

N-(3-Oxoalkyl)-lactame*

Von

H. Möhrle und R. Engelsing

Aus den Pharmazeutischen Instituten der Freien Universität Berlin
und der Universität Tübingen

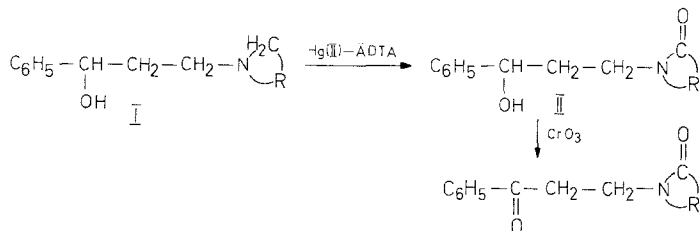
(Eingegangen am 22. August 1970)

Es wird über die Darstellung der Titelverbindungen durch Addition von Phenylvinylketon an Lactame, durch Amin—Amid-Austausch sowie durch Umsetzung von β -Chlorpropio-phenon mit Lactamen berichtet. Eine Synthese entsprechender tertiärer Hydroxylactame wird beschrieben.

N-(3-Oxoalkyl)-lactams

The synthesis of the said compounds by addition of phenylvinyl ketone to lactams, by amine—amide exchange and by reaction of β -chloropropiophenone with lactams is described. A synthesis of corresponding hydroxylactams is reported.

Bei der Quecksilber(II)—ÄDTA-Dehydrierung von N-(γ -Hydroxyalkyl)-aminen wurden die entsprechenden Lactame erhalten¹. Dabei konnte für Lactame mit carbocyclischer Hydroxyfunktion die Struktur bewiesen werden², wogegen für die offenkettigen Verbindungen II die Bestätigung durch die Synthese noch ausstand.



Da die Hydroxylactame II häufig ölig waren, führten wir die Oxydation zu den entsprechenden kristallinen Ketoverbindungen III durch und versuchten deren Synthese. Dies hatte noch zusätzlich den Vorteil,

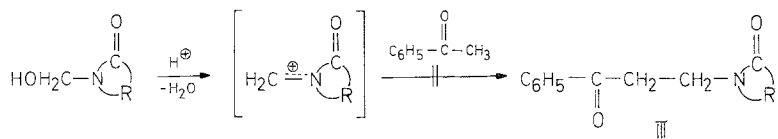
* Herrn Professor Dr. F. Vieböck zum 70. Geburtstag gewidmet.

¹ H. Möhrle, Arch. Pharmaz. **298**, 612 (1965).

² H. Möhrle, R. Engelsing und H. Baumann, Tetrahedron **26**, 273 (1970).

daß die Ketoverbindungen später weiter zu den analogen Amin- bzw. Amidinverbindungen umgesetzt werden konnten.

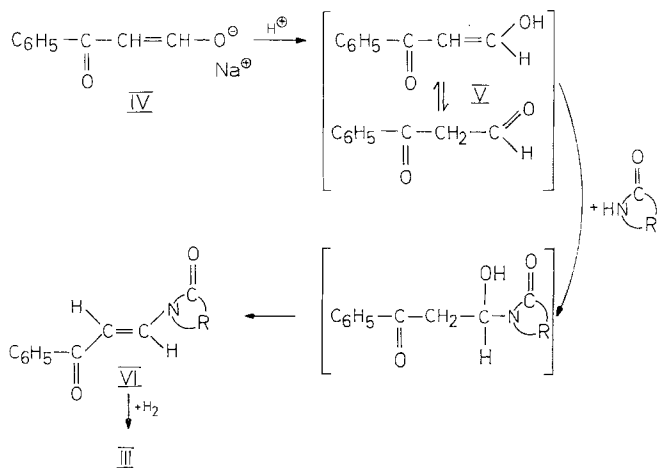
Der Versuch, durch Amidomethylierung zu den Ketolactamen III zu kommen, scheiterte.



Die Umsetzung von N-Methylol-pyrrolidon und -caprolactam mit Acetophenon in konz. Schwefelsäure nach der Methode von *Tscherniac—Einhorn*³ ergab keinerlei Amidomethylierungsprodukt. Ebenso erwies sich Acetophenon als zu wenig nucleophil, wenn man die Reaktanden analog zu *Benson* und *Cairns*⁴ erhitze.

Amidierung von α -Formylacetophenon

Bei der Darstellung der cyclischen Hydroxylactame konnten wir zeigen, daß (durch Monosubstitution in α -Stellung beständige) β -Formylcarbonylverbindungen zu Enlactamen umgesetzt werden können¹. Es fragte sich nun, ob ω -Formylacetophenon (V), das mangels dieser Substitution nur als Salz (IV) beständig ist, sich aber als freier Aldehyd rasch zersetzt⁵, in diese Reaktion eingesetzt werden kann. Tatsächlich



³ Zitiert bei *H. Hellmann*, *Angew. Chem.* **69**, 463^{11, 12} (1957).

⁴ *R. E. Benson* und *T. L. Cairns*, *J. Amer. Chem. Soc.* **70**, 2117 (1948).

⁵ *L. Claisen* und *L. Fischer*, *Ber. dtsch. chem. Ges.* **20**, 2192 (1887).

reichte die Stabilität der frisch dargestellten β -Dicarbonylverbindung aus, um unter Säurekatalyse mit Toluol als Schlepplmittel die Enlactame VI zu liefern.

Diese vinylogenen Imide VI liegen erwartungsgemäß in der stabileren *trans*-Form vor, wie sich aus der Kopplungskonstante, $J = 14$ Hz, in ihren NMR-Spektren ergibt.

Offensichtlich ist aber entscheidend für den Ablauf der Reaktion der Lactamring, denn eine Amidierung von ω -Formylacetophenon mit sekundären Amiden wie N-Methylacetamid und Acetanilid gelingt ebensowenig wie mit Succinimid.

Die katalytische Hydrierung der Enlactame VI erfolgte nahezu quantitativ, und die Produkte waren identisch mit den Ketolactamen III, die aus den Hydroxylactamen der Quecksilber(II)-*ADTA*-Dehydrierung hergestellt worden waren.

Additionen an Phenylvinylketon

Für größere Mengen Ketolactame, wie sie zur Darstellung entsprechender Amine und Amidine benötigt werden, war der Weg über die Enlactame zu aufwendig. Daher wurde eine direkte nucleophile Addition der Lactame an die polare Doppelbindung von Phenylvinylketon angestrebt. In Analogie zur Cyanäthylierung von Lactamen⁶ erfolgte die Umsetzung von Phenylvinylketon⁷ mit äquimolarer Menge Lactam unter Alkalikatalyse. Mit Pyrrolidon und Piperidon, die nicht zur Polymerisation neigen, erhielt man in 28proz. bzw. 11proz. Ausbeute die gewünschten Ketolactame. Im Falle des ϵ -Caprolactams gelang lediglich der Nachweis, nicht aber die Isolierung des Produkts.

Eine höhere Ausbeute ergibt die Säurekatalyse bei der Addition in unpolaren Lösungsmitteln. So fanden wir im Toluol (oder Xylol) mit einem Tropfen konz. Schwefelsäure ein besonders günstiges Reaktionsmedium. Aber damit war immer noch der ausbeutemindernde Faktor der Eigenpolymerisation des Phenylvinylketons nicht ausgeschaltet. *Robinson* und Mitarb.⁸ umgingen das Problem durch Einsatz von Ketodialkylaminen als maskierte Form der α,β -ungesättigten Ketone bei *Michael*-additionen. *Snyder* und *Brewster*⁹ benutzten dies zum Aminaustausch mit sehr guten Ausbeuten.

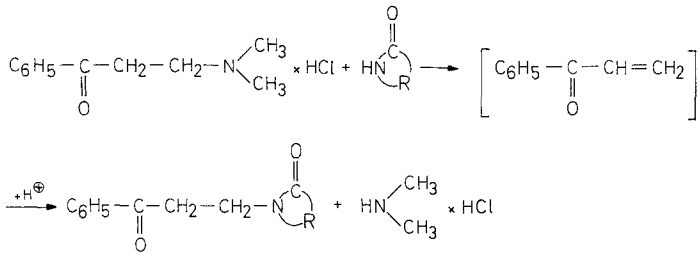
Wir konnten nun zeigen, daß beim Erhitzen des Hydrochlorids von β -Dimethylaminopropiophenon in Xylol in Gegenwart der ber. Menge Lactam unter Säurekatalyse ein Amin—Amid-Austausch in guter Ausbeute stattfindet.

⁶ *Müller—Houben—Weyl*, Band 11/2, Thieme (Stuttgart 1958), S. 571.

⁷ *C. Mannich* und *G. Heilner*, Ber. dtsch. Chem. Ges. **55**, 360 (1922).

⁸ Ref. in Org. Reactions **10**, 222, New York, London (1959).

⁹ *H. R. Snyder* und *J. H. Brewster*, J. Amer. Chem. Soc. **70**, 4230 (1948).



Dabei entsteht offensichtlich durch thermische Zersetzung des geschmolzenen *Mannichsalzes* VII Phenylvinylketon, das sofort die Lactame säurekatalysiert addiert. Die Reaktion stellt also eine neue Methode der indirekten *Amidomethylierung* von Acetophenon dar, die über eine *Aminomethylierung* als Zwischenstufe verläuft.

Als weiteres „maskiertes“ Phenylvinylketon bot sich β -Chlorpropiofenon an. Dieses wurde von *Allan*¹⁰ bei *Michael*-Additionen mit CH-aciden Verbindungen mit günstigeren Ausbeuten als bei Verwendung von Ketodiäthylaminsalzen eingesetzt. *Allan* spaltete HCl entweder kurz vorher oder in Anwesenheit der aciden Verbindung mit Kaliumacetat ab und umging so die Isolierung des α,β -ungesättigten Ketons.

Nach diesem Verfahren konnte 2-Pyridon nahezu quantitativ zum entsprechenden Ketolactam umgesetzt werden und ergab nach katalytischer Hydrierung mit Rhodiumkohle das Piperidonderivat. Bei der Darstellung der übrigen Ketolactame (III) lieferte die säurekatalysierte Addition an $\text{C}_6\text{H}_5-\text{COCH}=\text{CH}_2$ günstigere Ausbeuten.

Dagegen gab die thermische HCl-Eliminierung (Erhitzen von β -Chlorpropiofenon mit den Lactamen in Xylol unter Durchleiten von N_2) die Ketolactame in guter Ausbeute und hoher Reinheit.

Nach Protonierung der Carbonylgruppe durch den Chlorwasserstoff dürfte nucleophile Addition der Carbonamidgruppe an die polarisierte Doppelbindung erfolgen, möglicherweise zuerst am Sauerstoff wegen seiner höheren Nucleophilie; daran würde sich dann eine ähnliche Umlagerung anschließen, wie sie *Benson* und *Cairns*⁴ bei der Umsetzung von ϵ -Caprolactam mit Dimethylsulfat beschrieben haben.


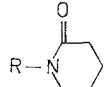
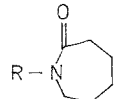
Wenngleich die Basizität nicht durchgehend parallel zur Nucleophilie steigt, so zeigt die Protonenaddition bei Lactamen am Amidsauerstoff¹¹ die größere Basizität des Sauerstoffs gegenüber dem Stickstoff in der Carbonamidgruppe an. Zweifelsohne ist das 2-Pyridon, bedingt durch

¹⁰ H. Allan und M. Bridgess, J. Amer. Chem. Soc. **51**, 2151 (1929); H. Allan, C. Bell, A. Bell und J. v. Allan, J. Amer. Chem. Soc. **62**, 662 (1940).

¹¹ R. Huisingen, H. Brade, H. Walz und J. Glogger, Chem. Ber. **90**, 1437 (1957).

die begünstigte Aromatisierung des Ringes, ein wesentlich nucleophilerer Partner als ein gesättigtes Lactam, weshalb es bei der Addition an Phenylvinylketon keiner säurekatalysierten Aktivierung bedarf.

Tabelle 1

R = $\text{C}_6\text{H}_5 - \text{C}(=\text{O}) - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 -$	Phenylvinylketon + Lactame	Amin— Amid- Austausch			β -Chlor- propio- phenon + Lactame
		OH^-	H^+	H^+	—
 = IIIa	28%	31%	43%	82%	
 = IIIb	11,5%	27%	40,5%	69%	
 = IIIc	0%	18,2%	26%	64%	

Aus Tab. 1 geht hervor, daß die beste Ausbeute erreicht wird, wenn Phenylvinylketon erst im Reaktionsansatz gebildet und die Addition in einem unpolaren Lösungsmittel säurekatalytisch durchgeführt wird.

Im Gegensatz zur Enamid-Methode erhält man mit β -Chloracetophenon auch mit N-Methylacetamid und Succinimid die entsprechenden Additionsprodukte.

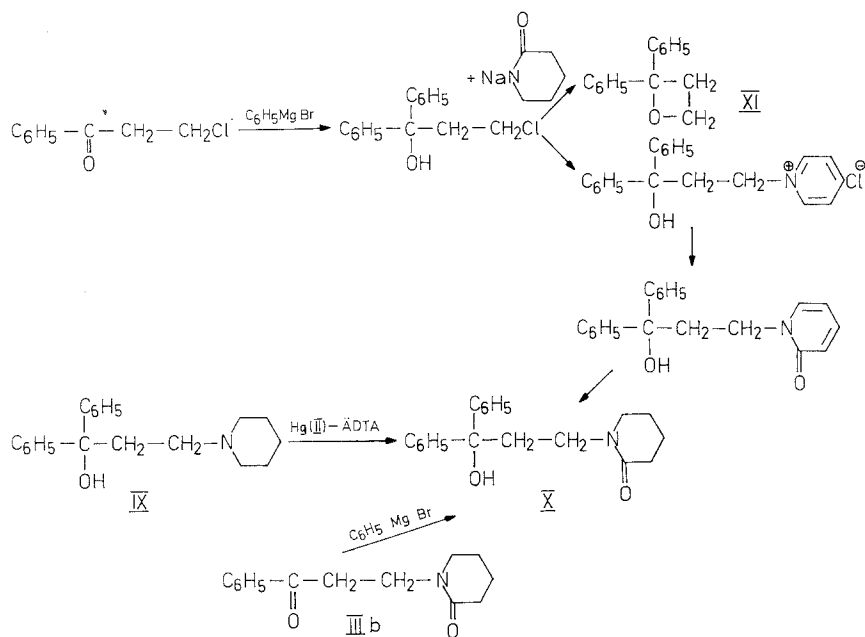
N-(γ -tert. Hydroxy-alkyl)-lactame

Als Beispiel für diese Substanzklasse sollte das Dehydrierungsprodukt X von Lyseen® (IX) synthetisiert werden¹².

Bei der Umsetzung des Ketolactams IIIb mit *Grignard*reagentien war neben der Reaktion der Ketofunktion auch ein Angriff auf die Lactamgruppe zu erwarten; wir erhielten IIIb nur in geringer Ausbeute (9%).

Deshalb erschien es zweckmäßiger, das Hydroxylactam X ausgehend von β -Chlorpropiofenon über das Chlorhydrin durch anschließende Umsetzung mit Piperidon-Natrium darzustellen. Überraschenderweise trat bei dieser Reaktionsfolge in der letzten Stufe keine Substitution am Lactamstickstoff, sondern in guter Ausbeute intramolekulare Cyclisierung zu Diphenyloxetan (XI) ein.

¹² H. Möhrle und R. Engelsing, Arch. Pharmaz. 303, 1 (1970).



Dies war um so erstaunlicher, als zur Darstellung von Oxetanen allgemein der Einsatz der aktiveren Ester der Halogenhydrine nötig ist¹³. Es gelang *Bartok*¹⁴ nicht, das Diphenyloxetan XI durch Schmelzen des entsprechenden Chlorhydrins mit KOH zu synthetisieren. *Joffe*¹⁵ hat zwar XI aus Benzophenon, Na und Dichloräthan in flüss. NH₃ dargestellt, sein Produkt weist aber einen wesentlich höheren Schmelzpunkt auf als unseres.

Die Darstellung von X gelang durch Umsetzung des Chlorhydrins mit Pyridin und anschließende Oxydation des Pyridiniumsalzes zum Pyridon. Die Hydrierung von letzterem lieferte das Piperidon X, das mit dem Quecksilber(II)-*ADTA*-Dehydrierungsprodukt von Lyseen in allen Eigenschaften identisch war.

Experimenteller Teil

Dünnschichtchromatographie

Sorptionsmittel: Kieselgel HF₂₅₄ (Merck); Aktivierung der beschichteten Platten: 1 Stde. bei 110°, Laufstrecke 10—15 cm.

¹³ *Sc. Searles*, The Chemistry of Heterocyclic Compounds (*Weissberger*, ed.) **19**, 1043, Intersc., New York 1964.

¹⁴ *M. Bartok*, Acta Chim. Acad. Hung. **55**, 365 (1968).

¹⁵ *D. v. Joffe*, J. Obschtsch. Khim. **34**, 3900 (1964); ref. in Chem. Abstr. **62**, 9094 e (1965).

Fließmittel: I: Petroläther (50—70°) : Aceton : CHCl_3 = 1 : 1 : 1.
 II: Benzol : Aceton 8 : 2. III: Cyclohexan : Aceton 9 : 1.

Chromsäureoxydation von 1-(3-Hydroxyalkyl)-lactamen

Zur Lösung von 1,0 g 3-Hydroxyalkyl-Lactam^{1, 12, 16} in 10 ml Essigsäure wird unter Kühlung eine Lösung von 1,5 g CrO_3 , 10 ml Essigsäure und 2 ml Wasser tropfenweise zugegeben. Man läßt 2 Stdn. unter wiederholtem Umschütteln stehen, verdünnt mit 200 ml Wasser und zerstört den Chromsäureüberschuß mit NaHSO_3 -Lösung. Nach dem Alkalisieren extrahiert man mit CH_2Cl_2 , wäscht die org. Phase mit Wasser, trocknet über Na_2SO_4 und dampft im Vak. ein. Der Rückstand wird aus Aceton oder aus Äthanol/Äther umkristallisiert.

1-(3-Oxo-3-phenyl-propyl)-2-pyrrolidon (III a)

Farblose Kristalle; Schmp. 104—105° (aus Aceton), Sdp.₁ 190—200° (Kugelrohr), Ausb. 65% d. Th.

$\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}_2$. Ber. C 71,86, H 6,96, N 6,45.
 Gef. C 71,71, H 7,14, N 6,27.

IR (KBr): 1675 cm^{-1} (breit); DC: R_f 0,55 und 0,18 (Fließm. I bzw. II).

Oxim: Schmp. 127—128° (aus Äthanol); DC: R_f 0,47 (Fließm. I).

$\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$. Ber. C 67,22, H 6,94, N 12,06.
 Gef. C 67,39, H 7,04, N 11,85.

1-(3-Oxo-3-phenyl-propyl)-2-piperidon (III b)

Farblose Kristalle (aus Äthanol/Äther); Schmp. 121°, Sdp.₁ 200—208° (Kugelrohr), Ausb. 75% d. Th.

$\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_2$. Ber. C 72,70, H 7,41, N 6,06.
 Gef. C 72,50, H 7,51, N 6,05.

IR (KBr): 1680, 1623 cm^{-1} ; DC: R_f 0,59 und 0,24 (Fließm. I bzw. II).

Oxim: Schmp. 124—125° (aus Äthanol); DC: R_f 0,52 (Fließm. I).

$\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$. Ber. N 11,37. Gef. N 11,34.

1-(3-Oxo-3-phenyl-propyl)-ε-caprolactam (III c)

Farblose Nadeln; Schmp. 71° (aus Äthanol/Äther), Sdp._{0,8} 195—205° (Kugelrohr), Ausb. 66% d. Th.

$\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{NO}_2$. Ber. C 73,44, H 7,81, N 5,71.
 Gef. C 73,70, H 7,75, N 5,71.

IR (KBr): 1680, 1623 cm^{-1} ; DC: R_f 0,64 und 0,32 (Fließm. I bzw. II).

Oxim: Schmp. 143—144° (aus Äthanol); DC: R_f 0,65 (Fließm. I).

$\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$. Ber. N 10,85. Gef. N 10,65.

¹⁶ H. Möhrle, Arch. Pharmaz. **298**, 664 (1965).

4-(3-Oxo-3-phenyl-propyl)-morpholin-3-on (III d)

Farblose Nadeln; Schmp. 101—102° aus Aceton, Sdp.₁ 185—195° (Kugelrohr), Ausb. 87% d. Th.

$C_{13}H_{15}NO_3$. Ber. C 66,93, H 6,48, N 6,01.
Gef. C 66,90, H 6,50, N 5,80.

IR (KBr): 1680, 1635, 1100 cm^{-1} .

Oxim: Schmp. 163° (aus Äthanol); *DC*: R_f 0,5 (Fließm. I).

$C_{13}H_{16}N_2O_3$. Ber. N 11,28. Gef. N 10,90.

Allgemeine Vorschrift zur Umsetzung von α -Formylacetophenon mit Lactamen.

10,2 g (0,06 Mol) Na-Hydroxymethylen-acetophenon⁵ löst man in verd. HCl und schüttelt mit $CHCl_3$ aus. Nach Trocknung über Na_2SO_4 wird im Vak. eingengt und sofort in 50 ml trockenem Toluol aufgenommen. Man versetzt mit 0,05 Mol Lactam und 100 mg p-Toluolsulfonsäure und erhitzt bis zum Ende der Reaktion am Wasserabscheider (etwa 10—15 Std.). Das Toluol wird im Vak. abdestilliert und der Rückstand mit Äther zur Kristallisation gebracht. Umkristallisation erfolgt zunächst aus CH_2Cl_2 /Äther, sodann aus Benzol.

Zur *Hydrierung* werden 0,01 Mol Enlactam (VI) in 200 ml 96proz. Äthanol gelöst, mit 1,0 g $Pd/CaCO_3$ ¹⁷ versetzt und bei 40° unter H_2 geschüttelt. Nach dem Stillstand der Wasserstoffaufnahme filtriert man, dampft im Vak. ein und bringt mit Äther zur Kristallisation.

1-(β -Benzoylvinyll)-2-pyrrolidon (VI a)

Farblose Nadeln; Schmp. 158—159°, Ausb. 48% d. Th.

$C_{13}H_{13}NO_2$. Ber. C 72,54, H 6,09, N 6,51.
Gef. C 72,48, H 6,21, N 6,41.

IR (KBr): 1714, 1655, 1600, 1588 und 1568 cm^{-1} ; *DC*: R_f 0,57 (Fließm. II).

1-(β -Benzoylvinyll)-2-piperidon (VI b)

Feines farbloses Kristallinat; Schmp. 173—174° (aus $CHCl_3$), Ausb. 62% d. Th.

$C_{14}H_{15}NO_2$. Ber. C 73,34, H 6,59, N 6,11.
Gef. C 73,20, H 6,59, N 6,00.

IR (KBr): 1680, 1652, 1600, 1586 und 1565 cm^{-1} ; *DC*: R_f 0,60 (Fließmittel II).

Hydrierung erfolgte bei Raumtemp., Ausb. 95% d. Th.

1-(β -Benzoylvinyll)- ϵ -caprolactam (VI c)

Farblose Nadeln; Schmp. 119—120° (aus $CHCl_3$ /Äther), Ausb. 34,4% d. Th.

$C_{15}H_{17}NO_2$. Ber. C 74,05, H 7,04, N 5,76.
Gef. C 73,95, H 7,02, N 5,79.

¹⁷ M. Busch und H. Stöve, Ber. dtsch. chem. Ges. **49**, 1064 (1916).

IR (KBr): 1682, 1655, 1600, 1582 und 1565 cm^{-1} ; *DC*: R_f 0,77 (Fließmittel II).

Hydrierung erfolgte bei Raumtemp., Ausb. 90,5% d. Th.

4-(β -Benzoylvinyl)-morpholin-3-on (VI d)

Farblose Kristalle; Schmp. 189—190° (aus CH_2Cl_2), Ausb. 63% d. Th.

$\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{NO}_3$. Ber. C 66,93, H 5,67, N 6,06.

Gef. C 66,98, H 5,63, N 6,02.

IR (KBr): 1682, 1655, 1600, 1587, 1572 und 1110 cm^{-1} ; *DC*: R_f 0,70 (Fließm. II).

Hydrierung bei Raumtemp., Ausb. quantitativ.

Amidaddition an Phenylvinylketon unter Basenkatalyse

0,02 Mol rohes Phenylvinylketon⁷ hält man mit 0,02 Mol Lactam und einer Spur von festem KOH 4 Stdn. in 5 ml Dioxan im Rückfluß. Man dampft im Vak. ein, nimmt in CH_2Cl_2 auf, wäscht mehrmals mit Wasser und engt nach Trocknung über Na_2SO_4 im Vak. ein. Der Rückstand wird mit Äther zur Kristallisation gebracht. Ausb. vgl. Tab. 1.

Amidaddition an Phenylvinylketon unter Säurekatalyse

0,02 Mol rohes Phenylvinylketon und 0,02 Mol Lactam werden mit einem Tropfen konz. H_2SO_4 in 10 ml trockenem Toluol 4 Stdn. im Rückfluß gehalten. Anschließend wird wie oben aufgearbeitet. Ausb. vgl. Tab. 1.

Amin—Amid-Austauschreaktion

0,02 Mol 1-Dimethylamino-3-phenyl-3-propanon-hydrochlorid werden mit 0,02 Mol Lactam und 50 mg p-Toluolsulfonsäure in 10 ml trockenem Xylol 4 Stdn. rückfließend erhitzt. Man dampft im Vak. ein, nimmt in CH_2Cl_2 auf, wäscht mehrmals mit Wasser und engt nach Trocknung über Na_2SO_4 im Vak. ein. Der Rückstand wird mit Äther zur Kristallisation gebracht und aus Aceton/Äther umkristallisiert. Ausb. vgl. Tab. 1.

Umsetzung von Lactamen mit β -Chlorpropiophenon

16,85 g (0,1 Mol) β -Chlorpropiophenon¹⁸ und 0,12 Mol Lactam oder Amid werden in 50 ml trockenem Xylol unter Durchleiten von trockenem N_2 lebhaft rückfließend erhitzt. Nach Abklingen der HCl-Entwicklung läßt man abkühlen und saugt ggf. gebildete Kristalle ab. Die Mutterlauge wird im Vak. eingengt und der Rückstand mit Äther zur Kristallisation gebracht. Ausb. in Tab. 1.

1-(Acetyl-methyl-amino)-3-phenyl-3-propanon

3,4 g (0,02 Mol) β -Chlorpropiophenon¹⁸ werden mit 2,8 g (0,04 Mol) N-Methylacetamid 90 Min. in 20 ml Xylol unter N_2 rückfließend erhitzt. Nach dem Abkühlen schüttelt man mit verd. NaOH, trocknet über Na_2SO_4 und dampft im Vak. ein. Der Rückstand wird 2mal destilliert; Sdp._{0,3}

¹⁸ S. Searles, jr., K. A. Pollart und E. Lutz, J. Amer. Chem. Soc. **79**, 948 (1957).

175—183° (Kugelrohr). Farblose Schuppen, Schmp. 79° (aus Äther), Ausb. 2,8 g (70% d. Th.).

$C_{12}H_{15}NO_2$. Ber. C 70,22, H 7,37, N 6,82.
Gef. C 70,30, H 7,36, N 7,00.

IR (KBr): 1680, 1620 cm^{-1} .

Oxim: Schmp. 144—145° (aus Äthanol).

1-(3-Oxo-3-phenyl-propyl)-succinimid

3,4 g (0,02 Mol) β -Chlorpropiofenon und 3,0 g (0,03 Mol) Succinimid läßt man in 10 ml trockenem Xylol 2 Stdn. unter N_2 am Rückfluß kochen, dampft im Vak. ein, nimmt den Rückstand in CH_2Cl_2 auf, wäscht mehrmals mit verd. NaOH und engt nach Trocknung über Na_2SO_4 im Vak. ein. Der Rückstand wird im Kugelrohr destilliert (Sdp._{0,3} 190—200°) und aus CH_2Cl_2 umkristallisiert. Farblose Plättchen; Schmp. 103—104° (aus CH_2Cl_2 /Äther).

$C_{14}H_{13}NO_3$. Ber. C 67,52, H 5,67, N 6,06.
Gef. C 67,91, H 5,67, N 6,04.

IR (KBr): 1680, 1695 und 1773 cm^{-1} .

Oxim: Schmp. 143—144° (aus Äthanol).

1-(3-Oxo-3-phenyl-propyl)-2-pyridon

In Analogie zu ¹⁰ erhitzt man je 0,05 Mol β -Chlorpropiofenon, 2-Pyridon und Kaliumacetat in 60 ml absol. Äthanol 1 Stde. unter Rückfluß. Das abgeschiedene KCl wird abfiltriert, die Lösung im Vak. eingedampft und der Rückstand in CH_2Cl_2 aufgenommen. Man wäscht mehrmals mit Wasser, trocknet über Na_2SO_4 , engt im Vak. ein und bringt mit Äther zur Kristallisation. Aus Aceton farblose Würfel; Schmp. 107—108°, Ausb. 92% d. Th.

$C_{14}H_{13}NO_2$. Ber. C 73,99, H 5,77, N 6,16.
Gef. C 73,77, H 5,81, N 6,05.

IR (KBr): 1680, 1658 cm^{-1} ; DC: R_f 0,52 und 0,19 (Fließm. I bzw. II).

Oxim: Schmp. 154—155° (aus Äthanol); DC: R_f 0,48 (Fließm. I).

$C_{14}H_{14}N_2O_2$. Ber. N 11,56. Gef. N 11,38.

Hydrierung: 2,27 g des Pyridons werden in 30 ml Methanol mit 100 mg 5proz. Rhodiumkohle unter Normaldruck hydriert. Nach 90 Min. ist die berechnete Menge H_2 aufgenommen; man filtriert den Katalysator ab, dampft im Vak. ein, kristallisiert aus Aceton um und erhält III b in 83proz. Ausbeute.

3-Hydroxy-3,3-diphenyl-1-chlorpropan (X)

0,1 Mol C_6H_5MgBr -Lösung (in 40 ml Äther) tropft man unter N_2 zu einer auf —15° gekühlten Lösung von 0,09 Mol β -Chlorpropiofenon in 150 ml absol. Äther unter Rühren langsam zu. Dabei trübt sich die anfangs klare Lösung und trennt sich in zwei Schichten. Während 10 Stdn. läßt man das Reaktionsgemisch Raumtemp. annehmen, zersetzt auf eiskalter NH_4Cl -Lösung und trennt die organ. Schicht ab. Die wäbr. Phase wird noch 2mal mit CH_2Cl_2 extrahiert und die vereinigten organ. Phasen mit $NaHCO_3$ -Lösung gewaschen. Nach Trocknung über Na_2SO_4/K_2CO_3 wird im Vak. ein-

gedampft, der amorphe Rückstand mit Äther digeriert und durch Zusatz von Lignoïn fraktioniert kristallisiert, um eine geringe Menge Ausgangsketon abzutrennen. Farbloses fettiges Kristallinat, Schmp. 72—73°; Ausb. 47% d. Th.; DC: R_f 0,40 (Fließm. III).

$C_{15}H_{15}ClO$. Ber. C 73,01, H 6,13, Cl 14,37.
Gef. C 72,87, H 6,13, Cl 14,26.

2,2-Diphenyloxetan (XI)

Zu einer Suspension von 0,02 Mol Piperidon-Natriumsalz in 50 ml absol. Toluol gibt man unter Rühren 0,02 Mol 3-Hydroxy-3,3-diphenyl-1-chlorpropan in 20 ml absol. Toluol tropfenweise zu und erhitzt 1 Stde. unter Rückfluß. Nach dem Abkühlen wäscht man mit Wasser, trocknet über Na_2SO_4 und dampft im Vak. ein. Der Rückstand wird in einer Mikrodestillationsapparatur und anschließend 2mal im Kugelrohr destilliert; er kristallisiert dann. Farblose, hygroskopische Schuppen (aus Äthanol); Schmp. 39 bis 40° (im zugeschmolzenen Röhrchen; Lit.¹⁵ Schmp. 77—78°); Sdp.₁ 120 bis 125° (Lit.¹⁵ Sdp.₂ 127—129°). Ausb. 58% d. Th.

$C_{15}H_{14}O$. Ber. C 85,68, H 6,71. Gef. C 85,64, H 6,77.

IR (CCl_4): 970 cm^{-1} .

NMR: Triplets bei δ 3,15 und 4,62 (je 2H), 10 arom. Protonen (Multiplett) bei ca. δ 7,3 (Schwerpunkt). DC: R_f 0,67 (Fließm. III).

1-(3-Hydroxy-3,3-diphenyl-propyl)-pyridinium-chlorid

0,01 Mol 3-Hydroxy-3,3-diphenyl-1-chlorpropan werden in 5 ml absol. Pyridin 4 Stdn. bei 150° im Einschlußrohr belassen. Nach Entfernung des Pyridinüberschusses im Vak. und Aufnahme des Rückstandes in Aceton fällt ein farbloses flockiges Kristallinat an; Schmp. 191—193° (aus Aceton), Ausb. 37,5% d. Th.

1-(3-Hydroxy-3,3-diphenyl-propyl)-2-pyridon

1,0 g des obigen Pyridiniumsalzes werden analog zu¹⁹ in 25 ml Wasser suspendiert, gekühlt und unter kräftigem Rühren mit je einer Lösung von 0,6 g NaOH in 3 ml Wasser und 2,0 g $K_3Fe(CN)_6$ in 20 ml Wasser versetzt. Nach 12 Stdn. wird mit $CHCl_3$ extrahiert, die organ. Phase mit Wasser gewaschen und nach Trocknung über Na_2SO_4 im Vak. eingedampft. Der ockerfarbene kristalline Rückstand ist mit etwas Ausgangssubstanz verunreinigt. Schmp. des Rohproduktes 178—182°. IR (KBr): 1650 cm^{-1} .

1-(3-Hydroxy-3,3-diphenyl-propyl)-2-piperidon

800 mg des obigen Pyridinderivates werden unter Erwärmung in 30 ml Äthanol gelöst und mit 500 mg 5proz. Rhodiumkohle unter Normalbedingungen hydriert. Nach Abklingen der H_2 -Aufnahme wird filtriert und das Äthanol im Vak. abdestilliert. Man nimmt in CH_2Cl_2 auf, schüttelt mit verd. HCl, trocknet über Na_2SO_4/K_2CO_3 und entfernt das Lösungsmittel im Vak. Nach Umkristallisation aus Aceton erwies sich die Substanz als identisch mit X¹².

¹⁹ W. Schneider und B. Müller, Chem. Ber. **93**, 1579 (1960).

Umsetzung von III b mit Phenylmagnesiumbromid

Zu einer Lösung von 0,02 Mol C_6H_5MgBr in 20 ml Äther tropft man 0,01 Mol III b, in 15 ml CH_2Cl_2 gelöst, zügig hinzu, und rührt die klare Lösung 2 Stdn. bei Raumtemp. Nach Zersetzen auf eiskalter verd. HCl wird die organ. Phase abgetrennt und die wäßr. Phase mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organ. Phasen werden mit $NaHCO_3$ -Lösung, dann mit Wasser geschüttelt, über Na_2SO_4 getrocknet und im Vak. eingengt. Der kristalline Rückstand wird aus Aceton fraktionierend kristallisiert. Ausb. 9%, identisch mit X; ferner 1,89 Mischfraktion aus X und dem Ausgangsketon III b.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds Chemie danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit.