Ausbeuten (bis 45%) an dem Homopiperazinon (II oder viell. III) (Vers. 1). Bei größeren Ansätzen sank die Ausbeute an Lactam unverhältnismäßig stark, bis auf 10%, ab. Auch durch Variation der Reaktionsbedingungen konnten wir zu keinem besseren Ergebnis kommen.

Versucht wurde: Reaktion des Ketons mit HN_3 in CHCl_3 unter HCl -Gas-Katalyse³, wäbr. HCl ⁴, Trichloressigsäure—Eisessig⁵, ferner *Beckmann*-Reaktion des Oxims mit 80proz. und 96proz. H_2SO_4 , Reaktion des Oxims mit SOCl_2 (wobei Ausgangsmaterial regeneriert wurde).

Bei der *Schmidt*-Reaktion oder der *Beckmann*-Umlagerung des unsym. Piperidons I können 2 strukturisomere Lactame (II und III) entstehen. Aus dem an anderen Verbindungen vorliegenden Erfahrungsmaterial ist nicht mit Sicherheit zu entnehmen, welche der beiden Verbindungen bevorzugt gebildet wird. Auch scheinen vergleichende Untersuchungen, ob bei einem unsym. Keton bei der *Schmidt*-Reaktion wie auch bei der *Beckmann*-Umlagerung das gleiche Amid bevorzugt entsteht, nicht angestellt worden zu sein (vgl.⁶). In der Regel scheint man jedoch bei beiden Reaktionen damit rechnen zu können, daß leichter die Bindung zum größeren Rest gespalten wird. Hierfür können einige Beispiele in den zitierten Übersichten gefunden werden. An unserem Substrat wäre also bevorzugt die Bildung der Verbindung II zu erwarten.

Zum Strukturbeweis wurde das Lactam durch Kochen mit HCl hydrolysiert (Vers. 2). Die isolierte Diaminosäure IV hatte die erwartete Zusammensetzung $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \frac{1}{2} \text{H}_2\text{O}$, jedoch eine Zersetzungsdestillation lieferte keine definierten Reaktionsprodukte. Es wurde deshalb zur Erleichterung des Abbaues das Lactam zuerst in das Quartärsalz V verwandelt (Vers. 3) und dieses einem *Hofmann*-Abbau unterworfen (Vers. 4). Säurehydrolyse des Abbauproduktes VI ergab in guter Ausbeute Atropasäure (VII) und asym. Dimethyläthylendiamin (VIII), woraus die Struktur des Lactams eindeutig als III [1-Methyl-6-phenyl-1,4-diazacycloheptanon-(5)] folgt.

LiAlH_4 -Reduktion des Lactams III gab in guter Ausbeute (Vers. 5) 1-Methyl-6-phenyl-1,4-diazacycloheptan (IX), welches mit seinem doppelten β -Phenyläthylaminskelett sich strukturell in unsere Arbeitsreihe über 3-Aryl-4-amino-N-heterocyclus einpaßt.

³ L. Birkofer und S. Storch, Chem. Ber. **86**, 749 (1953).

⁴ D. W. Adamson, J. chem. Soc. [London] **1939**, 1564.

⁵ P. A. S. Smith und J. R. Dice, J. Amer. chem. Soc. **70**, 320 (1948).

⁶ H. Wolff, The *Schmidt* Reaction, Org. React. **3**, 307 (1946); L. G. Donaruma und W. Z. Heldt, The *Beckmann* Rearrangement, Org. React. **11**, 1 (1960).

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

Experimenteller Teil

Versuch 1: 1-Methyl-6-phenyl-1,4-diazacycloheptanon-(5)

Zu 10 g 1-Methyl-3-phenylpiperidon-(4) in 50 ml CHCl_3 wurden unter heftigem Rühren und Eiskühlung 40 ml H_2SO_4 getropft, gefolgt von 9 g NaN_3 , die gepulvert innerhalb 30 Min. bei -5 bis -10° zugegeben wurden. Hierbei entstanden 2 Phasen. Nach beendeter Zugabe wurde noch 15 Min. bei -5° und dann 15 Min. bei 10° gerührt. Es wurde durch Einwerfen von Eisstückchen zersetzt (starkes Schäumen) und zwischen CHCl_3 und K_2CO_3 -Lösung verteilt. Der Rückstand der getrockneten CHCl_3 -Lösung (10 g) wurde aus Äther kristallisiert: 4,44 g (41% d. Th.) farbloser Kristalle vom Schmp. $124-127^\circ$. Zur Analyse wurde aus Äthanol/Äther (1:10) umkristallisiert, Schmp. 128° .

$\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$ (204,26). Ber. N 13,72. Gef. N 13,51.

Versuch 2: Aminosäure IV

5 g Lactam wurden mit konstant sied. HCl 14 Stdn. gekocht. Der im Vak. erhaltene Eindamprest wurde in wenig Wasser gelöst und auf pH 6 neutralisiert. Die in farblosen Nadeln auskristallisierte Aminosäure (2 g, Schmp. $140-165^\circ$) wurde mit Isopropylalkohol behandelt und filtriert. Ausb. 1,6 g, Schmp. $178-183^\circ$. Zur Analyse wurde aus Äthanol umkristallisiert. Schmp. 183°

$\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \frac{1}{2} \text{H}_2\text{O}$ (231,30). Ber. C 62,31, H 8,28, N 12,11.
Gef. C 62,78, H 8,24, N 12,16.

Versuch 3: 1-Dimethyl-6-phenyl-1,4-diazacycloheptanon-ammoniumjodid

2,5 g Lactam III wurden in 40 ml Methanol gelöst und mit 5 ml CH_3J 1 Tag bei Raumtemp. stehengelassen. Das ausgeschiedene Quartärsalz wurde abfiltriert (4,1 g) und zur Analyse aus Äthanol-Wasser umkristallisiert. Schmp. $197-201^\circ$ (u. Zers.).

$\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{OJ}$ (346,21). Ber. N 8,09, J 36,66. Gef. N 8,22, J 36,67.

Versuch 4: Hofmann-Abbau des Quartärsalzes V zu VI und Hydrolyse von VI zu Atropasäure und asym. Dimethyläthylendiamin

4 g Methojodid V wurden durch Erwärmen in 100 ml Wasser gelöst und mit Ag_2O (aus 8 g AgNO_3) 1 Stde. bei 20° geschüttelt. Es wurde filtriert und das Filtrat 1 Stde. im Ölbad gekocht. Nach dem Abkühlen wurde mit CHCl_3 extrahiert und der Extrakt mit verd. HCl extrahiert. Die salzsaure wäbr. Phase wurde im Vak. zur Trockene eingedampft, der Rückstand (3,1 g) in HCl aufgenommen und 3 Stdn. gekocht. Die nach dem Abkühlen auskristallisierte Atropasäure wurde zur Analyse aus Petroläther umkristallisiert; Ausb. 1,2 g, Schmp. 107° .

$\text{C}_9\text{H}_8\text{O}_2$ (148,15). Ber. C 72,96, H 5,44. Gef. C 72,79, H 5,60.

Das salzsaure, von der Atropasäure befreite Filtrat wurde im Vak. zur Trockene eingedampft, der Rückstand aus Äthanol zur Kristallisation gebracht (1 g, Schmp. 165°) und zur Analyse aus Äthanol umkristallisiert (Schmp. 165°).

$C_4H_{12}N_2 \cdot 2 HCl$ (161,08). Ber. Cl 44,02. Gef. Cl 43,95.

Versuch 5: 1-Methyl-6-phenyl-1,4-diazacycloheptan (IX)

7,5 g Lactam III wurden durch Erwärmen in 80 ml Dioxan gelöst und in eine gerührte Suspension von 15 g $LiAlH_4$ in 500 ml Äther eingetroppt. Anschließend wurde 12 Stdn. gekocht. Die nach üblicher Aufarbeitung erhaltene Base wurde mit Äther/HCl aus äther. Lösung als *Dihydrochlorid* gefällt und dieses aus Äthanol umkristallisiert. Ausb. 7 g, Schmp. 265—275° (u. Zers.). Zur Analyse wurde aus Äthanol umkristallisiert (Zersp. 265—275°).

$C_{12}H_{18}N_2 \cdot 2 HCl$ (263,23). Ber. C 54,78, H 7,65, N 10,63.
Gef. C 54,95, H 7,68, N 10,55.