

Konformative Einflüsse bei der Dehydrierung von Phenol-Mannichbasen*

Von

H. Möhrle und Chr. Miller

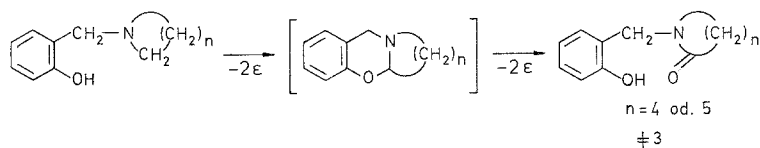
Aus dem Institut für Pharmazie der Freien Universität Berlin

(Eingegangen am 24. Juli 1974)

Conformative Influences with the Dehydrogenation of Phenolic Mannich Bases

The preparation of some Mannich bases from phenols, benzaldehyde and secondary amines is described and their behaviour to the mercuric-*EDTA* dehydrogenation is examined. The pyrrolidine derivative yields a lactam, the formation of which is explained by special conformational circumstances.

In Fortführung der Arbeiten über die Nachbargruppenbeteiligung von Hydroxygruppen bei der Dehydrierung tertiärer Amine¹ wurden nach eingehender Untersuchung von alkoholischen Funktionen² auch Phenole³ eingesetzt.



Dabei konnte bei der Dehydrierung von einfachen aminomethylierten Phenolen mit Quecksilber(II)-äthylendiamintetraacetat festgestellt werden, daß die Ausbeute an Lactam ganz allgemein deutlich niedriger ist als bei Einsatz von Alkoholen. Gleichzeitig wurde aus der Abhängigkeit der Umsetzungsrate von der Ringgröße des cyclischenamins geschlossen, daß offensichtlich der in der Zwischenstufe gebildete Dihydrooxazin-Ring auf Grund des ankondensierten Aromaten beim Pyrrolidinderivat ($n = 3$) bevorzugt zur *cis*-Verknüpfung führt und deshalb praktisch keine weitere Dehydrierung erlaubt. Da prinzipiell

* Herrn Prof. Dr. H. Bretschneider zur Vollendung des 70. Lebensjahres gewidmet.

Tabelle 1

Phenolamin	Nr.	Ausb., %	Schmp., °C
	I	57,5	73
	II	38	112
	III	0,6	70
	IV	21	78
	V	13,5	119
	VI	25,9	90
	VII	72,5	198 Lit. ⁵ : 196
	VIII	63,5	113 Lit. ⁶ : 117
	IX	35,5	135—136

für den Dihydrooxazin-Ring eine Halbsesselform möglich ist, sollte eigentlich auch die *trans*-Verknüpfung der Ringe und damit eine zweite Dehydrierung zu erreichen sein.

Wir haben deshalb als Modellverbindungen entsprechende Mannichbasen mit Benzaldehyd dargestellt, die z. T. bereits früher erwähnt⁴, deren Darstellung aber bisher nicht beschrieben wurde. Dabei konnte bestätigt werden, daß lediglich Benzaldehyd, nicht aber Chloral, Propionaldehyd, Isobutyraldehyd und Tetrahydrobenzaldehyd diese Reaktion eingehen.

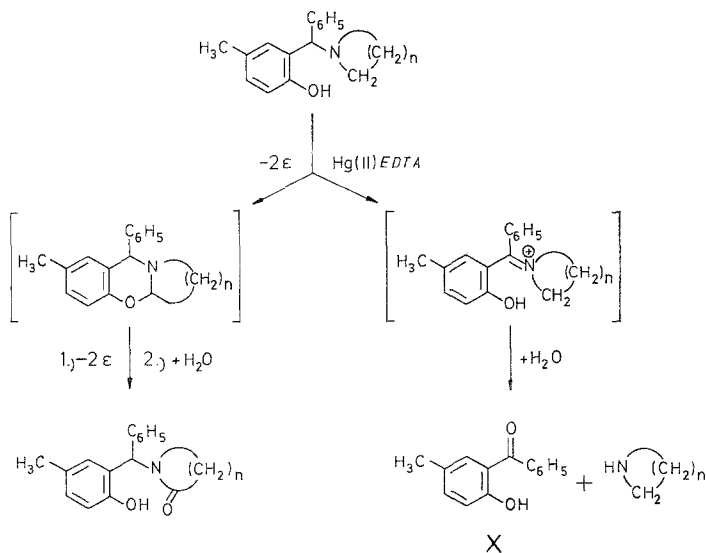
Die Herstellung der Aminoalkylierungsprodukte erfolgte bei Raumtemperatur mit freiem sekundären Amin in Äthanol mit unterschiedlichem Wassergehalt. Nach der Aufarbeitung konnten die Phenolamine sofort oder nach Reinigung über Salze kristallin erhalten werden.

Da auch Mannichbasen heterocyclischer Phenole in die Untersuchungen einbezogen werden sollten, wurden als Verbindungen dieses Typs zwei Derivate von 8-Hydroxychinolin dargestellt.

Quecksilber (II)-äthylendiamintetraacetat-Dehydrierungen

Die Dehydrierungen wurden mit 4 Oxydationsäquivalenten des Reagens aus Quecksilberoxid und Dinatriumäthylendiamintetraacetat (EDTA) unter Standardbedingungen in 50proz. Äthanol durchgeführt⁷. Auch bei Verwendung dieser Variante war die Löslichkeit der Substanzen V, VI und VII für eine Umsetzung zu gering.

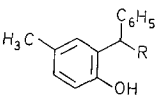
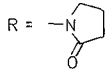
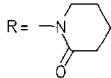
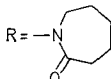
Für die übrigen Verbindungen war unter statistischen Gesichtspunkten prinzipiell folgender Reaktionsverlauf zu erwarten:



Es erfolgt entweder Dehydrierung zwischen Ringstickstoff und Benzylwasserstoffatom oder zwischen dem Ringstickstoff und dem

benachbartem C-Atom des basischen Cyclus. Der erste Fall müßte dann begünstigt sein, wenn ausschließlich elektronische Faktoren für den Reaktionsverlauf maßgebend sind⁸, da tertiäre C-Atome vor sekundären dehydriert werden. Die Umsetzung sollte schließlich Benzophenonderivate vom Typ X liefern. Dies müßte, in Analogie zu entsprechenden Dialkylaminomethyl-Derivaten⁹, sogar ausschließlich auftreten, wenn kein cyclischer Aminanteil vorhanden ist, z. B. bei der Dehydrierung von IV. Überraschenderweise konnte jedoch bei keinem Versuch ein

Tabelle 2

	Nr.	Ausb., %	Schmp., °C
	XI	41,8	254
	XII	49,5	206—207
	XIII	26,8	176

Benzophenon-Abkömmling isoliert werden. Nicht einmal dünnschichtchromatographisch war X im Vergleich mit authentischer Substanz nachzuweisen.

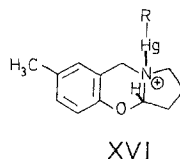
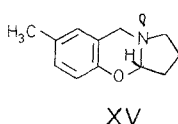
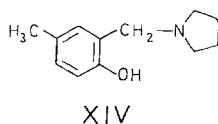
Offensichtlich sind für den Einfluß auf den Ablauf der Reaktion sterische Faktoren¹⁰ dominant.

Nach den bisherigen Erfahrungen³ war auch die Entstehung der Lactame XII und XIII zu erwarten, wenngleich eine Tendenz zu höherer Ausbeute im Vergleich zu den entsprechenden einfachen Benzylderivaten festzustellen war. Dies ist aber sicherlich auf die größere Cyclisierungstendenz wegen der höheren Substitution zurückzuführen¹⁰.

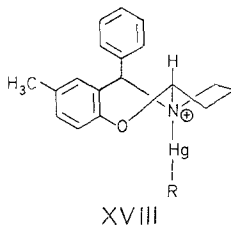
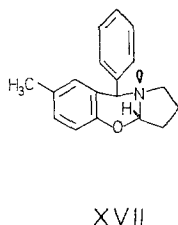
Überraschend war dagegen die Bildung des Pyrrolidons XI in etwa 42proz. Ausbeute, während bei der Dehydrierung des einfachen Pyrrolidinomethylderivats XIV³ das entsprechende Pyrrolidon noch nicht einmal isoliert, sondern nur dünnschichtchromatographisch nachgewiesen werden konnte. Hier müssen offensichtlich starke konformative

Einflüsse den Reaktionsverlauf steuern. Dabei ist zu bemerken, daß die Dehydrierung unter stereoelektronischen Bedingungen¹¹ abläuft, wobei aber nicht die Konformation des Amins, sondern die der N-mercurierten Verbindung entscheidend ist¹².

Da der erste Schritt der Dehydrierung am Ring erfolgt, und die Seitenkette zunächst nicht fixiert ist, bestehen in der ersten Stufe der Umsetzung praktisch keine Unterschiede zwischen der Dehydrierung von XIV und I. Bei Eintritt der Nachbargruppenwirkung liegt indessen das entstandene Dihydrooxazin-Derivat XV wahrscheinlich fast ausschließlich in der *cis*-verknüpften Form vor, woran sich bei der N-Mercurierung (XVI) nichts ändern dürfte, da keinerlei sterische Hinderung für den Angriff des räumlich anspruchsvollen Quecksilber(II)—*EDTA*-Komplexes besteht.



Anders dagegen bei α -Phenylsubstitution in I, das entsprechend als Zwischenprodukt XVII liefert.

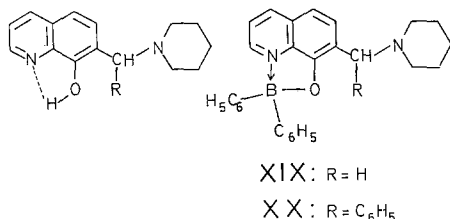


Hier dürfte bei der Cyclisierung nach Modellbetrachtungen ebenfalls das *cis*-verknüpfte Derivat XVII konformativ am günstigsten sein. Der Oxazin-Ring zeigt dabei eine etwas tordierte Wannenform; durch den Oxa-Sauerstoff entfällt aber die übliche bowsprit—flagpole-Wechselwirkung¹³. Der α -Phenylring dürfte eine angenähert äquatoriale Lage einnehmen. Allerdings ist dieser Phenylrest zur Vermeidung von sterischen Wechselwirkungen mit dem „Phenolphenyl“ nicht coplanar zu diesem, sondern stark verdreht. Dies dürfte aber die Annäherung des Quecksilber(II)—*EDTA*-Komplexes von dieser Seite unmöglich machen, so daß unter Inversion des Stickstoffs das *trans*-verknüpfte Mercurierungsprodukt XVIII entsteht. Hier liegt der Oxazin-Ring praktisch in einer Halbsesselform vor und der α -Phenylring weist relativ zum quecksilberorganischen Rest auf die andere Seite. Dieses Produkt

reagiert unter weiterer stereoelektronischer Dehydrierung schließlich zum Lactam XI.

Bei den beiden heterocyclischen Phenol-Mannichbasen VIII und IX konnte keine Dehydrierung erreicht werden. Die Ansätze waren nach Ablauf der Reaktionszeit tief rot bis braun gefärbt und es hatte sich nur wenig Quecksilber abgeschieden.

Nach diesem Ergebnis und den Untersuchungen von *Philips* und *Fernando*¹⁴ muß angenommen werden, daß das Quecksilber mit der 8-Hydroxychinolin-Mannichbase einen Komplex bildet, der keiner Dehydrierung zugänglich ist. Auf Grund der Kernresonanzspektren der Basen ist anzunehmen, daß bei der Chelatisierung der Chinolinstickstoff, nicht der Stickstoff des tertiären Amins als Donator fungiert. Gleiche Strukturen zeigen auch die Borkomplexe XIX und XX.



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

Experimenteller Teil

Die ¹H-NMR-Spektren wurden an den Varian-NMR-Spektrometern A-60 und T-60 gemessen. Schmelzpunkte wurden mit dem *Linström*-Block ermittelt.

1-[(2-Hydroxy-5-methyl-phenyl)-benzyl]-pyrrolidin (I)

10,8 g (0,1 Mol) p-Kresol, 10,6 g (0,1 Mol) Benzaldehyd und 7,2 g (0,1 Mol) Pyrrolidin werden in 50 ml 75proz. Äthanol gelöst und eine Woche stehengelassen. Es scheidet sich ein Öl ab, das abgetrennt, in 99proz. Äthanol aufgenommen und mit HClO₄ angesäuert wird. Nach Zugabe von etwas Äther fällt das *Perchlorat* aus. Umkristallisation aus Äthanol/Äther; Schmp. 205° (Zers.); Ausb. 21,0 g (57% d. Th.).

Zur Freisetzung der Base wird das Salz in Wasser suspendiert, mit konz. NH₃ alkalisiert und mit Äther extrahiert. Nach Trocknung und Abziehen des Äthers wird der Rückstand aus 75proz. Äthanol umkristallisiert.

Gibt man direkt zum Ansatz einen Impfkristall, so erhält man die *Base* kristallin. Nach Absaugen Umkristallisation aus 75proz. Äthanol. Schmp. 73°; Ausb. 15,4 g (57,5% d. Th.).

C₁₈H₂₁NO (267,4). Ber. C 80,86, H 7,92, N 5,24.
Gef. C 80,76, H 7,85, N 5,19.

MS: Molekulation 267.

IR (KBr): 3420 cm^{-1} (OH) breit.

NMR (CDCl_3): δ 1,8 ppm m (4 H, $-\text{CH}_2-$); 2,18 s (3 H, $-\text{CH}_3$);
 2,55 m (4 H, $-\text{CH}_2-\text{N}-\text{CH}_2-$); 4,31 s (1 H, $\text{>CH}-\text{N}$); 6,61–7,6 m
 (8 H, aromat.); 9,6–11,6 s (1 H, OH, sehr breit, austauschbar).

1-[(2-Hydroxy-5-methyl-phenyl)-benzyl]-piperidin (II)

Es wurden 0,1 Mol p-Kresol, 0,1 Mol Benzaldehyd und 8,5 g (0,1 Mol) Piperidin in 50 ml 99proz. Äthanol gelöst und mehrere Tage stehengelassen. Nach Abdestillieren des Äthanol wird mit konz. HCl angesäuert und mit Äther extrahiert. In der Ätherphase bildet sich allmählich das weiße kristalline *Salz*, das abgesaugt und aus 99proz. Äthanol umkristallisiert wird. Schmp. $218-220^\circ$; Ausb. 12 g (38% d. Th.).

$\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NO} \cdot \text{HCl}$ (317,7). Ber. C 71,82, H 7,55, N 4,41.

Gef. C 71,93, H 7,77, N 4,39.

Die *Base* wird, wie bei I beschrieben, freigesetzt; Schmp. (aus Ligroin) 112° .

$\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NO}$ (281,4). Ber. C 81,10, H 8,24, N 4,98.

Gef. C 81,03, H 8,01, N 4,82.

MS: Molekulation 281.

IR (KBr): 3400 cm^{-1} (OH) breit.

NMR (CDCl_3): δ 1,53 ppm m (6 H, $-\text{CH}_2-$); 2,15 s (3 H, $-\text{CH}_3$);
 2,43 m (4 H, $-\text{CH}_2-\text{N}-\text{CH}_2-$); 4,38 s (1 H, $\text{>CH}-\text{N}$); 6,62–7,5 m
 (8 H, aromat.); 12 s (1 H, OH, breit, austauschbar).

1-[(2-Hydroxy-5-methyl-phenyl)-benzyl]-perhydroazepin (III)

Die Darstellung erfolgte nach II mit 0,1 Mol p-Kresol, 0,1 Mol Benzaldehyd und 9,9 g (0,1 Mol) Perhydroazepin. Schmp. des *Hydrochlorids* 181° (unter Zers.).

Freisetzung der *Base* wie oben; Schmp. (aus Petroläther) 70° ; Ausb. 1,8 g (0,6% d. Th.).

$\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{NO}$ (295,4). Ber. C 81,31, H 8,53, N 4,74.

Gef. C 81,00, H 8,33, N 4,56.

MS: Molekulation 295.

IR (KBr): 3420 cm^{-1} (OH) breit.

NMR (CDCl_3): δ 1,6 ppm m (8 H, $-\text{CH}_2-$); 2,15 s (3 H, $-\text{CH}_3$);
 2,76 m (4 H, $-\text{CH}_2-\text{N}-\text{CH}_2-$); 4,65 s (1 H, $\text{>CH}-\text{N}$); 6,6–7,52 m
 (8 H, aromat.); 11–12,2 s (1 H, OH, sehr breit, austauschbar).

1-[(2-Hydroxy-5-methyl-phenyl)-benzyl]-dimethylamin (IV)

0,1 Mol p-Kresol, 0,1 Mol Benzaldehyd und 11,25 g (0,1 Mol) 40proz. wäßr. Dimethylaminlösung werden zusammen in 50 ml 75proz. Äthanol gelöst und unter Lichtausschluß stengelassen. Nach drei Wochen werden die gebildeten Kristalle abgesaugt. Umkristallisation aus 75proz. Äthanol. Schmp. 78° ; Ausb. 5,1 g (21% d. Th.).

$\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NO}$ (241,3). Ber. C 79,63, H 7,96, N 5,86.

Gef. C 79,55, H 7,85, N 5,92.

MS: Molekülion 241.

IR (KBr): 3420 cm^{-1} (OH).

NMR (CDCl_3): δ 2,15 ppm s (3 H, $-\text{CH}_3$); 2,28 s (6 H, $-\text{N}[\text{CH}_3]_2$); 4,3 s (1 H, $\text{>CH}-\text{N}$); 6,67–7,58 m (8 H, arom.); 11 s (1 H, OH, breit, austauschbar).

1-[(2-Hydroxy-3-methyl-5-tert.-butyl-phenyl)-benzyl]-piperidin (V)

Die Darstellung erfolgt analog IV mit 16,4 g (0,1 Mol) 2-Methyl-4-tert.-butyl-phenol, 10,6 g (0,1 Mol) Benzaldehyd und 8,5 g (0,1 Mol) Piperidin. Umkristallisation aus 99proz. Äthanol. Schmp. 90°; Ausb. 8,7 g (25,9% d. Th.).

$\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{NO}$ (337,5). Ber. C 81,85, H 9,26, N 4,15.

Gef. C 81,65, H 9,05, N 4,10.

MS: Molekülion 337.

IR (KBr): 3420 (OH) cm^{-1} (OH) breit.

NMR (CDCl_3): δ 1,36–1,78 m (6 H) und s (9 H) ($-\text{CH}_2-$ und $-\text{CH}_3$); 2,20 s (3 H, $-\text{CH}_3$); 2,45 m (4 H, $-\text{CH}_2-\overset{|}{\text{N}}-\text{CH}_2-$); 4,40 s (1 H, $\text{>CH}-\text{N}$); 6,55–7,5 m (7 H, arom.); 13,9 s (1 H, OH, austauschbar).

1-[(2-Hydroxy-3-tert.-butyl-5-methyl-phenyl)-benzyl]-piperidin (VI)

Die Darstellung erfolgt analog IV mit 16,4 g (0,1 Mol) 2-tert.-Butyl-4-methyl-phenol, 10,6 g (0,1 Mol) Benzaldehyd und 8,5 g (0,1 Mol) Piperidin. Umkristallisation aus 99proz. Äthanol. Schmp. 119°; Ausb. 4,5 g (13,5% d. Th.).

$\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{NO}$ (337,5). Ber. C 81,85, H 9,26, N 4,15.

Gef. C 81,81, H 9,25, N 4,18.

MS: Molekülion 337.

IR (KBr): 3410 cm^{-1} (OH) breit.

NMR (CDCl_3): δ 1,2 ppm s (9 H, $-\text{CH}_3$); 1,59 m (6 H, $-\text{CH}_2-$); 2,25 s (3 H, $-\text{CH}_3$); 2,45 m (4 H, $-\text{CH}_2-\overset{|}{\text{N}}-\text{CH}_2-$); 4,43 s (1 H, $\text{>CH}-\text{N}$); 6,7–7,45 m (7 H, arom.); 13,35 s (1 H, OH, breit, austauschbar).

1-[(2-Hydroxy-naphthyl)-benzyl]-piperidin (VII)

Die Darstellung erfolgt nach ⁵.

Umkristallisiert aus Benzin/Ligroin-Mischung (1:1). Schmp. 198°, Lit. ⁵ 196°; Ausb. 23,0 g (72,5% d. Th.). $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{NO}$ (317,4).

MS: Molekülion 317.

IR (KBr): 3400 cm^{-1} (OH) breit.

NMR (CDCl_3): δ 1,55 ppm m (6 H, $-\text{CH}_2-$); 2,44 m (4 H, $-\text{CH}_2-\overset{|}{\text{N}}-\text{CH}_2-$); 5,05 s (1 H, $\text{>CH}-\text{N}$); 6,98–7,91 m (11 H, arom.); 13,91 s (1 H, OH, breit, austauschbar).

7-[α -Piperidino-methyl]-chinolin-8-ol (VIII)

In 50 ml 99proz. Äthanol werden 14,5 g (0,1 Mol) 8-Hydroxychinolin gelöst und dann 3 g (0,1 Mol) Paraformaldehyd und 8,5 g (0,1 Mol) Piperidin

zugegeben. Bis zur vollständigen Lösung wird leicht erwärmt, dann läßt man etwa 1 Stde. abkühlen und erhitzt nun 5 Stdn. unter Rückfluß. Nach Abdestillieren des Äthanol's nimmt man in heißem Aceton auf. Beim Abkühlen bildet sich ein Niederschlag, der abgesaugt und aus 99proz. Äthanol umkristallisiert wird. Schmp. 113° , Lit. ⁸ 117° ; Ausb. 16,0 g (63% d. Th.). $C_{15}H_{18}N_2O$ (242,3).

MS: Molekülion 242.

IR (KBr): 3400 cm^{-1} (OH) breit.

NMR ($CDCl_3$): δ 1,62 ppm m (6 H, $-\text{CH}_2-$); 2,62 m (4 H, $-\text{CH}_2-\text{N}-\text{CH}_2-$); 3,9 s (2 H, $ar-\text{CH}_2\text{N}$); 7,2—7,5 m (3 H, arom.); 8,1 dd (1 H, arom.); 8,9 dd (1 H, arom.); 10,1 s (1 H, OH, austauschbar).

Perchlorat

Die Base wird in 99proz. Äthanol gelöst, mit $HClO_4$ versetzt und mit Äther angefällt. Umkristallisation aus Äthanol/Äther. Schmp. 144° .

$C_{15}H_{18}N_2O \cdot 2 HClO_4$. Ber. N 6,33. Gef. N 6,54.

Es handelt sich also um ein *Di*-perchlorat.

7-[α -Piperidino-benzyl]-chinolin-8-ol (IX)

Die Darstellung erfolgte analog zu VIII mit 14,5 g (0,1 Mol) 8-Hydroxychinolin, 10,6 g (0,1 Mol) Benzaldehyd und 8,5 g (0,1 Mol) Piperidin. Schmp. $134-135^{\circ}$; Ausb. 11,3 g (35,5% d. Th.).

$C_{21}H_{22}N_2O$ (318,4). Ber. C 79,21, H 6,96, N 8,80.
Gef. C 79,24, H 7,04, N 8,71.

MS: Molekülion 318.

IR (KBr): 3310 cm^{-1} (OH).

NMR ($CDCl_3$): δ 1,58 ppm m (6 H, $-\text{CH}_2-$); 2,52 m (4 H, $-\text{CH}_2-\text{N}-\text{CH}_2-$); 4,62 s (1 H, $\text{>CH}-\text{N}$); 7,0—7,6 m (8 H, arom.); 7,9 dd (1 H, arom.); 8,8 dd (1 H, arom.); 11,5—12,3 s (1 H, OH, breit, austauschbar).

Perchlorat

Perchlorat dargestellt wie unter VIII. Schmp. 140° .

$C_{21}H_{22}N_2O \cdot 2 HClO_4$. Ber. N 5,41. Gef. N 5,26.

Auch hier handelt es sich um ein *Di*-perchlorat.

6-Hydroxy-3-methyl-benzophenon (X)

Die Darstellung erfolgte nach Lit. ¹⁵. Schmp. 85° , Lit. ¹⁰ $84,5^{\circ}$; Lit. ¹⁶ 87° . $C_{14}H_{12}O_2$ (212,32).

MS: Molekülion 212.

IR (KBr): 3400 cm^{-1} (OH), 1630 cm^{-1} ($C=O$).

NMR ($CDCl_3$): δ 2,2 ppm s (3 H, $-\text{CH}_3$); 6,88—7,8 m (8 H, arom. H); 11,72 s (1 H, OH, austauschbar).

Hg(II)-EDTA-Dehydrierung der Mannichbasen

Durchführung und Aufarbeitung nach Möhrle und Gundlach^{3, 7}.

Hg(II)-EDTA-Dehydrierung von [(2-Hydroxy-5-methyl-phenyl)-benzyl]-pyrrolidin (I)

1,0 g I, 1,64 g HgO und 2,84 g EDTA (= 4 Oxyd.-Äquiv.). Nach der Lösung tritt nach etwa 5 Min. Hg-Abscheidung ein. Gelbfärbung des Ansatzes nach 1 Stde.

Abgesch. Quecksilbermenge: Ber. 148 ml 0,1*n*-NH₄SCN (4 Oxyd.-Äquiv.).
Gef. 105 ml 0,1*n*-NH₄SCN (71% d. Th.).

Die Aufarbeitung ergab 740 mg in der Phenolphase und 130 mg in der Basenphase. Die Phenolphase zeigte im DC 3 Punkte, wovon einer p-Kresol und einer dem 2-Pyrrolidon XI entsprach.

Man isoliert das Lactam durch Waschen mit Äther und Umkristallisieren aus 99proz. Äthanol. Ausb. 450 mg (41,8% d. Th.); Schmp. 254°.

C₁₈H₁₉NO₂ (281,3). Ber. C 76,84, H 6,81, N 4,98.
Gef. C 76,95, H 6,80, N 5,00.

MS: Molekulation 281.

IR (KBr): 3400 (OH), 1650 cm⁻¹ (C=O).

NMR (DMSO-d₆): δ 1,9—2,3 ppm m (4 H, —CH₂— und C: O—CH₂—);
2,2 s (3 H, —CH₃), 3,2 m (2 H, —N—CH₂—); 6,5—7,4 m (9 H, 8 aromat.
H und 1 H >CH—N); 8,3 s (1 H, OH, austauschbar).

Hg(II)-EDTA-Dehydrierung von 1-[(2-Hydroxy-5-methyl-phenyl)-benzyl]-piperidin (II)

1,0 g II, 1,55 g HgO und 2,67 g EDTA (= 4 Oxyd.-Äquiv.). Es trat allmähliche Lösung ein; Hg-Abscheidung erfolgte schon nach 2 Min.; Gelbfärbung des Ansatzes nach 60 Min.

Abgesch. Quecksilbermenge: Ber. 143 ml 0,1*n*-NH₄SCN (4 Oxyd.-Äquiv.).
Gef. 94 ml 0,1*n*-NH₄SCN (69,5% d. Th.).

Die Aufarbeitung ergab 880 mg in der Phenolphase und 30 mg in der Basenphase. Die Phenolphase bestand nach DC-Untersuchung aus zwei Verbindungen. Durch Zugabe von wenig Äther kristallisierte die Hauptkomponente. Die Kristalle wurden abgesaugt und aus Äthylacetat umkristallisiert. Es handelt sich um

1-[(2-Hydroxy-5-methyl-phenyl)-benzyl]-2-piperidon (XII)

Ausb. 520 mg (49,5% d. Th.). Schmp. 206—207°.

C₁₉H₂₁NO₂ (295,3). Ber. C 77,26, H 7,17, N 4,74.
Gef. C 76,98, H 6,91, N 4,86.

MS: Molekulation 295.

IR (KBr): 3185 (OH), 1607 cm⁻¹ (C=O).

NMR (CDCl_3): δ 1,82 ppm m (4 H, $-\text{CH}_2-$); 2,24 s (3 H, $-\text{CH}_3$);
 2,6 m (2 H, $-\text{C}:\text{O}-\text{CH}_2-$); 3,22 m (2 H, $-\text{N}-\text{CH}_2-$); 6,0 s (1 H,
 OH, austauschbar); 6,78—7,4 m (9 H, 8 aromat. H und 1 $\text{>CH}-\text{N}-\text{C}=\text{O}$).

Hg(II)-EDTA-Dehydrierung von 1-[(2-Hydroxy-5-methyl-phenyl)-benzyl]-perhydroazepin (III)

1,0 g III, 1,47 HgO, 2,54 EDTA (= 4 Oxyd.-Äquiv.).

Nach der Lösung tritt nach etwa 10 Min. Quecksilberabscheidung ein. Gelbfärbung nach 1 Stde.

Die Aufarbeitung erfolgte durch Abdestillieren des Äthanol und Ausschütteln mit Chloroform. Die org. Phase wird mit wenig Äther versetzt, die sich bildenden Kristalle werden aus Äther umkristallisiert. Es handelt sich um das *Caprolactam XIII*.

Abgesch. Quecksilbermenge: Ber. 135,5 ml 0,1*n*- NH_4SCN (4 Oxyd.-Äquiv.).
 Gef. 71,2 ml 0,1*n*- NH_4SCN (52,4% d. Th.).

Ausb. 280 mg (26,8% d. Th.); Schmp. 176°.

$\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NO}_2$ (309,4). Ber. C 77,64, H 7,49, N 4,53.

Gef. C 77,40, H 7,64, N 4,56.

MS: Molekülion 309.

IR (KBr): 3200 (OH), 1615 cm^{-1} (C=O).

NMR (CDCl_3): δ 1,72 ppm m (6 H, $-\text{CH}_2-$); 2,2 s (3 H, $-\text{CH}_3$),
 2,8 m (2 H, $-\text{C}:\text{O}-\text{CH}_2-$); 3,5 m (2 H, $-\text{N}-\text{CH}_2-$); 6,8—7,4 m (9 H,
 8 aromat. H und 1 $\text{>CH}-\text{N}$); 8,15 s (1 H, OH, austauschbar).

Hg(II)-EDTA-Dehydrierung von 1-[(2-Hydroxy-5-methyl-phenyl)-benzyl]-dimethylamin (IV)

1,0 g IV, 1,80 HgO, 3,12 g EDTA (= 4 Oxyd.-Äquiv.).

Es trat schnelle Lösung ein und nach 5 Min. begann (wenig) Hg sich abzuscheiden. Gelbfärbung nach 1 Stde.

Die Aufarbeitung ergab 790 mg in der Phenolphase und 40 mg in der Basenphase. Die ölige Phenolphase bestand nach DC aus drei Punkten, wovon einer p-Kresol entsprach.

Das IR der Phenolphase zeigte keine Carbonylbande, so daß kein Benzophenonderivat vorhanden war.

Die beiden Hauptpunkte konnten 1-Hydroxy-1-phenyl-1-[(2-hydroxy-5-methyl)-phenyl]-methan und 1-Äthoxy-1-phenyl-1-[(2-hydroxy-5-methyl)-phenyl]-methan zugeordnet werden.

Abgesch. Quecksilbermenge: Ber. 167 ml 0,1*n*- NH_4SCN (4 Oxyd.-Äquiv.).
 Gef. 30 ml 0,1*n*- NH_4SCN (17,9% d. Th.).

Hg(II)-EDTA-Dehydrierung von 1-[(2-Hydroxy-3-tert.-butyl-5-methyl-phenyl)-benzyl]-piperidin (VI)

und 1-[(2-Hydroxy-3-methyl-5-tert.-butyl-phenyl)-benzyl]-piperidin (V)

Jeweils 1,0 g Base, 1,28 g HgO und 2,22 g EDTA (= 4 Oxyd.-Äquiv.).

Es trat nur geringe Lösung ein und es schied sich nur sehr wenig Hg ab. Die Ausgangsbasen konnten zum größten Teil wiedergewonnen werden.

Hg(II)-EDTA-Dehydrierung von 1-[(2-Hydroxy-naphthyl)-benzyl]-piperidin (VII)

1,0 g VII, 1,37 g HgO, 2,38 g EDTA (= 4 Oxyd.-Äquiv.).

Es trat nur geringe Lösung ein und es schied sich nur minimal Hg ab. Die Aufarbeitung ergab 530 mg in der Phenolphase und 400 mg in der Basenphase. Die Phenolphase bestand nach DC aus zwei Punkten, wovon einer 2-Naphthol entsprach. Das NMR der Phenolphase zeigte keine Protonen des Piperidinringes mehr, so daß ein Lactam ausgeschlossen wurde. Der 2. Punkt konnte 1-Äthoxy-1-phenyl-1-[2-hydroxy-naphthyl]-methan zu geordnet werden.

Hg(II)-EDTA-Dehydrierung von 7-[α -Piperidino-methyl]-chinolin-8-ol (VIII)

1,0 g VIII, 1,79 g HgO, 3,10 g EDTA.

Es trat Lösung, aber nur geringe Hg-Abscheidung ein. Dunkelrote Färbung nach 1 Stde.

Abgesch. Quecksilbermenge: Ber. 166 ml 0,1*n*-NH₄SCN (4 Oxyd.-Äquiv.).
Gef. 25—32 ml 0,1*n*-NH₄SCN (etwa 18% d. Th.)

Es konnte kein Produkt isoliert werden.

Hg(II)-EDTA-Dehydrierung von 7-[α -Piperidino-benzyl]-chinolin-8-ol (IX)

1,0 g IX, 1,36 g HgO, 2,35 g EDTA.

Es trat kaum Lösung ein und während der Dehydrierung setzte sich ein rotbrauner Niederschlag ab.

Abgesch. Quecksilbermenge: Ber. 126 ml 0,1*n*-NH₄SCN (4 Oxyd.-Äquiv.).
Gef. 10,5 ml 0,1*n*-NH₄SCN (8,3% d. Th.).

Es konnte, wie oben, kein Produkt isoliert werden.

7-[α -Piperidino-methyl]-8-diphenylboryloxy-chinolin (XIX)

969 mg (4 mMol) VIII werden in 20 ml 99proz. Äthanol gelöst. Dazu werden unter Rühren 900 mg (4 mMol) Diphenylborsäureaminoäthylester, gelöst in 20 ml 99proz. Äthanol, gegeben. Unter Rückflußkühlung erwärmt man 2 Stdn. auf 50°. Beim Rühren beginnt nach 10 Min. ein intensiv gelber Niederschlag sich abzuscheiden, der abgesaugt und aus Äthylacetat umkristallisiert wird. Schmp. 198°. Ausb. 1,35 g (83% d. Th.).

C₂₇H₂₇BN₂O (406,3). Ber. C 79,82, H 6,70, N 6,89.
Gef. C 79,78, H 6,98, N 6,79.

MS: Molekülion 406.

NMR (CDCl₃): δ 1,5 ppm m (6 H, —CH₂—); 2,55 m (4 H, —CH₂—N—CH₂—); 3,85 s (2 H, —CH₂—N); 7,1—7,9 m (13 H, arom.); 8,2 dd (1 H, arom. H); 8,48 dd (1 H, arom. H).

7-[α -Piperidino-benzyl]-8-diphenylboryloxy-chinolin (XX)

Die Darstellung erfolgte wie unter XIX angegeben. Es wurden 637 mg (2 mMol) Substanz IX mit 450 mg (2 mMol) Diphenylborsäureamino-

äthylester umgesetzt. Umkristallisation aus 99proz. Äthanol. Ausb. 930 mg (96,5% d. Th.); Schmp. 221°.

$C_{33}H_{31}BN_2O$ (482,4). Ber. C 82,17, H 6,45, N 5,81.
Gef. C 82,10, H 6,29, N 5,70.

MS: Molekülion. 482.

NMR ($CDCl_3$): δ 1,55 ppm m (6 H, $—CH_2—$); 2,52 m (4 H, $CH_2—\overset{|}{N}—CH_2$);
5,15 s (1 H, >CH—N); 7,0—8,2 m (19 H, arom.); 8,4 dd (1 H, arom. H).

Literatur

- ¹ H. Möhrle, Arch. Pharmaz. **297**, 474 (1964).
- ² H. Möhrle und H. Baumann, Arch. Pharmaz. **301**, 465 (1968).
- ³ H. Möhrle und P. Gundlach, Tetrahedron **27**, 3695 (1971).
- ⁴ D. Molho, Bull. Soc. Chim. France **1961**, 1417.
- ⁵ J. B. Littmann und W. R. Brode, J. Amer. Chem. Soc. **52**, 1655 (1930).
- ⁶ D. R. P. 92 309 (1895), Farbenfabriken Bayer & Co.
- ⁷ H. Möhrle und P. Gundlach, Arch. Pharmaz. **302**, 291 (1969).
- ⁸ H. Möhrle, Arch. Pharmaz. **298**, 379 (1965).
- ⁹ H. Möhrle und Chr. Miller, Arch. Pharmaz. **306**, 552 (1973).
- ¹⁰ H. Möhrle, Arch. Pharmaz. **298**, 658 (1965).
- ¹¹ H. Möhrle, Arch. Pharmaz. **299**, 122 (1966).
- ¹² H. Möhrle und H.-H. Scheltdorf, Tetrahedron **25**, 2281 (1969).
- ¹³ E. L. Eliel, Stereochemie der Kohlenstoffverbindungen, S. 225. Weinheim: Verlag Chemie. 1966.
- ¹⁴ J. P. Philips und Q. Fernando, J. Amer. Chem. Soc. **75**, 3768 (1953).
- ¹⁵ J. Reilly und P. J. Drumm, J. Chem. Soc. [London] **1927**, 2818.
- ¹⁶ E. Cox, J. Amer. Chem. Soc. **49**, 1029 (1927).

Prof. Dr. H. Möhrle
Institut für Pharmazie
Freie Universität Berlin
Königin-Luise-Straße 2—4
D-1000 Berlin (Dahlem)