

H. Möhrle*) und R. Engelsing

Synthese von Aminolactamen und Amidinen

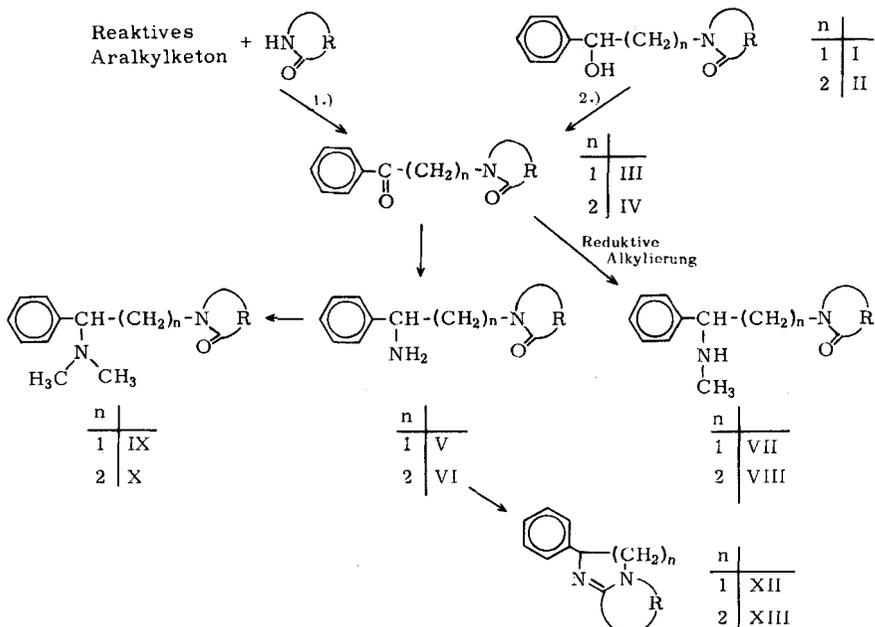
Aus den Pharmazeutischen Instituten der Universität Tübingen und der Freien Universität Berlin (Eingegangen am 16. Mai 1972)

Die Darstellung von N-(2-Oxoalkyl)-lactamen, von N-(primären 2- bzw. 3-Aminoalkyl)-lactamen sowie der zugehörigen Amidine wird beschrieben.

Syntheses of Aminolactams and Amidines

The syntheses of N-(2-oxoalkyl)-lactams, of N-(primary 2- or 3-aminoalkyl)-lactams and the corresponding amidines are described.

Nachdem bei der Quecksilber(II)-ÄDTA-Dehydrierung durch Nachbargruppenbeteiligung aliphatischer Amine¹⁾ die Amidine V und VI und die Aminolactame VII – X gewonnen werden konnten, sollten deren Strukturen durch Synthese bewiesen werden. Dabei wurde folgender Weg geplant:



* Herrn Professor Dr. O.-E. Schultz zum 65. Geburtstag gewidmet.

1 H. Möhrle und S. Mayer, Arch. Pharmaz. 306, 209 (1973).

N-(2-Oxoalkyl)-lactame

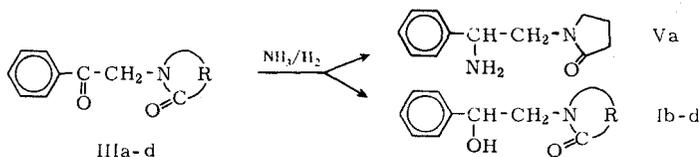
Nach unseren Erfahrungen²⁾ bei der Darstellung der Ketolactame IV vom Propiophenontyp, versuchten wir die entsprechende Reaktion zur Gewinnung von III durchzuführen. Entgegen den Erwartungen entstanden jedoch bei der Umsetzung von Phenacylhalogeniden mit den Alkalisalzen der Lactame nicht die gewünschten Verbindungen, sondern es trat offensichtlich bevorzugt eine Dimerisierung des Halogenketons ein, wie es auch bei der Einwirkung von Alkoholat der Fall ist³⁾. Ein Schutz der Ketogruppe des Phenacylchlorids durch Ketalisierung ergab andererseits eine solche Abschwächung der Reaktivität, daß keine Umsetzung mit den Natriumsalzen der Lactame mehr erzwingen werden konnte.

Demgegenüber verläuft die Phenacylierung von Phthalimid-Kalium⁴⁾ und Pyridon(2)-Natrium⁵⁾ mit guten Ausbeuten. Zur Darstellung von Phenacylpyridon (XI) genügte es schon, Phenacylchlorid und Pyridon rückfließend in Xylol bis zum Ende der Chlorwasserstoffentwicklung zu erhitzen. Durch anschließende katalytische Hydrierung von XI mit Rhodiumkohle war das Phenacylpiperidon IIIb leicht zugänglich. Die Phenacylderivate des Pyrrolidons, Morpholons und des ϵ -Caprolactams konnten nur durch Oxidation der entsprechenden Lactamalkohole mit Chromsäure in Eisessig erhalten werden.

Die Hydroxylactame wurden im Fall des Pyrrolidon- und des Morpholonderivates durch Amidolyse von Styroloxid nach⁶⁾ dargestellt. Da die Umsetzung von ϵ -Caprolactam mit Styroloxid weitgehend zur Polymerisation führt, wurde Phenacylcaprolactam über den Aminoalkohol aus Styroloxid und Hexamethylenimin, anschließende Hg(II)-ÄDTA-Dehydrierung⁷⁾ zum Lactamalkohol Ic und Chromsäureoxidation zum Ketolactam hergestellt.

Primäre Aminoalkyl-lactame

Zur Darstellung der 1-(β -Aminoalkyl)-lactame Va–d bot sich einmal die reduktive Aminierung der Ketolactame IIIa–d und zum anderen die Reduzierung ihrer Oxime an.



2 H. Möhrle und R. Engelsing, *Mh. Chem.* 102, 233 (1971).

3 J. A. Berson, *J. Amer. chem. Soc.* 74, 1515 (1952).

4 J. C. Sheehan und W. A. Bolhofer, *J. Amer. chem. Soc.* 72, 2786 (1950).

5 C. Alberti, *Gazz. chim. ital.* 86, 1181 (1956).

6 W. Ziegenbein und W. Franke, *Chem. Ber.* 90, 2291 (1957).

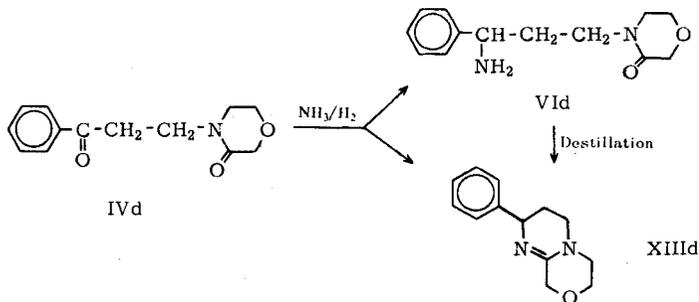
7 H. Möhrle, *Arch. Pharmaz.* 298, 667 (1965).

Bei der Umsetzung der Ketolactame IIIa–d mit Ammoniak in Gegenwart von Raney-Nickel blieb selbst bei den Reaktionsbedingungen von $100^{\circ}/80$ at die Lactamfunktion immer erhalten. Dagegen war jedoch die konkurrierende Hydrierung zum Lactamalkohol I bei den konformativ flexibleren Lactamringen Piperidin(2), ϵ -Caprolactam und Morpholon(3) der ausschließlich eingeschlagene Reaktionsweg. Lediglich beim Phenacylpiperolidon IIIa erfolgte die reduktive Aminierung in guter Ausbeute zum Aminolactam Va.

Die durch reduktive Aminierung nicht zugänglichen Aminolactame Vb–d wurden sodann aus den entsprechenden Oximen dargestellt. Ihre katalytische Hydrierung zum Amin mißlang, so daß die Oxime schonend nach ⁸⁾ mit amalgamierter Aluminiumfolie in feuchtem Äther reduziert wurden.

Die vom Propiophenon abzuleitenden Aminolactame VIa–d ließen sich sowohl durch Hydrierung der Oxime von IVa–d darstellen als auch durch reduktive Aminierung der Ketolactame IVa–d. Anders als die analogen ω -Aminopropiophenone, die bei der reduktiven Aminierung weitgehend Phenylvinylketon-Polymerisate bilden^{9,10)}, erwiesen sich die ω -Propiophenonlactame gegenüber den gleichen Reaktionsbedingungen als stabil, so daß die Aminolactame VIa–c in guter Ausbeute isoliert werden konnten.

Eine Ausnahme machte jedoch das Morpholonderivat IVd, welches bei der Umsetzung zum überwiegenden Teil sofort das Amidin XIIIId ergab. Durch Destillation i. Vak. mit p-Toluolsulfonsäure wurde hier vollständige Cyclisierung erreicht.



Die 1-(β -Amino)-lactame V erhielt man als kristalline Substanzen, die 1-(γ -Amino)-lactame VI als farblose Öle. Sie konnten im Feinvakuum unzersetzt destilliert werden – mit Ausnahme der Morpholonderivate Vd und VIId, die selbst bei Kugelrohrdestillation i. Vak. teilweise unter Wasserabspaltung cyclisierten.

Zur weiteren Charakterisierung der Basen V und VI wurden die beständigen Perchlorate herangezogen. Bei der Herstellung in 99proz. Äthanol mit 70proz. Perchlor-

8 O. Piloty und J. Neresheimer, Ber. dtsch. chem. Ges. 39, 514 (1906).

9 Dissertation Siegfried Mayer, Tübingen 1968.

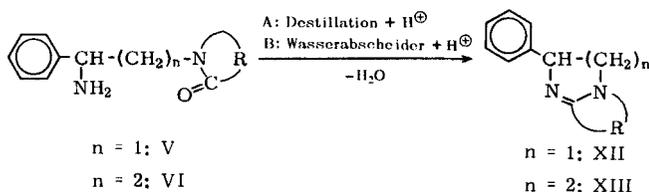
10 Dissertation Rolf Engelsing, Tübingen 1970.

säure wurde bei den beiden Piperidonderivaten Vb und VIb ebenfalls eine Dehydratisierung zum Amidinbicyclus beobachtet. Wurde jedoch in wasserhaltigem Äthanol gearbeitet, so konnten die offenen 1-(Aminoalkyl)-piperidone als Salze gewonnen werden.

Amidinbicyclen

Zur Cyclisierung der Aminolactame V und VI eigneten sich zwei Verfahren:

Methode A ergab sich aus dem Verhalten der Morpholonderivate Vd und VIId, die teilweise schon bei der Destillation im Feinvakuum cyclisierten. Die Tendenz zur säurekatalysierten Wasserabspaltung bei der Destillation war jedoch bei den Aminolactamen Va–c und VIa–c wesentlich schwächer ausgeprägt. Bedingungen von 230 – 260° und Normaldruck, die nach einer Patentvorschrift¹¹⁾ zur Cyclisierung von nichtphenylsubstituierten Aminolactamen angewandt wurden, waren bei den vorliegenden Lactamen nicht ausreichend. Infolge des hohen Siedepunktes mußte unter vermindertem Druck mehrmals destilliert werden, um eine vollständige Cyclisierung zu erreichen.



Nach *Methode B* konnte die Cyclisierung der Aminoalkyllactame durch Auskreisen in Xylol am Wasserabscheider erreicht werden. Hierbei dauerte die Reaktion trotz kleiner Substanzmengen bis zu 24 Std.. Mit Ausnahme der Substanz XIIId, die kristallin anfiel, erhielt man XIIa–c und XIIIa–d als farblose Öle, die beständige Perchlorate bildeten.

Die vom Piperidon abgeleiteten Amidine XIIb und XIIIb waren in ihren physikalischen Daten identisch mit den Hg(II)-ÄDTA-Dehydrierungsprodukten der entsprechenden Aminopiperidine¹⁾ und bestätigten somit deren vorgeschlagene Struktur.

Durch Dünnschichtchromatographie war eine Unterscheidung zwischen der offenen Aminolactam-Form und dem Dehydratisierungsprodukt auch im Gemisch möglich.

Die Reinsubstanzen können im IR-Spektrum schon aufgrund des NH-Bereichs unterschieden werden, besser aber durch die NMR-Spektren, wo neben dem Ausschluß oder Nachweis der NH₂-Protonen, im ABX-Spektrum das X-Proton bei den Amidinen charakteristisch nach tiefem Feld verschoben ist.

¹¹ Bayer AG, Patent Fr. 1.491.791; ref.: C. A. 69, 67408 (1968).

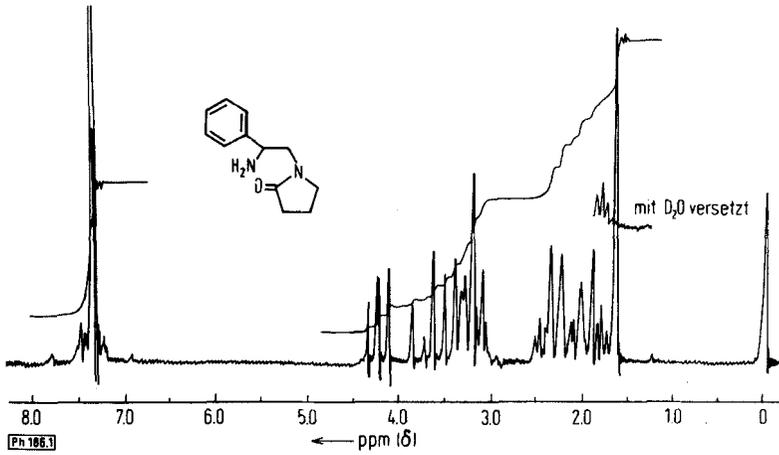


Abb. 1: NMR-Spektrum von 1-[(2-Amino-2-phenyl)äthyl]-pyrrolidon(2) (Va)

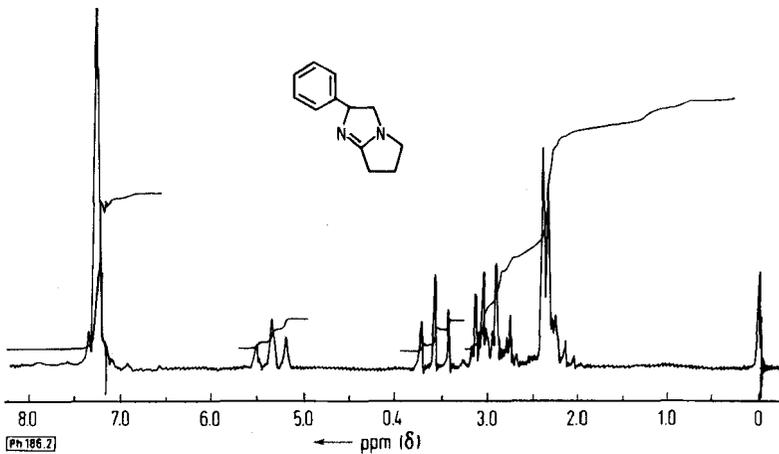


Abb. 2: NMR-Spektrum von 3-Phenyl-1,4-diaza-bicyclo-[3.3.0]4-octen (XIIa)

Tertiäre Aminoalkyl-lactame

Die Methylierung der primären 1-(γ -Aminoalkyl)-lactame VIa–d nach Eschweiler ergab die Dimethylaminoalkyl-lactame Xa–d als farblose Öle, die über die Perchlorate charakterisiert wurden. Dadurch war ein weiterer Beweis für die offene Aminolactam-

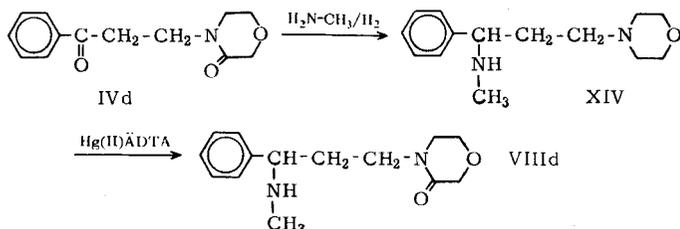
struktur bei VIa–d erbracht, denn die Amidine XIIIa–d blieben durch Behandlung mit Formaldehyd/Ameisensäure unverändert.

Die Identität von Xb mit dem Dehydrierungsprodukt des entsprechenden Dimethylaminoalkylpiperidins¹⁾ ergab sich aus den übereinstimmenden physikalischen Konstanten sowie aus deckungsgleichen IR- und NMR-Spektren.

Von den β -Dimethylaminoalkyl-lactamen wurde nur das Morpholonderivat IXd auf diese Weise dargestellt, da die homologen Derivate IXa–c bereits durch Umsetzung der Chlorverbindungen mit Dimethylamin synthetisiert waren¹²⁾.

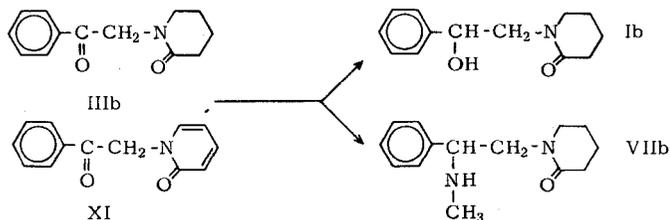
Sekundäre Aminoalkyl-lactame

Die 1-(γ -Monomethylaminoalkyl-lactame) VIIIa–c waren durch reduktive Aminierung von IVa–c mit Monomethylamin gut zugänglich. Eine Ausnahme bildete wiederum das Morpholonderivat IVd, welches bei der reduktiven Aminierung eine Base ergab, deren IR-Spektrum keine Carbonylbande mehr aufwies.



Die Struktur von XIV ergab sich außer durch IR- und NMR-Spektren dadurch, daß die Hg(II)-ÄDTA-Dehydrierung das gewünschte Lactam VIIIId lieferte.

Bei der Darstellung der 1-(β -Monomethylaminoalkyl)-lactame aus den Phenacyllactamen IIIa–d wurden die gleichen Beobachtungen gemacht wie bei der Synthese der primären Aminolactame Va–d. Die Einführung der Monomethylaminoalkylgruppe in β -Stellung gelang glatt beim Pyrrolidon-derivat IIIa. Man erhielt vorwiegend das Aminolactam VIIa neben geringen Mengen Hydroxylactam Ia. Die Verhältnisse waren umgekehrt bei der Umsetzung des Piperidons IIIb mit Methylamin/Wasserstoff im Autoklaven. Es wurde in geringer Ausbeute das Aminolactam VIIb und als Hauptprodukt das Hydroxylactam Ib gewonnen.



Die Darstellung von VIIb konnte auch direkt aus dem Pyridon XI erfolgen, aber mit ebenso geringer Ausbeute. Phenacylcaprolactam IIIc und Phenacylmorpholon IIIId ergaben schließlich gar keine Base mehr vom Typ VII, sondern überwiegend die Lactamalkohole Ic und Id – neben Zersetzungsprodukten.

Die Piperidonderivate stimmten mit den Hg(II)-ÄDTA-Dehydrierungsprodukten¹⁾ aus den entsprechenden Piperidin-Abkömmlingen in allen Eigenschaften überein.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit.

Beschreibung der Versuche

Dünnschichtchromatographie

Sorptionsmittel: Kieselgel HF₂₅₄ (Merck). Aktivierung der beschichteten Platten 1 Std. bei 110°.

Laufstrecke: 10 – 15 cm

Fließmittel: I: Petroläther (50 – 70°) : Aceton : Chloroform 1 + 1 + 1

II: Benzol : Aceton 8 + 2

III: Chloroform : Äthanol : Ammoniak (25proz.) 40 + 60 + 2

Chromsäureoxidation von 1-[(2-Hydroxy-2-phenyl)-äthyl]-lactamen

Zur Lösung von 20.0 g Hydroxyalkyl-lactam⁶⁾⁷⁾ in 100 ml Essigsäure wird unter Kühlung eine Lösung von 15 g CrO₃, 100 ml Essigsäure und 20 ml Wasser tropfenweise zugegeben. Man rührt 2 Std. bei Raumtemp., zersetzt den Chromsäureüberschuß mit NaHSO₃-Lösung und alkalisiert unter Kühlung nach Zusatz von 100 ml Seignettesalzlösung. Man extrahiert mit CH₂Cl₂, trocknet über Na₂SO₄ und dampft i. Vak. ein. Der Rückstand wird mit wenig trockenem Äther zur Kristallisation gebracht und aus CH₂Cl₂/Äther umkristallisiert.

1-(Phenacyl)-pyrrolidon(2) (IIIa)

Farblose Würfel; Schmp. 78 – 79° (CH₂Cl₂/Äther), Ausbeute 72 % d. Th.

C ₁₂ H ₁₃ NO ₂ (203,2)	Ber.: C 70,91	H 6,45	N 6,89
	Gef.: C 70,78	H 6,56	N 6,65

IR (KBr): 1677/cm; DC: Rf = 0.52 (Fließmittel II)

Oxim: Schmp. 174° (Ligroin), DC: Rf = 0.57 (Fließmittel I). IR (KBr): 1625/cm

C ₁₂ H ₁₄ N ₂ O ₂ (218,3)	Ber.: N 12,84	Gef.: N 12,62
---	---------------	---------------

1-(Phenacyl)-piperidon(2) (IIIb)

Farblose Schuppen, Schmp. 54 – 55° (Ligroin), Ausbeute 70,3 % d. Th.

C ₁₃ H ₁₅ NO ₂ (217,3)	Ber.: C 71,86	H 6,96	N 6,45
	Gef.: C 71,66	H 6,95	N 6,31

IR (KBr): 1694/cm; DC: Rf = 0.59 (Fließmittel II)

Oxim: Schmp. 119 – 120° (Äthanol), DC: Rf = 0.61 (Fließmittel I) IR (KBr): 1605/cm

C ₁₃ H ₁₆ N ₂ O ₂ (232,2)	Ber.: N 12,06	Gef.: N 11,83
---	---------------	---------------

1-(Phenacyl)-ε-caprolactam (IIIc)

Farblose Schuppen, Schmp. 55 – 57° (Ligroin), Ausbeute 68 % d. Th.

$C_{14}H_{17}NO_2$ (231,3)	Ber.: C 72,70	H 7,41	N 6,06
	Gef.: C 72,93	H 7,45	N 5,79

IR (KBr): 1704/cm; DC: Rf = 0.64 (Fließmittel II)

Oxim: Schmp. 129 – 130° (absol. Äthanol), DC: Rf = 0.70 (Fließmittel I) IR (KBr): 1610/cm

$C_{14}H_{18}N_2O_2$ (246,3)	Ber.: N 11,37	Gef.: N 11,08
------------------------------	---------------	---------------

4-(Phenacyl)-morpholon(3) (III d)

Farblose, klare Würfel, Schmp. 111,5 – 112° (Aceton), Ausbeute 60,4 % d. Th.

$C_{12}H_{13}NO_3$ (219,2)	Ber.: C 65,74	H 5,98	N 6,39
	Gef.: C 65,54	H 6,00	N 6,55

IR (KBr): 1698, 1650/cm; DC: Rf = 0.57 (Fließmittel II)

Oxim: Schmp. 134 – 135° (Äthanol), DC: Rf = 0.63 (Fließmittel I) IR (KBr): 1615/cm

$C_{12}H_{14}N_2O_3$ (234,2)	Ber.: N 11,96	Gef.: N 12,25
------------------------------	---------------	---------------

1-(Phenacyl)-pyridon(2) (XI)

Je 0,1 Mol Phenacylchlorid und Pyridon(2) werden in 100 ml Xylol unter N_2 10 Std. lebhaft rückfließend erhitzt, wobei HCl entweicht. Die über Nacht ausgeschiedenen Kristallnadeln werden abgesaugt und mit Äthanol und Äther nachgewaschen (15,0 g). Aus der eingeeengten Mutterlauge lassen sich weitere 3,6 g auf Zusatz von Äther isolieren. Umkristallisation aus Äther ergibt farblose Nadeln. Schmp. 155°, Ausbeute 18,6 g (87 % d. Th.), DC:Rf = 0.47 (Fließmittel I).

Hydrierung von XI

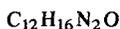
4,25 g (0,02 Mol) XI werden unter gelindem Erwärmen in 100 ml Äthanol gelöst und nach Abkühlen auf Raumtemp. mit 1,0 g 5proz. Rhodiumkohle hydriert. Nach 2 Std. ist das 1,1fache der ber. Wasserstoffmenge verbraucht. Man bricht die Hydrierung ab, und engt nach Abfiltration des Katalysators i. Vak. ein. Der Rückstand wird aus Äther bei -10° ausgefroren und wiederholt aus Äther umkristallisiert. Schmp. 54 – 55°, Ausbeute 58 % d. Th.; identisch mit IIIb.

Eine höhere Ausbeute ergibt die Isolierung von IIIb als Oxim. Es wird wie oben hydriert, das Filtrat auf etwa 40 ml eingeeengt, mit 4,0 g Hydroxylaminhydrochlorid und 10 ml Pyridin 2 Std. rückfließend erhitzt, i. Vak. eingeeengt und mit Wasser zur Kristallisation gebracht. Umkristallisation aus Äthanol. Ausbeute 84 % d. Th. Schmp. 119 – 120° (Äthanol); identisch mit Oxim von IIIb.

1-[(2-Amino-2-phenyl)-äthyl]-pyrrolidon(2) (Va)

Methode A: 5,0 g IIIa-Oxim werden nach ⁸⁾ in 200 ml feuchtem Äther während 10 Std. portionsweise mit 3,5 g amalgamiertem Aluminium¹³⁾ und 3 ml Wasser versetzt und 20 Std. gerührt. Die ätherische Lösung wird dekantiert, der Aluminiumschlamm in 5proz. Seignettesalzlösung aufgenommen und mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit verd. Salzsäure gegengeschüttelt und verworfen. Die salzsaure Phase wird nach Alkalisierung mit CH_2Cl_2 extrahiert und das Lösungsmittel i. Vak. verdampft. Der Rückstand kristallisierte spon-

tan und wurde aus CH_2Cl_2 umkristallisiert. Schmp. 110 – 111°; Ausbeute 78 % d. Th.; DC: Rf = 0,55 (Fließmittel III)



Ber.: C 70,56 H 7,90 N 13,72 Mol.-Gew. 204,3
Gef.: C 70,34 H 8,11 N 13,99 Mol.-Gew. 204 (ms)

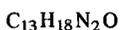
IR (KBr): 3338, 1670/cm

Perchlorat: Schmp. 225 – 226° (80proz. Äthanol)

Methode B: In einem 100 ml Kleinautoklaven mit Heizmantel und Magnetrührer werden 4,06 g (0,02 Mol) IIIa in 15 ml absol. Methanol mit 5 ml Ammoniak, 200 mg Ammoniumacetat sowie 1,0 g feuchtem Raney-Nickel 5 Std. bei 100°/80 at unter Rühren hydriert. Nach dem Abkühlen und Abfiltrieren des Katalysators wird i. Vak. eingeengt, der Rückstand in CH_2Cl_2 aufgenommen und mit verd. Salzsäure geschüttelt. In der organischen Phase läßt sich dc das entsprechende Hydroxylactam Ia nachweisen. Die salzsaure Phase wird alkalisiert, mit CH_2Cl_2 extrahiert, i. Vak. zur Trockne eingedampft und aus CH_2Cl_2 /Äther umkristallisiert. Ausbeute 74 % d. Th.

1-[(2-Amino-2-phenyl)-äthyl]-piperidon(2) (Vb)

Methode A: Farblose Nadeln, Schmp. 73 – 74° (Ligroin); Ausbeute 68 % d. Th.

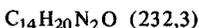


Ber.: C 71,52 H 8,31 N 12,83 Mol.-Gew. 218,3
Gef.: C 71,54 H 8,18 N 12,81 Mol.-Gew. 218 (ms)

DC: Rf = 0,61 (Fließmittel III) IR (KBr): 3350, 1615/cm; *Perchlorat*: Schmp. 186 – 187° (80proz. Äthanol), farblose Sternchen; *Hydrochlorid*: Schmp. 195 – 198° (Äthanol), farblose Schuppen.

1-[(2-Amino-2-phenyl)-äthyl]-ε-caprolactam (Vc)

Methode A: Ausbeute 61,7 % d. Th.; DC: Rf = 0,65 (Fließmittel III), Sdp._{0,7}: 160 – 172° (unverändert), Schmp. 61,5 – 62,5° (Ligroin), farblose Schuppen. IR (KBr): 3330, 1627/cm.

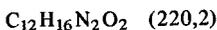


Ber.: C 72,38 H 8,68 N 12,06
Gef.: C 72,33 H 8,74 N 12,29

Perchlorat: Schmp.: 144,5 – 145,5° (80proz. Äthanol)

4-[(2-Amino-2-phenyl)-äthyl]-morpholon(3) (Vd)

Methode A: Ausbeute 54 % d. Th.; DC: Rf = 0,44 (Fließmittel III), Schmp. 87 – 89° (im zugeschmolzenen Röhrchen), (Ligroin), farblose hygroskopische Würfel. IR (KBr): 1643, 1100, 3345/cm



Ber.: C 65,43 H 7,32 N 12,72
Gef.: C 65,70 H 7,31 N 12,50

Perchlorat: Schmp. 210 – 211° (80proz. Äthanol)

1-[(3-Amino-3-phenyl)-propyl]-pyrrolidon(2) (VIa)

Methode A: Ausbeute 68 % d. Th.; DC: Rf = 0,63 (Fließmittel III), Sdp._{0,6}: 170 – 183° (ohne Eliminierung von Wasser), farbloses, zähflüssiges Öl. IR (CCl_4): 1688, 3300, 3370/cm.

Perchlorat: Schmp. 214,5 – 215° (Äthanol)



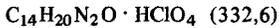
Ber.: C 49,00 H 5,97 N 8,79
Gef.: C 48,98 H 5,97 N 8,59

Methode B: Ausbeute 71,5 % d. Th. VIa – *Perchlorat*

1-[3-Amino-3-phenyl-propyl]-piperidon(2) (VIb)

Methode A: Ausbeute 71 % d. Th.; DC: Rf = 0.66 (Fließmittel III), farbloses, zähflüssiges Öl, Sdp._{0,6}: 165 – 173° (unverändert) IR (CCl₄): 1642, 3290, 3370/cm

Perchlorat: Schmp. 229 – 231° (80proz. Äthanol)



Ber.: C 50,55 H 6,31 N 8,42

Gef.: C 50,75 H 6,49 N 8,42

Methode B: Ausbeute 69 % d. Th. VIb – Perchlorat

1-[3-Amino-3-phenyl-propyl]-ε-caprolactam (VIc)

Methode A: Kugelrohrdestillation, Sdp._{0,6}: 160 – 175°, farbloses, viskoses Öl; Ausbeute 67 % d. Th. DC: Rf = 0.72 (Fließmittel III) IR (CCl₄): 1648 (CO-Lactam), 3300, 3370/cm (NH₂)

Perchlorat: Schmp. 224° (90proz. Äthanol), IR (KBr): 1622/cm (CO)



Ber.: C 51,92 H 6,65 N 8,08

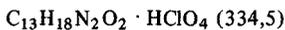
Gef.: C 52,16 H 6,75 N 7,87

Methode B: Ausbeute 65 % d. T. VIc – Perchlorat

4-[3-Amino-3-phenyl-propyl]-morpholon (3) (VIId)

Methode A: Der Rückstand der Basenphase wurde ohne Destillation in 90proz. Äthanol mit 70proz. Perchlorsäure versetzt und mehrmals umkristallisiert. Ausbeute 62 % d. Th. VIId -

Perchlorat: Schmp. 182 – 184° (90proz. Äthanol); IR (KBr): 1622/cm



Ber.: C 46,60 H 5,71 N 8,37

Gef.: C 46,32 H 5,78 N 8,10

Methode B: Die Basenphase ergab ein schwach bräunliches Öl mit Rf 0.52 und 0.23 (Fließmittel III). Man destilliert mit einer Spur p-Toluolsulfonsäure im Wasserstrahlvak., um vollständige Wasserabspaltung zu erreichen. Sdp.₁₆ 210 – 215°. Perchlorat: Schmp. 127 – 128° (Äthanol); Ausbeute 71 % d. Th. XIId - Perchlorat.

Cyclisierungsreaktionen

Weg A: In einer Mikrodestille werden 2.0 g Aminolactam und 50 mg p-Toluolsulfonsäure im Wasserstrahlvak. mit einer Badtemperatur von etwa 250° destilliert. Das Destillat wird dc untersucht und evtl. erneut wie oben destilliert.

Weg B: Etwa 2 – 4 g Aminoalkyllactam werden mit 50 mg p-Toluolsulfonsäure in 30 ml Xylol lebhaft siedend am Wasserabscheider erhitzt und die Cyclisierung dc verfolgt. Nach etwa 20 Std. wird mit verd. Salzsäure geschüttelt, die organische Phase verworfen, die wäßrige nach Alkalisieren mit Dichlormethan extrahiert. Nach Trocknung über Natriumsulfat und Verdampfen des Lösungsmittels i. Vak. wird im Kugelrohr und im Feinvak. destilliert.

3-Phenyl-1.4-diaza-bicyclo-[3.3.0]-4-octen (XIIa)

Nach Weg A aus Va, Ausbeute 51 % d. Th.; farbloses Öl, Sdp.₁₆ 212 – 215°. Perchlorat: Schmp. 118,5 – 119,5° (absol. Äthanol), farblose Nadeln. IR (KBr): 1633, 1587/cm; DC: Rf = 0.28 (Fließmittel III)



Ber.: C 49,20 H 5,26 N 9,76

Gef.: C 49,41 H 5,29 N 9,76

3-Phenyl-1.4-diaza-bicyclo-[4.3.0]-4-nonen (XIIb)

2,2g Vb werden nach Weg B 8 Std. am Wasserabscheider erhitzt. Sdp._{0,8} 165 – 175°; Ausbeute 1.58 g (79 % d. Th.) farbloses Öl. Rf = 0.21 (Fließmittel III). *Perchlorat*: Schmp. 139 – 140° (99proz. Äthanol). IR (KBr): 1644, 1570/cm

3-Phenyl-1.4-diaza-bicyclo-[5.3.0]-4-decen (XIIc)

1,45 g Vc werden nach Weg B in 20 ml Xylo! 2 Std. am Wasserabscheider erhitzt. Sdp._{1,2} 185 – 198°; Ausbeute 1.1 g (82 % d. Th.) farbloses Öl; Rf = 0.35 (Fließmittel III). IR (CCl₄): 1613/cm

Perchlorat: Schmp. 124 – 125° (99proz. Äthanol). IR (KBr): 1630, 1578/cm

$C_{14}H_{18}N_2 \cdot HClO_4$ (314,8)	Ber.: C 53,42	H 6,08	N 8,90
	Gef.: C 53,32	H 6,07	N 8,48

3-Phenyl-1.4-diaza-7-oxa-bicyclo-[4.3.0]-4-nonen (XIIId)

1.8 g Vd werden nach Weg A, jedoch im Feinvak., zweimal im Kugelrohr destilliert. Sdp._{0,8} 160 – 165°. Das farblose, klare Öl kristallisiert über Nacht. Umkristallisation aus absol. Äther ergibt hygroskopische Schuppen vom unscharfen Schmp. 50 – 52°; Ausbeute 1,42 g (86 % d. Th.); Rf = 0,58 (!) Fließmittel III. Der Rf-Wert liegt im Gegensatz zu den übrigen beschriebenen Amidinen höher als der des zugehörigen Aminolactams. IR (CCl₄): 1630, 1100/cm.

Perchlorat: Schmp. 109 – 110° (99proz. Äthanol); farblose Plättchen.

$C_{12}H_{14}N_2O \cdot HClO_4$ (302,7)	Ber.: C 47,70	H 5,00	N 9,25
	Gef.: C 47,57	H 5,01	N 9,18

4-Phenyl-1.5-diaza-bicyclo-[4.3.0]-5-nonen (XIIIa)

Nach Weg B werden 3.25 g VIb 24 Std. am Wasserabscheider erhitzt. Sdp._{0,8} 160 – 168° (Kugelrohrdestillation); farbloses Öl; Ausbeute 55 % d. Th.; DC: Rf = 0.12 (Fließmittel III); IR (CCl₄): 1652/cm

Perchlorat: Schmp. 127 – 128° (Äthanol), farblose Schuppen. IR (KBr): 1677, 1586/cm

$C_{13}H_{16}N_2 \cdot HClO_4$ (300,5)	Ber.: C 52,00	H 5,69	N 9,33
	Gef.: C 52,71	H 5,69	N 9,21

4-Phenyl-1.5-diaza-bicyclo-[4.4.0]-5-decen (XIIIb)

Nach Weg B, 22 Std.; Sdp._{0,8} 165 – 175° (Kugelrohrdestillation); Ausbeute 64 % d. Th.; DC; Rf = 0.2 (Fließmittel III); IR (CCl₄): 1618/cm

Perchlorat: Schmp. 155 – 156° (99proz. Äthanol), farblose Schuppen; Mischschmp. und dekungsgleiches IR-Spektrum ergaben die Identität mit dem Literaturprodukt¹⁾.

4-Phenyl-1.5-diaza-bicyclo-[4.5.0]-5-undecen (XIIIc)

2.1 g VIc werden nach Weg A mehrmals destilliert. Sdp._{0,7} 145 – 155°; farbloses, viskoses Öl; Ausbeute 1.3 g (66 % d. Th.); Rf = 0.27 (Fließmittel III); IR (CCl₄): 1608/cm

Perchlorat: Schmp. 114 – 115° (99proz. Äthanol); farblose Kristallschuppen.

$C_{15}H_{20}N_2 \cdot HClO_4$ (328,8)	Ber.: C 54,70	H 6,42	N 8,52
	Gef.: C 54,60	H 6,55	N 8,53

4-Phenyl-1.5-diaza-8-oxa-bicyclo-[4.4.0]-5-decen (XIII d)

4.25 g VI d werden nach Weg A einmal destilliert. Sdp.₁₆ 210 – 215°; schwach grünlich, klares Öl; Ausbeute 3.45 g (88 % d. Th.); Rf = 0.2 (Fließmittel III); IR (CCl₄): 1018/cm.

Perchlorat: Schmp. 127 – 128° (Äthanol), farblose Plättchen. **Hydrochlorid:** Schmp. 238 – 240° (Äthanol)

C ₁₃ H ₁₆ N ₂ O · HCl (252,7)	Ber.: C 61,90	H 6,78	N 11,09
	Gef.: C 61,67	H 6,89	N 10,90

4-[(2-Dimethylamino-2-phenyl)-äthyl]-morpholon (3) (IX d)

200 mg V d werden nach ¹⁴ methyliert. Ausbeute 162 mg (72 % d. Th.); Sdp._{0,8} 180 – 185°, Schmp. 79 – 81° (Aceton). IR (CCl₄): 1660, 1105/cm; **Perchlorat:** Schmp. 157 – 158° (Äthanol)

C ₁₄ H ₂₀ N ₂ O ₂ (248,3)	Ber.: C 67,71	H 8,12	N 11,28
	Gef.: C 67,52	H 8,21	N 11,03

1-[(3-Dimethylamino-3-phenyl)-propyl]-pyrrolidon (2) (X a)

4.4 g VI a werden analog methyliert. Ausbeute 3.4 g (68,5 % d. Th.); Sdp.₁ 185 – 195°; farbloses, zähflüssiges Öl; IR (CCl₄): 1692/cm; **Perchlorat:** Schmp. 157 – 158° (Äthanol), farblose Plättchen

C ₁₅ H ₂₂ N ₂ O · HClO ₄ (346,5)	Ber.: C 52,38	H 6,69	N 8,07
	Gef.: C 52,54	H 6,82	N 7,87

1-[(3-Dimethylamino-3-phenyl)-propyl]-piperidon (2) (X b)

700 mg VI b werden analog methyliert. Sdp._{0,6} 180 – 195°; Ausbeute 510 mg (65 % d. Th.), farbloses, zähes Öl; **Hydrochlorid:** Schmp. 224 – 225,5° (Äthanol). Substanz ist nach Mischschmp. und IR-Spektrum identisch mit dem Literaturprodukt¹⁾.

1-[(3-Dimethylamino-3-phenyl)-propyl]-ε-caprolactam (X c)

2.0 g VI c werden analog methyliert. Sdp._{0,6} 180 – 192°; Ausbeute 1.4 g (63 % d. Th.), farbloses, zähflüssiges Öl; IR (CCl₄): 1642/cm.

Perchlorat: Schmp. 225 – 226° (80proz. Äthanol), farblose Plättchen

C ₁₇ H ₂₆ N ₂ O · HClO ₄ (374,8)	Ber.: C 54,44	H 7,27	N 7,48
	Gef.: C 54,88	H 7,01	N 7,48

4-[(3-Dimethylamino-3-phenyl)-propyl]-morpholon (3) (X d)

2.0 g VI werden analog methyliert. Sdp._{0,6} 140 – 155°; Ausbeute 1.5 g (67 % d. Th.), farbloses, zähes Öl; IR (CCl₄): 1663, 1104/cm

Perchlorat: Schmp. 162 – 163° (Äthanol), farblose Nadeln

C ₁₅ H ₂₂ N ₂ O ₂ · HClO ₄ (362,8)	Ber.: C 49,65	H 6,37	N 7,72
	Gef.: C 49,76	H 6,65	N 7,49

1-[(2-Methylamino-2-phenyl)-äthyl]-pyrrolidon (2) (VII a)

4.02 g (0.02 Mol) III a werden mit 3.0 g Monomethylamin, 3 Tropfen Essigsäure und etwa 1.0 g Raney-Nickel in 10 ml absol. Methanol 5 Std. bei 100°/80 at unter magnetischem Rühren hy-

14 H. T. Clarke, H. B. Gilesie u. S. Z. Weiss Haus, J. Amer. chem. Soc. 55, 4571 (1933).

driert. Nach dem Abkühlen filtriert man vom Katalysator ab und dampft i. Vak. ein. Den Rückstand nimmt man in CH_2Cl_2 auf und extrahiert mit verd. Salzsäure.

Die Neutralphase ergibt 240 mg Ia. Die Basenphase wird im Kugelrohr destilliert (Sdp._{0,6}: 170 – 178°) und mit Petroläther (50 – 70°) zur Kristallisation gebracht. Farblose, hygroskopische Kristalle, Schmp. 41 – 43° (zugeschmolzenes Röhrchen; Ausbeute 82 % d. Th.)

Perchlorat: Schmp. 230 – 231° (Äthanol); IR (KBr): 1673/cm

$\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O} \cdot \text{HClO}_4$ (319,4)	Ber.: C 49,00	H 6,21	N 8,78
	Gef.: C 49,18	H 5,94	N 8,70

1-[(2-Methylamino-2-phenyl)-äthyl]-piperidon (2) (VIIb)

5.35 g (0,025 Mol) XI werden analog, reduktiv aminiert. Man erhält 3.2 g Neutralphase, aus der 1.2 g Ib isoliert werden: = 22 % d. Th. Die Basenphase wird im Kugelrohr destilliert. Sdp.₁ 160 – 168°; Ausbeute 354 mg (6 % d. Th.); IR (CHCl_3): 1622/cm. *Perchlorat*: Schmp. 219 – 221° (99proz. Äthanol)

$\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O} \cdot \text{HClO}_4$ (332,8)	Ber.: C 50,53	H 6,36	N 8,42
	Gef.: C 50,29	H 6,42	N 8,13

Aus Mischschmp. und deckungsgleichem IR-Spektrum ergibt sich die Identität mit dem Literaturprodukt¹⁾.

Reduktive Aminierung von IIIb

4.34 g (0.02 Mol) IIIb werden analog umgesetzt. Aus der Neutralphase werden 2.35 g (53,5 % d. Th.) Lactamalkohol Ib gewonnen, während die Basenphase nach Kugelrohrdestillation 370 mg (8 % d. Th.) VIIb ergibt.

1-[3-Methylamino-3-phenyl]-propyl]-pyrrolidon (2) (VIIIa)

4.32 g (0.02 Mol) IVa werden analog reduktiv aminiert. Der Rückstand der Basenphase wird im Kugelrohr destilliert. Sdp.₁ 165 – 175°; Ausbeute 3.4 g (75 % d. Th.), nach dem DC gering verunreinigt. Die Base wird aus dem mehrfach umkristallisierten Perchlorat dc einheitlich erhalten. IR (CHCl_3): 1667/cm (CO-Lactam). *Perchlorat*: Schmp. 159,5 – 170° (Äthanol)

$\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O} \cdot \text{HClO}_4$	Ber.: C 50,53	H 6,36	N 8,42
	Gef.: C 50,40	H 6,27	N 8,48

1-[3-Methylamino-3-phenyl]-propyl]-piperidon (2) (VIIIb)

4.62 g (0.02 Mol) IVb werden analog hydriert und aufgearbeitet. Ausbeute 3.5 g (71 % d. Th.); farbloses Öl, das nach dem DC gering verunreinigt ist. Sdp.₁ 160 – 170°. Die Verunreinigung läßt sich durch fraktionierte Kugelrohrdestillation nicht abtrennen.

Die Reinigung gelingt über ein mehrfach umkristallisiertes Pikrat. IR (CHCl_3): 1622/cm (CO-Lactam). *Pikrat*: Schmp. 155 – 156° (Äthanol); Mischschmp. und deckungsgleiches IR-Spektrum ergeben die Identität mit der Literatursubstanz¹⁾.

1-[3-Methylamino-3-phenyl]-propyl]-ε-caprolactam (VIIIc)

4,91 g (0.02 Mol) IVc werden analog reduktiv aminiert. Ausbeute 4.4 g (82 % d. Th.), dc einheitliches Öl, das nach Tagen durchkristallisierte; Schmp. 46 – 48° (Petroläther 50 – 70°). IR (CHCl_3): 1625/cm. *Perchlorat*: Schmp. 216 – 217° (Äthanol)

$\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O} \cdot \text{HClO}_4$ (360,8)	Ber.: C 53,25	H 7,06	N 7,75
	Gef.: C 53,44	H 6,95	N 7,85

[*(1-Phenyl-3-morpholino)-propyl*]-methylamin (XIV)

4.66 g IVd werden analog hydriert und aufgearbeitet. Sdp.₁ 142 – 150°; Ausbeute 3.7 g (79 % d. Th.); farbloses, wenig viskoses Öl. IR (CHCl₃): 1112/cm

C ₁₄ H ₂₂ N ₂ O (234,3)	Ber.: C 71,75	H 9,46	N 11,96
	Gef.: C 70,95	H 9,01	N 11,26

Dipikrat: Schmp. 206 – 208°, Sintern ab 180° (70proz. Äthanol)

C ₁₄ H ₂₂ N ₂ O · 2C ₆ H ₂ N ₃ O ₇ (692,5)	Ber.: C 45,09	H 4,08	N 16,18
	Gef.: C 45,28	H 4,27	N 16,06

4-[*(3-Methylamino-3-phenyl)-propyl*]-morpholon (3) (VIIIc)

1,0 g XIV wird mit 6 Oxid.-Äquiv. Quecksilber(II)-acetat/ÄDTA entsprechend¹⁾ dehydriert. Sdp.₁ 155 – 165°; Ausbeute 615 mg (58 % d. Th.); farbloses, viskoses Öl. IR (CHCl₃): 1642, 1100/cm. *Pikrat*: Schmp. 170 – 177°, Sintern ab 158° (99proz. Äthanol), gelbes, voluminöses Kristallisat kleiner Nadelchen

C ₁₄ H ₂₁ N ₂ O ₂ · C ₆ H ₂ N ₃ O ₇ (477,4)	Ber.: C 50,38	H 4,87	N 14,88
	Gef.: C 49,97	H 4,83	N 14,58.

Anschrift: Prof. Dr. H. Möhrle, 1 Berlin 33, Königin-Luise-Str. 2 + 4

[Ph 186]

Byung-Zun Ahn und F. Gstirner

Über Catechin-Dimere der Eichenrinde III. Mitt.

Aus dem Pharmazeutischen Institut der Universität Bonn
(Eingegangen am 6. Juni 1972)

Aus der Eichenrinde (*Quercus robur*) wurde eine Substanz isoliert und als (+)-Catechin-(+)-Catechin-6',8-Dimer identifiziert. Eine kristallin isolierte Substanz erwies sich als ein Gemisch zweier Substanzen gleichen Rf-Wertes, aber unterschiedlichen Mol.-Gew., die als veräthertes Catechin-Catechin-4,8-Dimer und als veräthertes Gallocatechin-Catechin-4,8-Dimer identifiziert werden konnten.

Catechin-dimers in Oak Bark (*Quercus robur*). Part III

A substance isolated from oak bark was identified as (+)-catechin-(+)-catechin-6',8-dimer. An isolated crystalline substance was found to be a mixture of two substances of the same Rf-values, but of different molecular weight, which were identified as etherised catechin-catechin-4,8-dimer and as etherised gallocatechin-catechin-4,8-dimer.