

H.J. Roth und M. Haupt

Dienartige Synthesen von Dihydropyranen durch Acetolyse von Mannichbasen *)

Aus dem Pharmazeutischen Institut der Universität Bonn
(Eingegangen am 30. Mai 1974).

Es wird untersucht, ob und in welchem Umfang Mannichbasen des Tetralons-(1), 3,3,6,8-Tetramethyltetralons-(1), Acenaphthenons, 4-Chromanons und des N-Methylpiperidons-(4) bei der Amineliminierung durch Acetolyse, über die monomeren, α,β -ungesättigten Methylenketone nach Art einer Diensynthese in Dihydropyran übergehen. Die Ergebnisse werden mit früheren Untersuchungen an Mannichbasen cyclischer Ketone verglichen.

Diene like Synthesis of Dihydropyranes by Acetolysis of Mannich Bases

Investigations on amine elimination by acetolysis of Mannich bases from tetralone-(1), 3,3,6,8-tetramethyl-tetralone-(1), acenaphthenone, 4-chromanone and N-methylpiperidone-(4) were made to discover how many monomere, α,β -unsaturated methylenketones give dihydropyranes by dimerisation in diene like synthesis. The results are compared with earlier investigations.

Zu den interessantesten Reaktionen α,β -ungesättigter Ketone gehört die Dimerisierung nach Art einer Dien-Reaktion. Diese Reaktion tritt auch bei alicyclischen Ketonen mit exocyclischer Methylengruppe leicht ein. Solche Ketone erhält man elegant durch Amineliminierung aus Mannichbasen cyclischer Ketone. Günstige Reaktionsbedingungen zur Amineliminierung und gleichzeitiger oder anschließender Dimerisierung bietet die Acetolyse. In früheren Mitteilungen haben wir bereits über die Acetolyse von Cyclopentanon-¹⁾, Cyclohexanon-²⁾, Cycloheptanon-³⁾ und Cyclooctanon-Mannichbasen⁴⁾ berichtet. Dabei kamen wir zu der Feststellung,

*) Auszug aus der Dissertation *M. Haupt*, Bonn 1973.

1 H.J. Roth, Ch. Schwenke und G. Dvorak, Arch. Pharmaz. 298, 326 (1965).

2 H.J. Roth und G. Dvorak, Arch. Pharmaz. 296, 510 (1963).

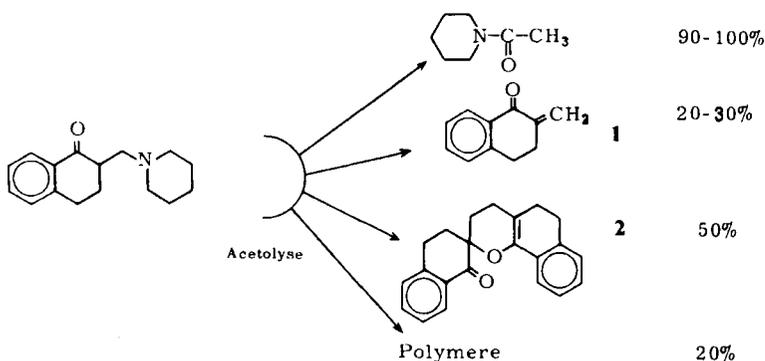
3 H.J. Roth, G. Dvorak und Ch. Schwenke, Arch. Pharmaz. 297, 298 (1964).

4 H.J. Roth und E. Schumann, Arch. Pharmaz. 302, 387 (1969).

daß der Grad der dienartigen Dimerisierung von der Beweglichkeit des isocyclischen Ringes abhängt. Es soll nun untersucht werden, wie sich die oben genannten Mannich-Basen verhalten und ob diese Aussage bestätigt werden kann.

Acetolyse des 2-Piperidinomethyl-tetralons-(1)

Die nach der Vorschrift von *Mannich* und *Hieronymus*⁵⁾ hergestellte Mannichbase des Tetralons-(1) ergibt bei der Acetolyse nach Verseifen des überschüssigen Acetanhydrids ein gelbliches Öl, das beim Stehenlassen teilweise zu einer Kristallmasse erstarrt. Die Fraktionierung des nicht erstarrten Öles ergibt N-Acetyl-piperidin in fast quantitativer Ausbeute, 20 bis 30 % des zu erwartenden monomeren 2-Methylen-tetralons-(1) (1) und etwa 20 % Polymere. Die kristalline Verbindung ist das gesuchte Dihydropyran (2), das in einer Ausbeute von rund 50 % anfällt.



1 ist eine farblose, leicht bewegliche, stechend riechende Flüssigkeit, die die von *Hüttenrauch*^{6,7)} für α,β -ungesättigte Ketone charakteristische Farbreaktion gibt, im UV zwei ausgeprägte Maxima bei 207 und 262 nm besitzt und das erwartete IR-Spektrum zeigt. 1 dimerisiert bei mehrtägigem Aufbewahren fast quantitativ zu 2.

2 schmilzt bei 103°, zeigt im IR-Spektrum bei 1690 cm^{-1} eine intensive Carbonylbande; eine OH-Bande fehlt. Das Molekulargewicht wird bei 320 gefunden (Ber.: 316,4). Das NMR-Spektrum steht in Einklang mit der angegebenen Formel: Das Signal bei $\delta = 8,0$ ppm entspricht bei der Integrierung dem der Carbonylfunktion am nächsten stehenden, entschirmten, aromatischen Proton; das Multiplett bei $\delta = 6,88-7,55$ ppm ergibt die restlichen 7 aromatischen Protonen,

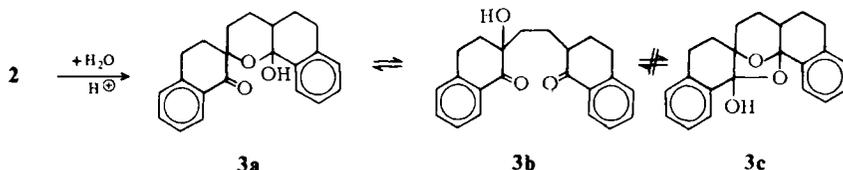
5 C: Mannich und O. Hieronymus, Arch. Pharmaz. 275, 54 (1937).

6 R. Hüttenrauch, Arch. Pharmaz. 295, 721 (1962).

7 R. Hüttenrauch, Pharmaz. Zentralhalle Deutschland 102, 203 (1963).

während die 12 aliphatischen Protonen sich durch die Integrierung des Multipletts von $\delta = 1,33 - 3,79$ ppm ergeben (4 Benzylmethylenprotonen von $\delta = 2,55 - 3,79$ ppm, 8 Restprotonen von $\delta = 1,33 - 2,55$ ppm).

Die Acetolyse des 2-Piperidinomethyl-tetralons-(1) verläuft somit unter Amineliminierung bis zur Bildung eines α,β -ungesättigten Ketons analog der Acetolyse des 2-Piperidinomethyl-cyclohexanons²⁾. Während jedoch das als primäres Reaktionsprodukt entstandene 2-Methylen-cyclohexanon eine so ausgeprägte Dimerisierungstendenz besitzt, daß es fast quantitativ in das Dihydropyranderivat übergeht, ist das bei der Acetolyse des 2-Piperidinomethyl-tetralons-(1) entstandene Keton **1** wesentlich stabiler und dimerisiert nur langsam. Die spontane und leichte Anlagerung von Wasser bei der Aufarbeitung der Acetolyseansätze der untersuchten Mannichbasen scheint für das Cyclohexanonderivat spezifisch zu sein. Beim Cycloheptanonderivat³⁾ war diese Anlagerung erst nach mehrtätigem Schütteln mit wässrig-äthanolischer Schwefelsäure gelungen, während das Cyclopentanonderivat¹⁾ der Wasseranlagerung noch schwerer zugänglich war. Eine Anlagerung von Wasser an **2** gelingt aber nach der von *Mannich*⁸⁾ für das Cyclohexanonderivat angegebene Methode mit Eisessig und verdünnter Mineralsäure.

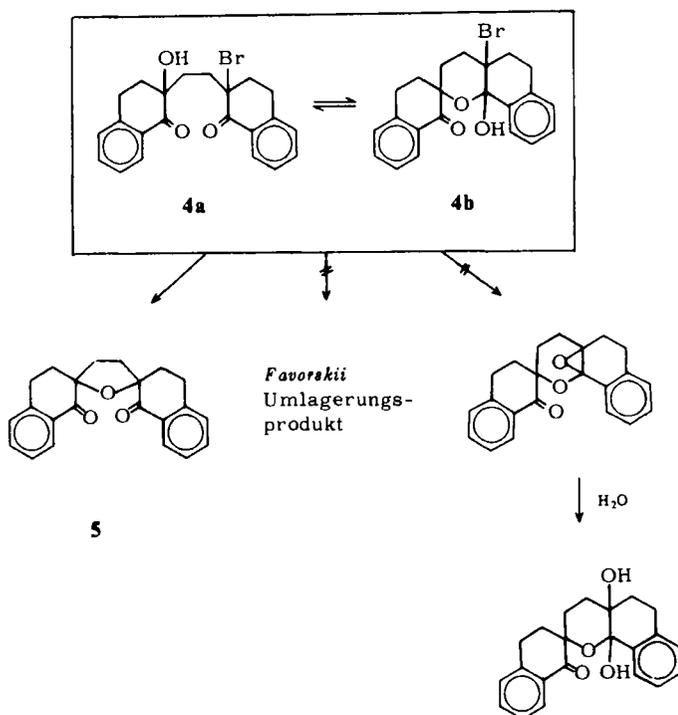


Bessere Ausbeuten an **3** (40%) erhält man durch Erhitzen von **2** in Dioxan/verd. Salzsäure. **3** wird säulenchromatographisch isoliert, schmilzt zwischen 201 und 203°, ist farblos, zeigt im IR bei $2,9 \mu$ eine scharfe OH-Valenzschwingung und bei 1680 cm^{-1} eine intensive Carbonylbande.

3 muß somit im Kristallisat als Halbketal **3a** (hierfür spricht eine Ätherbande bei 1100 cm^{-1}) vorliegen; die Hydroxyketo-Form **3b** erscheint weniger wahrscheinlich, während die vollketalisierte Form **3c**, in der das entsprechende kristalline Cyclohexanonderivat vorliegt, aufgrund des Vorhandenseins einer ausgeprägten $\text{C}=\text{O}$ -Schwingung ausscheidet.

Bei der Bromierung von **2** entsteht durch Addition von HOBr in 80 proz. Ausbeute das Monobromderivat **4**. Dieses erleidet bei der Behandlung mit Alkalilauge weder eine *Favorskii*-Umlagerung noch eine Verseifung über das entsprechende Epoxid, sondern eine intramolekulare Kondensation zum Bis-Spirotetrahydrofuran **5**.

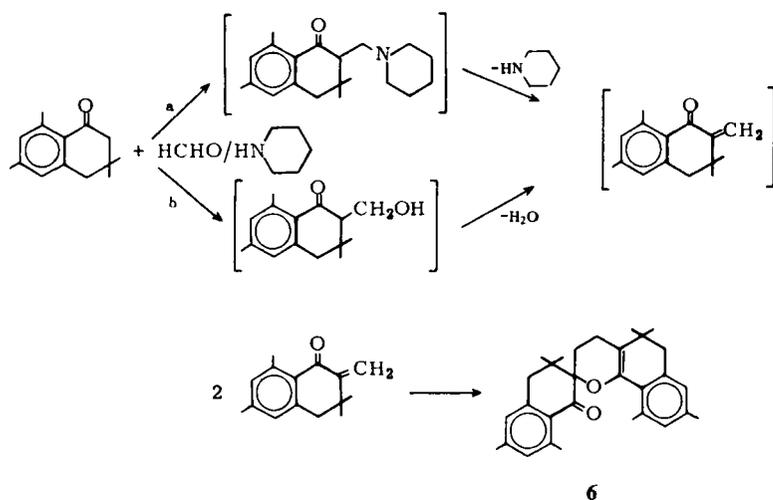
8 C. Mannich, Ber. dtsch. chem. Ges. 74, 557 (1941).



5 schmilzt bei 126°, ist stabil gegen verdünnte Mineralsäuren, zeigt im IR keine Banden im Bereich von 3μ ; sein NMR-Spektrum steht im Einklang mit der angegebenen Formel: das Signal bei $\delta = 8,1$ ppm entspricht bei der Integrierung den zwei aromatischen Protonen, die durch die beiden Carbonylgruppen entschirmt sind. Die restlichen sechs aromatischen Protonen erscheinen bei dem Signal von $\delta = 7,1-7,83$ ppm. Aus der Integrierung ergeben sich 4 Benzylmethylenprotonen aus dem Signal $\delta = 2,95-3,29$ ppm und 8 aliphatische Protonen aus dem Signal $\delta = 2,18-2,67$ ppm.

Dimeres 2-Methylen-3,3,6,8-tetramethyl-tetralon-(1)

Bei Versuchen, 3,3,6,8-Tetramethyl-tetralon-(1) mit Formaldehyd/Piperidinhydrochlorid zu aminomethylieren, erhält man nicht die Mannichbase, sondern bereits eine stickstoff-freie Verbindung **6** der Summenformel $C_{30}H_{36}O_2$. Es hat sich demnach sofort dimeres Tetramethyl-tetralon gebildet. Ob die Reaktion über die Mannichbase (Weg a) oder über die Methylolverbindung (Weg b) verläuft bleibt offen:



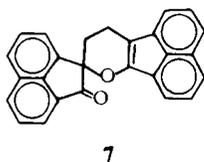
6 schmilzt bei 185° und ist farblos. Vergleicht man die IR-Spektren von 3,3,6,8-Tetramethyltetralon und **6**, so zeigt sich eine große Ähnlichkeit, jedoch auch eine deutliche Zunahme an Gerüstschwingungen. Die bei **6** neu aufgetretene Bande bei 1625 cm^{-1} kann der C=C-Schwingung des Dihydropyranringes zugerechnet werden, da 2,3-Dihydropyran eine nach Lage und Intensität vergleichbare C=C-Bande besitzt.

Das NMR-Spektrum von **6** bestätigt die Struktur der Verbindung: den 4 aromatischen Protonen sind die Signale $\delta = 6,78$ ppm zuzuordnen, die 12 Methylprotonen am Aromaten (H_c) erscheinen als 4 Singulets bei $\delta = 2,24\text{--}2,58$ ppm, die Signale für die 8 aliphatischen Protonen liegen neben und unter 12 H_c . Die 12 aliphatischen Methylprotonen erscheinen als Singulets bei $\delta \sim 1$ ppm.

Dimeres 2-Methylenacenaphthenon

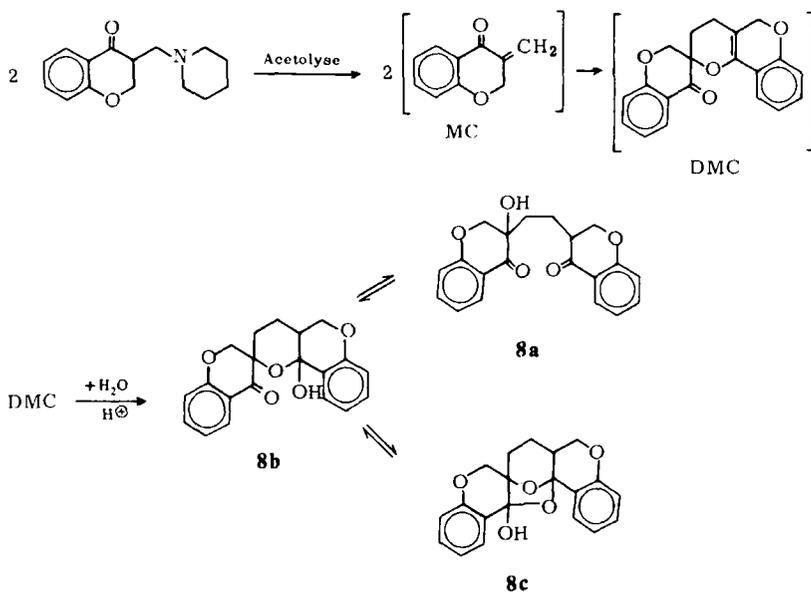
Analog reagiert Acenaphthenon beim Versuch der Aminomethylierung. Man erhält in schlechter Ausbeute eine stickstoff-freie Verbindung **7** vom Schmp. $286\text{--}288^\circ$, der nach Analyse und Molekulargewichtsbestimmung die Summenformel $C_{26}H_{16}O_2$ zukommt.

Daneben entstehen große Mengen an polymeren Verbindungen. Das IR-Spektrum von **7** enthält keine OH-Schwingung. Ein NMR-Spektrum konnte infolge Schwerlöslichkeit in geeigneten Lösungsmitteln nicht vermessen werden. Es dürfte sich bei **7** jedoch um die folgende Verbindung handeln:



Acetolyse des 3-Piperidinomethyl-chromanons-(4)

Das heterocyclische Keton 4-Chromanon läßt sich ohne Schwierigkeiten aminomethylieren. Die Acetolyse liefert ein Öl, das sich in N-Acetyl-piperidin und einen festen Rückstand fraktionieren läßt. Der Rückstand **8** wird aus Äthanol kristallisiert und schmilzt dann bei 178–179°. Aufgrund der analytischen und spektroskopischen Daten scheiden das monomere Methylketon und dessen Dimerisat aus. Es handelt sich bei **8** um eine Verbindung, die durch Dimerisierung des Methylketons und anschließende Wasseranlagerung entstanden ist. Für die kristallisierte Verbindung kommt aufgrund des IR-Spektrums die Form **8c** nicht in Frage. Von den Strukturen **8a** und **8b** besitzt **8a** die größte Wahrscheinlichkeit.



Acetolyse des 3-Piperidinomethyl-1-methyl-piperidons-(4)

Auch das heterocyclische Keton 1-Methyl-piperidon-(4) läßt sich mit guter Ausbeute aminomethylieren. Die Acetolyse führt jedoch schon unter milden Bedingungen zu braungefärbten Polymeren. Bei Anwendung höherer Temperaturen, wie sie zur quantitativen Amineliminierung erforderlich sind, polymerisiert der gesamte Reaktionsatz in unkontrollierbarer Weise, so daß weder ein monomeres noch ein dimeres Methyl-N-methylpiperidon erhältlich ist.

Einfluß der Ringgröße und verschiedener Ringsysteme auf den Verlauf der Acetolyse einiger 2-Piperidinomethylketone

Vergleicht man das Verhalten der verschiedenen hier und in den vorangegangenen Mitteilungen^{1,2,3,4)} untersuchten cycloaliphatischen, aromatisch-cycloaliphatischen oder heterocyclischen Ketone bei der Umsetzung zur Mannichbase und bei deren anschließender Acetolyse, so läßt sich das folgende feststellen:

Mit Ausnahme von 3,3,6,8-Tetramethyl-tetralon und Acenaphthenon bilden alle untersuchten Ketone in relativ guten Ausbeuten die entsprechenden Mannichbasen. Aus diesen wird bei der Acetolyse jeweils praktisch quantitativ die tertiäre Aminogruppe nach Art einer β -Eliminierung abgespalten unter Bildung der 2-Methylenketone. In monomerer Form lassen sich 2-Methylenketone des Cyclopentanons, Cycloheptanons, Cyclooctanons und des Tetralons-(1) aus den Acetolyseansätzen gewinnen. Eine spontane Dimerisierung nach Art einer Diensynthese zu den entsprechenden Dihydropyranderivaten findet fast vollständig nur beim 2-Methylencyclohexanon und 2-Methylenchromanon statt; sie erfolgt jedoch teilweise auch beim 2-Methylencycloheptanon, 2-Methylencyclooctanon und 2-Methylen-tetralon-(1), sowie in sehr geringer Menge beim 2-Methylencyclopentanon.

Solche dimeren Produkte lassen sich unter geeigneten Versuchsbedingungen auch aus 3,3,6,8-Tetramethyl-tetralon sowie Acenaphthenon darstellen, während sie aus Piperidino-methyl-N-methyl-piperidon gar nicht zu erhalten sind. Hier spielen Polymerisationsvorgänge eine entscheidende Rolle. Derartige lineare Polymere finden sich mit Ausnahme der Cyclohexanon- und Chromanon-Derivate in allen anderen Acetolyseansätzen in größerer Menge. Eine Wasseranlagerung an dimere Produkte zu einem Hydroxydiketon findet spontan beim Cyclohexanonderivat und beim Chromanonderivat statt. Sie läßt sich säurekatalytisch sowie unter entsprechenden Bedingungen bei den Dimerisierungsprodukten der 2-Methylen-Derivate des Cyclopentanons, Cycloheptanons, Cyclooctanons und Tetralons-(1) erzwingen.

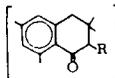
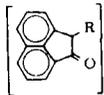
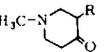
Über die bei den verschiedenen Ketonen auftretenden Verhältnisse informiert *Tabelle 1*.

Die durch Acetolyse der jeweiligen Mannichbasen zugänglichen Methylenketone zeigen eine deutlich unterschiedliche Dimerisierungstendenz. Die dienartige Dimerisierung cyclischer 2-Methylenketone, die in das von *Alder*, *Offermanns* und *Rüden*⁹⁾ als allgemeines Dimerisierungsschema α,β -ungesättigter Aldehyde und Ketone erkannte Prinzip paßt, setzt sehr wahrscheinlich eine ausreichende Beweglichkeit des alicyclischen Ringes voraus, die naturgemäß beim sechsgliedrigen Ringsystem am stärksten ausgeprägt ist.

Aus diesem Grund erscheinen die gegenüber dem Cyclohexanon wesentlich schlechteren Ausbeuten an dimeren Methylenketonen beim Cyclopentanon, Cycloheptanon, Cyclooctanon und Acenaphthenon verständlich.

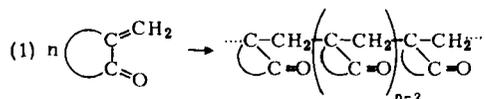
9 K. Alder, H. Offermanns und E. Rüden, Ber. dtsh. chem. Ges. 74, 926 (1941).

Tabelle 1:

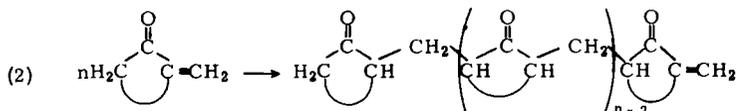
Ausgangs- keton	Mannichbase R = -CH ₂ -N 	Acetolyseprodukte			
		monomeres Methylen- keton ca.	Dimere n. Art c. Dien- reaktion ca.	Hydroxy- diketon ca.	Oligo- bzw. Polymere ca.
Cyclo- pentanon		50 %	1- 2 %	erzwungen	50 %
Cyclo- hexanon		1- 2 %	98-99 %	spontan	-
Cyclo- heptanon		35 %	40 %	erzwungen	25 %
Cyclo- octanon		20 %	45 %	erzwungen	35 %
α-Tetralon		20-30 %	50 %	erzwungen	20 %
3,3,6,8- Tetramethyl- tetralon		-	30 %	-	-
Acenaph- thenon		-	10 %	-	90 %
N-Methyl- piperidon		-	-	-	100 %
Chromanon		-	95 %	spontan	-

Für die Polymerisation der 2-Methylenketone kommen theoretisch folgende Möglichkeiten in Betracht:

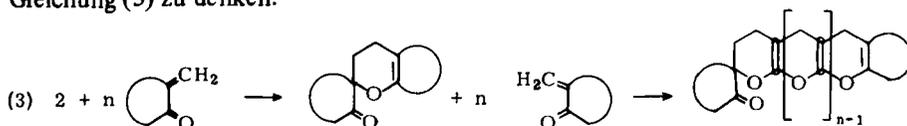
Es kann sich um eine Polymerisation zwischen den einzelnen Vinylgruppen handeln (Gleichung 1):



Es besteht aber auch die Möglichkeit einer Polyaddition im Sinne von Gleichung (2), d.h. die fortlaufende Anlagerung der CH-aciden, ringständigen CH₂-Gruppen an die exocyclische Methylengruppe der nächsten Molekel:



Schließlich ist auch an die Möglichkeit einer dienartigen Polymerisation nach Gleichung (3) zu denken:



Bei Polymerisaten der letzten Art sollte im IR-Spektrum nur eine geringe C=O-Absorption zu erwarten sein, bei Polymerisation nach Gleichung 1 oder 2 müßte die Verbindung im IR-Spektrum eine ausgeprägte Carbonylbande aufweisen. Dies ist bei den untersuchten Polymerisaten auch ausnahmslos der Fall.

Dem Fonds der Chemischen Industrie, Frankfurt, danken wir für Sachbeihilfen.

Beschreibung der Versuche

Acetolyse von 2-Piperidinomethyl-tetralon-(1)

20 g 2-Piperidinomethyl-tetralon-(1)-hydrochlorid (0,07 Mol) werden in 150 ml Acetanhydrid unter Erwärmen gelöst, mit 25 g frisch geschmolzenem Natriumacetat versetzt und 40 Min. am Rückfluß erhitzt. Die noch ca. 60° warme Reaktionslösung wird mit kleinen Portionen Wasser versetzt, wobei stürmische Verseifung des überschüssigen Acetanhydrids sowie Auflösung des als Bodensatz vorhandenen Natriumacetats und Natriumchlorids eintritt. Nachdem die doppelte Menge Wasser zugesetzt ist, trübt sich die Reaktionslösung unter Abscheidung eines gelblichen Öls. Man dekantiert das Öl, wäscht mit Wasser und läßt bei Raumtemp. zur Kristallisation stehen. Die wässrig-essigsäure Lösung wird mit Chloroform ausgeschüttelt, die vereinigten Chloroformauszüge werden mit Wasser neutral gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und i. Vak. eingeengt.

Das verbleibende Öl wird fraktioniert:

1. Fraktion: Sdp₉₋₁₀ 102–104°; Ausbeute ca 8,8 g (= N-Acetyl-piperidin)
2. Fraktion: Sdp₉₋₁₀ 160–166°; Ausbeute ca. 3,5 g (= 1)

Monomeres 2-Methylen-tetralon-(1) (1)

Die bei mehreren Acetolyseansätzen anfallenden Fraktionen von 1 werden vereinigt, bis zum Verschwinden der schwach sauren Reaktion gewaschen, in Äther aufgenommen, über Natrium-

sulfat getrocknet, erneut eingeengt und bei 10 Torr destilliert, wobei die zwischen 162 und 166° übergelenden Anteile gesondert aufgefangen werden. Ausbeute: ~ 25 %. Farblose bis leicht gelbliche, bewegliche, aromatisch riechende Flüssigkeit, nicht mischbar mit Wasser, jedoch in jedem Verhältnis mischbar mit organischen Lösungsmitteln.

$C_{11}H_{10}O$ (158,2) Ber.: C 83,51 H 6,37; Gef.: C 83,44 H 6,32. 2,4-Dinitrophenylhydrazon: Orangerote Nadeln, Schmp. 223–225° (Äthanol). 1 erstarrt nach mehrstündigem Stehen bei Raumtemp. zu einem farblosen Kristallbrei (2).

Dimeres 2-Methylen-tetralon-(1) (2)

Das bei der Acetolyse von 2-Piperidinomethyl-tetralon-(1) ausgefallene Öl 1 erstarrt nach zwei- bis dreitägigem Stehen bei Raumtemp. zu einer braunen Kristallmasse. Diese wird in Äthanol gelöst und durch mehrfaches Umkristallisieren gereinigt. Ausbeute: 8,5 g (ca. 50 % d. Th.). Farblose Kristalle, löslich in Äthanol, Methanol, Essigester, leicht löslich in Chloroform, unlöslich in Wasser. Schmp. 103° (Essigester).

$C_{22}H_{20}O_2$ (316,4) Gef.: 322 (Dampfdruckmessung); Ber.: C 83,51 H 6,37; Gef.: C 82,70 H 6,13.

1-[2-(1-Oxo-2-hydroxy-tetralinyl)]-2-[2-(1-oxo-tetralinyl)]äthan (3)

2 g 2 werden in 20 ml Dioxan gelöst und mit 3 ml 10 proz. HCl fünf Stunden am Rückfluß erhitzt. Danach wird i. Vak. eingeengt und der ölige Rückstand auf eine Kieselgel G-Säule aufgetragen. Man eluiert mit einem Gemisch von 90 T. Benzol und 10 T. Cyclohexan. Nachdem alle Nebenprodukte abgetrennt sind, wird 3 mit Essigester von der Säule heruntergespült. Die so erhaltene Lösung wird eingeengt, die ausgefallenen Kristalle werden aus Äthanol umkristallisiert. Ausbeute: ca. 0,8 g = 40 % d. Th. Farblose Kristalle, löslich in Äthanol, Methanol, Chloroform, unlöslich in Wasser. Schmp. 206–207°.

$C_{22}H_{22}O_3$ (332,4) Ber.: C 79,52 H 6,63; Gef.: C 79,30 H 6,31.

1-[2-(1-Oxo-2-hydroxy-tetralinyl)]-2-[2-(1-oxo-2-bromtetralinyl)]äthan (4)

6 g des Ketons 2 werden in 20 ml 90 proz. Äthanol gelöst und bei 60° zunächst tropfenweise, dann pipettenweise unter ständigem Rühren mit einer Lösung von 1 T. Brom in 3 T. Eisessig bis zur bleibenden rot-gelben Färbung bromiert. Diese Lösung wird 24 Std. bei Raumtemp. stehengelassen. Von dem gebildeten braunen, ölig-kristallinen Bodensatz wird abgegossen, der Bodensatz mit THF gelöst und zur Kristallisation beiseite gestellt. Durch erneutes Umkristallisieren aus THF wird 4 rein erhalten. Ausbeute: ca. 4,5 g (80 %). Farblose Kristalle, löslich in Dioxan, Tetrahydrofuran, Pyridin, schwerer löslich in Äthanol, Methanol, unlöslich in Wasser. Schmp. 107° (subl.).

$C_{22}H_{21}O_3Br$ (273,08) Ber.: C 63,92 H 5,09 Br 19,4; Gef.: C 63,53 H 5,42 Br 19,5.

Bis-(1-oxo-tetralin-2-spiro)-2',5'-tetrahydrofuran (5)

2,7 g (0,01 Mol) 4 werden in 30 ml THF gelöst, mit einer Lösung von 3,5 g NaOH in 25 ml Wasser versetzt und zwei Std. unter Rühren auf dem siedenden Wasserbad verseift. Die Lösung wird i. Vak. auf das halbe Vol. eingeengt und mit verd. HCl auf pH 4 angesäuert. Nach 24 Std. Stehen bei 4° können 1,9 g 5 abfiltriert werden. Die Kristalle werden mit kaltem Wasser gewaschen und aus Äthanol umkristallisiert. Ausbeute: ca. 70 %. Farblose Kristalle, leicht löslich in Chloroform, Dioxan, Äthanol, Methanol, unlöslich in Wasser. Schmp. 126° (Äthanol).

$C_{22}H_{20}O_3$ (332,4) Ber.: C 79,4 H 6,03; Gef.: C 78,84 H 5,98. Monoxim: weißes, kristallines Pulver, Schmp. 216–218°.

$C_{22}H_{21}NO_3$ (347,4) Ber.: C 76,06 H 6,09 N 4,03; Gef.: C 76,12 H 6,57 N 4,26.

Dimeres 3,3,6,8-Tetramethyl-2-methylen-tetralon-(1) (6)

244 g 3,3,6,8-Tetramethyltetralon-(1) (1,2 Mol), 45 g 35 proz. Formaldehydlösg. (0,6 Mol) und 72,6 g Piperidinhydrochlorid (0,6 Mol) werden in 200 ml Äthanol unter Rühren so lange am Wasserabscheider gekocht, bis sich kein Wasser mehr abtrennen läßt. Während dieses Vorgangs darf auf kleiner Flamme nur vorsichtig erwärmt werden. Nach 8–10 Std. ist die Reaktion beendet; der noch 70° warme Reaktionssatz wird in Wasser der gleichen Temp. gegossen und kräftig umgerührt. Hierbei lösen sich Formaldehyd und Piperidinhydrochlorid in der wässrigen Phase, während das Tetramethyl-tetralon (Schmp. 58°) eine flüssige Phase für sich bildet und die gebildeten Kristalle von 6 an der Grenzfläche suspendiert sind. 6 wird durch Filtration durch ein Heißwasserfilter abgetrennt und aus Äthanol umkristallisiert. Ausbeute: ca. 43 g (70 % d. Th.). Farblose Kristalle, leicht löslich in Äthanol, Methanol, Chloroform, Essigester, Aceton, unlöslich in Wasser. Schmp. 185° (Äthanol).

$C_{30}H_{36}O_2$ (428,62) Gef.: 426 (Dampfdruckmessung); Ber.: C 84,18 H 8,43; Gef.: C 84,02 H 8,67.

Dimeres 2-Methylenacenaphthenon (7)

35 g Acenaphthenon (0,2 Mol) werden mit 15 g 35 proz. Formaldehydlösg. (0,2 Mol) und 24,2 g Piperidinhydrochlorid (0,2 Mol) in 100 ml Äthanol drei Std. auf offener Flamme am Wasserabscheider erhitzt. Wenn sich kein Wasser mehr abscheiden läßt, wird vom Rückstand abfiltriert. Die schwarzbraune Masse wird mehrfach mit Benzol ausgekocht, die vereinigten Benzollösungen werden i. Vak. eingengt und zur Kristallisation bei 4° über Nacht stehen gelassen. 7 fällt in Form von rotbraun-stichigen Kristallen aus, ist schwer löslich in Benzol, Pyridin, kaum löslich in Aceton, Äthanol, Chloroform, THF, unlöslich in Wasser. Ausbeute: 5,2 g (9 % d. Th.). Schmp. 286–288°.

$C_{26}H_{16}O_2$ (360,41) Ber.: C 86,6 H 4,45; Gef.: C 86,8 H 4,05.

3-Piperidinomethylchromanon-(4)-hydrochlorid

14,8 g (0,1 Mol) 4-Chromanon, 7,5 g 40 proz. Formaldehydlösg. und 12,1 g Piperidinhydrochlorid werden in 50 ml Äthanol drei Std. zum Sieden erhitzt, anschließend i. Vak. eingengt und zur Trockne gebracht. Durch Umkristallisieren aus Äthanol werden ca. 21 g (= 80 %) farblose Kristalle erhalten. Schmp. 171–173°.

1-[3-(3-Hydroxy-4-oxo-chromanyl)]-2-[3-(4-oxo-chromanyl)]-äthan (8)

15 g 3-Piperidinomethyl-chromanon-(4)-hydrochlorid werden mit 50 ml Acetanhydrid und 15 g frisch geschmolzenem Natriumacetat 40 Min. am Rückfluß erhitzt. Die noch 70° warme Lösung wird anteilsweise mit dem doppelten Vol. Wasser zur Verseifung des überschüssigen Acetanhydrids und zur Auflösung der Natriumsalze versetzt. Nachdem die doppelte Menge Wasser zugesetzt ist, trübt sich die Lösung unter Abscheidung eines gelblichen Öles, das nach 24-stdg. Stehen bei Raumtemp. zu einer festen gelblichen Masse erstarrt. Diese wird aus Äthanol/Chloroform umkristallisiert. Ausbeute: ca. 6,7 g (60 %). Leicht gelbliche Kristalle, schwer löslich in Äthanol, Methanol, Aceton, leichter löslich in Chloroform, Benzol. Schmp. 178°.

$C_{20}H_{18}O_5$ (338,23) Ber.: C 71,08 H 5,32; Gef.: C 71,66 H 5,11.

3-Piperidinomethyl-N-methylpiperidon-(4)-hydrochlorid

22,3 g N-Methylpiperidon-(4) (0,2 Mol), 15 g 40 proz. Formaldehydlösg. (0,2 Mol) und 24,2 g Piperidinhydrochlorid (0,2 Mol) werden in 100 ml Äthanol zwei Std. zum Sieden erhitzt. Nach dem Einengen i. Vak. hinterbleibt ein durch rotbraune Polymerisate verunreinigter Rückstand, aus dem sich das Hydrochlorid der Base durch mehrfaches Umkristallisieren aus Aceton/Äthanol farblos isolieren läßt. Ausbeute: ca. 26 g (60 %). Schmp. 198° (Zers.) bei raschem Erhitzen: (2°/min). Farblose Kristalle, löslich in Äthanol, schwer löslich in Wasser, Aceton, Chloroform.

Anschrift: Prof. Dr. H.J. Roth, 53 Bonn-Endenich, An der Immenburg [Ph 441]

H.J. Roth und K. Eger

Synthese von Pyrrolo[2,3-d]pyrimidinen

Aus dem Pharmazeutischen Institut der Universität Bonn
(Eingegangen am 18. Juni 1974).

Es wird über eine einfache Synthese für Pyrrolo[2,3-d]pyrimidine berichtet, die von 2-Amino-3-cyanopyrrolen ausgeht und in guten bis sehr guten Ausbeuten zum Ziel führt.

Synthesis of Pyrrolo[2,3-d]pyrimidines

A simple synthesis of pyrrolo[2,3-d]pyrimidines is described. Basic materials are 2-amino-3-cyano-pyrroles. The yields are good or excellent.

Pyrrolo[2,3-d]pyrimidine sind durch die Strukturermittlung des Tubercidins, Toyocamycins und Sangivamycins pharmazeutisch interessant geworden. Wegen ihrer Ähnlichkeit mit den Purinen könnten sie auch als Antimetabolite Bedeutung erlangen.

