

1,4-Cyclohexandiole

Säulenfüllung: 20% Hyprose SP-80 (F & M) auf Chromosorb W (45—60 mesh), Säulenlänge 2 m, Säulentemperatur 155°, Trägergasdurchfluß 85 ml H₂/min., Retentionszeiten: cis-Diol 35 Min. 15 Sek., trans-Diol 38 Min. 45 Sek.

1,3-Cyclohexandiole

Trennungsversuche mit dem freien Isomerengemisch waren ohne Erfolg. Die Auftrennung als Diacetate und als Di-TMS-Äther ist möglich. Für beide Derivate wird eine 1-m-Säule mit einer Füllung von 10% Apiezon auf Kieselgur (50—70 mesh) verwandt. Säulentemperatur 140°, Trägergasdurchfluß 60 ml H₂/Min. Retentionszeiten: trans-Diacetat 5 Min. 21 Sek., cis-Diacetat 6 Min. 45 Sek. Trans-TMS-Äther 4 Min. 40 Sek., cis-TMS Äther 6 Min. 10 Sek.

Anschrift: Prof. Dr. F. Zymalkowski, 53 Bonn, Kreuzbergweg 26.

[Ph 118]

2483. H. Möhrle

Darstellung von Hydroxylactamen durch Quecksilber(II)- ÄDTA-Dehydrierung*)

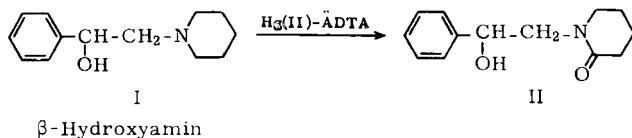
7. Mitt.: Abstand der Hydroxylgruppe vom Stickstoff als Voraussetzung für die Lactambildung bei Aminoalkoholen**)

Aus dem Pharmazeutisch-chemischen Institut der Universität Tübingen

(Eingegangen am 6. November 1964)

Eine Lactambildung bei der Quecksilber(II)-ÄDTA-Dehydrierung kann sowohl bei N-β-Hydroxyäthylpiperidin- als auch bei N-γ-Hydroxypropylpiperidinderivaten beobachtet werden, nicht aber bei einer δ-Stellung des Hydroxyls in bezug auf den Stickstoff. Dies macht einen cyclischen Übergangszustand mit Fünfring- oder Sechsringcharakter wahrscheinlich.

Wie kürzlich gezeigt werden konnte¹⁾, entsteht bei der Quecksilber(II)-äthylen-diamintetraacetat-Dehydrierung von 1-Phenyl-2-piperidino-äthanol-(I) (I) in 74proz. Ausbeute N-(2-Phenyl-2-hydroxyäthyl)-valerolactam (II):



*) Herrn Professor Dr. Dr. K. W. Merz zum 65. Geburtstag gewidmet.

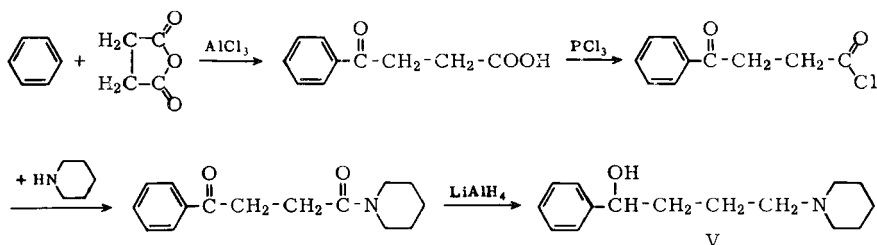
**) Vorgetragen auf der Arbeitstagung der Pharmazeutischen Gesellschaft der DDR „Synthetische Arzneimittel“, Erfurt, Mai 1964; ref. Dtsch. Apotheker-Ztg. 104, 743 (1964) und Pharmaz. Zentralhalle Deutschland 103, 634 (1964).

¹⁾ H. Möhrle, Arch. Pharmaz. 297, 474 (1964).

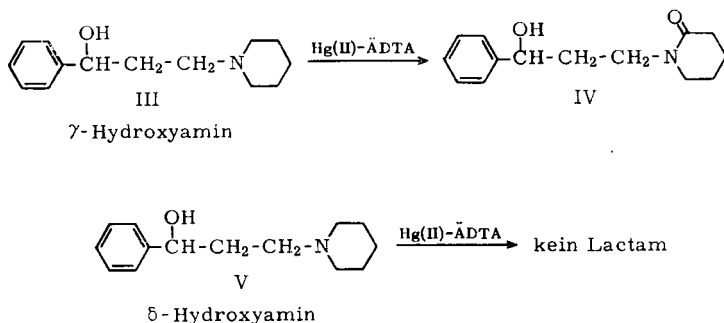
Nach weiteren Untersuchungen^{2) 3)} scheint dies kein Spezialfall, sondern eine allgemeine Reaktion von β -Piperidinoalkoholen zu sein. Es war nun im Hinblick auf den Mechanismus von Interesse, ob eine Beziehung zwischen dem Abstand von Hydroxyl und Stickstoff besteht, d. h. ob dieser eine Voraussetzung für die Lactambildung darstellt.

Dazu wurde das Propanol-Derivat III durch Mannichkondensation über ω -Piperidino-propiofenon und anschließende katalytische Hydrierung mit Palladiumkohle hergestellt⁴⁾.

Das bisher unbekannte 1-Phenyl-4-piperidino-butanol-(1) (V) ließ sich auf folgendem Weg synthetisieren: Aus Benzol und Bernsteinsäureanhydrid wurde in bekannter Weise⁵⁾ β -Benzoylpropionsäure und hieraus nach *Bersch* und *Hübner*⁶⁾ das Säurechlorid dargestellt. Ohne Isolierung setzte man dieses mit Piperidin zum Ketoamid um und reduzierte schließlich mit Lithiumalanat zum gewünschten Aminoalkohol V:



Die Quecksilber(II)-ÄDTA-Dehydrierung der Verbindungen III und V mit 4 Oxydations-Äquivalenten lieferte folgende Ergebnisse:



Die N- γ -Hydroxypropylverbindung III ergab also ebenso wie die N- β -Hydroxy-äthylverbindung II ein Lactam, wobei die Ausbeute bei den Hydroxyäthylderivaten

²⁾ H. Möhrle, Arch. Pharmaz. 298, 379 (1965).

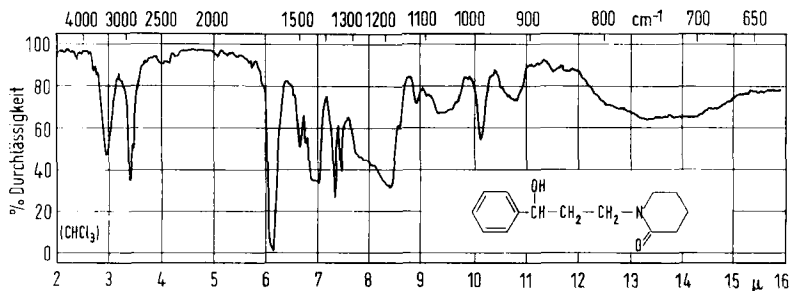
³⁾ H. Möhrle, Arch. Pharmaz. 298, 440 (1965).

⁴⁾ C. Mannich und D. Lammering, Ber. dtsch. chem. Ges. 55, 3515 (1922).

⁵⁾ A. H. Blatt, Organic Syntheses, Coll. Vol. II, 2, Auflage 1950, S. 81.

⁶⁾ H. W. Bersch und G. Hübner, Arch. Pharmaz. 291, 88 (1958).

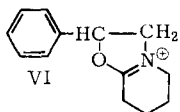
etwas höher lag. Bei der Butanolverbindung V konnte kein Lactam isoliert werden; lediglich im IR-Spektrum ließ sich feststellen, daß Spuren vorhanden waren.



IR-Spektrum von IV (in Chloroform)

Das Lactam IV ⁷⁾ ist inzwischen auch von Winterfeld und Geschonke⁸⁾ durch Quecksilber(II)-acetat-Dehydrierung ohne ÄDTA von III bei extrem langer Reaktionsdauer in geringer Ausbeute als Nebenprodukt bei der entsprechenden Oxachinolizidinsynthese erhalten worden. Obgleich in unseren Dehydrierungsansätzen keine Oxa-Ringverbindungen als Intermediärprodukte zu fassen waren, deuten die Ergebnisse doch auf einen cyclischen Mechanismus hin und zeigen, daß eine Lactambildung sehr wahrscheinlich nur dann möglich ist, wenn sich zwischen dem Hydroxyl und dem Imonium-Kohlenstoffatom ein Fünf- oder Sechsring ausbilden kann.

Umgekehrt war es nicht möglich, aus dem Lactam II mit Perchlorsäure in Alkohol nachträglich einen Ringschluß zur Oxazoliniumverbindung VI durchzuführen.



Ebensowenig läßt sich II mit Phosphoroxychlorid nach Bischler-Napieralski zum Ringschluß bringen, wobei ein ClO_4^- Isochinolinium-Derivat zu erwarten wäre. Dieses Verhalten erklärt sich aus dem Fehlen einer aktivierten Stelle im Benzolkern. Es entstand bei den angestellten

Versuchen stets Phenylacetaldehyd als Ergebnis einer Hydraminspaltung.

Beschreibung der Versuche

Schmp. wurden mit dem Kofler-Schmp.-mikroskop ermittelt und nicht korrigiert. IR-Spektren wurden bei festen Stoffen in KBr, bei Ölen in Chloroform im Beckman-IR-5-Spektrophotometer gemessen. Zur chromatographischen Reinigung fand Aluminiumoxid Woelm neutral, Aktivitätsstufe I, Anwendung. Als ÄDTA wurde das Dinatriumsalz der Äthylendiamintetraessigsäure $\text{Na}_2\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_8 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ verwendet.

⁷⁾ Habilitationsschrift H. Möhrle, Tübingen 1963.

⁸⁾ K. Winterfeld und H. Geschonke, Arch. Pharmaz. 296, 38 (1963).

ω -Piperidinopropiophenon

Entsprechend Vorschrift⁴). Nach wiederholter Umkristallisation ergab sich für das Hydrochlorid unter dem Koflermikroskop ein Schmp. von 192° (Lit. 192—193°⁴)).

1-Phenyl-3-piperidino-propanol-(1) (III)

Entsprechend Vorschrift⁴). Die Kristallisation aus verd. Methanol war nicht immer reproduzierbar. Als besser erwies es sich aus dem mehrmals umkristallisierten Hydrochlorid vom Schmp. 134—137° (Literatur⁴): 138°) die Base herzustellen und das Öl dann durch Reiben zum Kristallisieren zu bringen. Schmp. 64—65° (Lit. 68—69°⁴)).

Quecksilber(II)-ÄDTA-Dehydrierung von III

1 g III wurde zu einer heißen Lösung von 2,91 g Quecksilber(II)-acetat und 3,40 g ÄDTA (= 4 Oxyd.-Äquiv.) in 40 ml 1proz. Essigsäure gegeben. Unter Einleiten von Stickstoff wurde 60 Min. auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Es trat sofort Lösung der Substanz ein. Nach 3 Min. begann die Quecksilberabscheidung; nach 10—15 Min. erfolgte leichte Gelbfärbung und nach 60 Min. zeigte die Lösung eine Gelbbraunfärbung. Danach wurde rasch abgekühlt, das Quecksilber abfiltriert und jodometrisch bestimmt.

Jodverbrauch für 4 Oxyd.-Äquiv. Ber.: 182,4 ml 0,1 n J; Gef.: 111,5 ml 0,1 n J.

Das Filtrat wurde mit Natronlauge alkalisiert und wiederholt mit Methylenchlorid ausgeschüttelt. Die vereinigten Methylenchloridphasen wurden mehrmals mit 2proz. Salzsäure extrahiert. Die verbleibende Methylenchloridschicht lieferte nach Trocknung und Entfernung des Lösungsmittels ein gelbes Öl, das in Chloroform aufgenommen und über eine kurze Säule von Aluminiumoxid filtriert und mit weiterem Chloroform eluiert wurde. Nach Abdunsten des Lösungsmittels wurde der Rückstand im Kugelrohr destilliert und lieferte ein fast farbloses zähflüssiges Öl, das im IR-Spektrum eine intensive Lactam Bande aufwies. Ausbeute: 640 mg (60% d. Th.).

IR-Spektrum: intensive Banden bei 1617 cm⁻¹ (> N—CO—) und 3390 cm⁻¹ (—O—H).

N-(3-Phenyl-3-hydroxypropyl)-valerolactam (IV)

C ₁₄ H ₁₉ NO ₂ (233,3)	Ber.: C 72,08	H 8,21	N 6,01
	Gef.: C 71,98	H 8,14	N 6,08

N-Phenylcarbamate von IV

500 mg des vorangehend beschriebenen Öles wurden 10 Min. mit 10 Tropfen Phenylisocyanat im siedenden Wasserbad erhitzt. Das entstandene gelbe Öl löste man in Chloroform und filtrierte über eine kurze Säule von Aluminiumoxid. Der Rückstand aus den Eluten wurde aus Äther kristallisiert und wiederholt aus Äthanol umkristallisiert. Schmp. 124—126°. IR-Spektrum: intensive Banden bei 3279 cm⁻¹ (—NH—); 1733 cm⁻¹ (—CO—); 1626 cm⁻¹ (> N—CO—).

C ₂₁ H ₂₄ N ₂ O ₃ (352,4)	Ber.: C 71,56	H 6,84	N 8,16
	Gef.: C 71,57	H 6,86	N 7,95

 β -Benzoylpropionsäure

Entsprechend Vorschrift⁵) durch Friedel-Crafts-Reaktion von Bernsteinsäureanhydrid und Benzol. Ausbeute: 90% d. Th. Schmp. 113—117,5° (Rohprodukt).

β -Benzoylpropionsäurepiperidinamid

Die abs. ätherische Lösung des β -Benzoylpropionsäurechlorids*) aus 32 g β -Benzoylpropionsäure wurde mit einer abs.-ätherischen Lösung von 42,5 g Piperidin versetzt. Es trat sofort Fällung von Piperidinhydrochlorid ein, die nach 2 Std. abgesaugt wurde. Das Filtrat ergab beim Einengen ein stark rotviolett gefärbtes Öl, das beim Reiben kristallisierte. Nach Reinigung der chloroformischen Lösung über Aluminiumoxid erhielt man ein leicht gelb gefärbtes Elut, dessen Rückstand aus Äther-Petroläther große Kristallplatten lieferte. Schmp. 51,5–52,5°. Ausbeute: 40 g (90,5% d. Th.).

$C_{15}H_{19}NO_2$ (245,3)	Ber.: C 73,44	H 7,81	N 5,71
	Gef.: C 73,79	H 7,91	N 5,84

1-Phenyl-4-piperidino-butanol-(1) (V)

12 g rohes β -Benzoylpropionsäurepiperidinamid wurden in etwa 400 ml abs. Äther gelöst und in rascher Tropfenfolge zu einer Suspension von 4 g Lithiumalanat in 100 ml abs. Äther gegeben. Die Reaktion trat sehr bald unter Selbsterwärmung ein. Nachdem alles Amid eingetragen war, wurde noch 4 Std. zum Rückfluß erwärmt. Die Zers. erfolgte nach dem Abkühlen mit Eis. Das entstandene Aluminiumhydroxid wurde in verd. Salzsäure gelöst, anschließend mit Seignettesalz versetzt und unter Eiskühlung mit 15proz. Natronlauge alkalisiert. Die wiederholt mit Äther extrahierte Lösung ergab aus den organischen Auszügen nach üblicher Aufarbeitung ein schwach gelbes Öl. Die chloroformische Lösung hiervon wurde über eine Aluminiumoxidsäule filtriert und dann der Rückstand zweimal im Kugelrohr destilliert. Hieraus resultierte ein farbloses Öl, das nach Reiben mit dem Glasstab durchkristallisierte. Die Umkristallisation erfolgte aus Äther-Petroläther. Schmp. 35–38,5°. Ausbeute: 10,5 g (92% d. Th.).

$C_{15}H_{23}NO$ (233,4)	Ber.: C 77,21	H 9,94	N 6,00
	Gef.: C 76,99	H 9,92	N 6,29

Quecksilber-(II)-ÄDTA-Dehydrierung von V

1 g V wurde zu einer heißen Lösung von 2,73 g Quecksilber(II)-acetat und 3,19 g ÄDTA (= 4 Oxyd.-Äquiv.) in 40 ml 1proz. Essigsäure gegeben. Unter Einleiten von Stickstoff wurde 60 Min. auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Es trat sofort Lösung der Substanz ein. Nach 3 Min. begann die Quecksilberabscheidung; nach 10 Min. entstand Gelbfärbung, nach 25 Min. Gelbbraunfärbung und nach 40 Min. Rotbraunfärbung der Lösung.

Jodverbrauch für 4 Oxyd.-Äquiv.: Ber.: 171,4 ml 0,1 n J; Gef.: 65,2 ml 0,1 n J.

Nach üblicher Aufarbeitung ergab die Neutralphase nach Aluminiumoxidbehandlung einen Rückstand von nur 38 mg. Es gelang nicht, daraus ein Lactam zu gewinnen, obwohl im IR-Spektrum eine schwache Bande in diesem Bereich zu erkennen war.

In der Aminfraktion waren neben relativ viel Ausgangssubstanz nur noch undefinierbare Zersetzungsprodukte vorhanden.