

Arch. Pharm. (Weinheim) 311, 672–678 (1978)

Hans Möhrle* und Joachim Gerloff

Oxidation cyclischer aromatischer Amine

Aus dem Institut für Pharmazie der Freien Universität Berlin und dem Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität Düsseldorf
(Eingegangen am 18. August 1977)

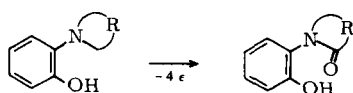
Die Quecksilber(II)-AeDTA-Dehydrierung der *o*-Aminophenole liefert bei den Verbindungen 2–4 mit 6- oder 7-Ring-Amin-Anteil die entsprechenden Lactame 6–8. Das substituierte Pyrrolidon 1 ergibt dagegen über einen 2-Elektronenentzug lediglich polymeres Material. Bei der Reaktion des *o*-Tolyl-Derivats 12 ist es durch gleichzeitige Zugabe von Acetylendicarbonsäurediäthylester möglich, das Enamin abzufangen.

Oxidation of Cyclic Aromatic Amines

Dehydrogenation with mercury(II)-EDTA of *o*-aminophenols 2–4 with a six- or seven-membered amine ring yields the corresponding lactames 6–8. Dehydrogenation of the substituted pyrrolidine 1, however, leads only to polymeric material. Dehydrogenation of the *o*-tolyl derivative 12 in the presence of diethyl acetylenedicarboxylate made it possible to trap the intermediate enamine.

Nachdem gezeigt worden war, daß auch cyclische Anilinderivate mit Quecksilber(II)-äthylendiamintetraacetat grundsätzlich dehydrierbar sind und bei geeigneter Nachbargruppe in ortho-Stellung des Aromaten auch eine Reaktionsbeteiligung stattfinden kann¹⁾²⁾, interessierte nunmehr, ob in bezug auf die Nachbarkfunktionen ähnliche Verhältnisse gegeben sind wie bei den Benzylamin- bzw. den offenkettigen aliphatischen Amin-Derivaten³⁾⁴⁾⁵⁾.

Hierzu wurden zunächst die *o*-Amino-Phenole 1–4 unter Standardbedingungen mit Quecksilber(II)-AeDTA dehydriert.



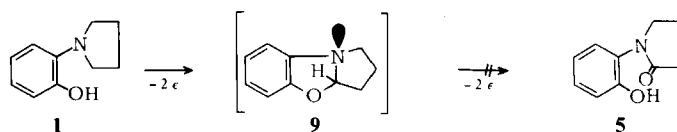
	R	
2	(CH ₂) ₄	6
3	(CH ₂) ₂ OCH ₂	7
4	(CH ₂) ₅	8

* Herrn Prof. Dr. F. Zymalkowski zum 65. Geburtstag gewidmet.

- 1 H. Möhrle und J. Gerloff, Arch. Pharm. (Weinheim) 311, 381 (1978).
- 2 H. Möhrle und H.-J. Hemmerling, Arch. Pharm. (Weinheim) 311, 586 (1978).
- 3 H. Möhrle und P. Gundlach, Tetrahedron 27, 3695 (1971).
- 4 H. Möhrle und P. Gundlach, Arch. Pharm. (Weinheim) 306, 541 (1973).
- 5 H. Möhrle, Chr. Kamper und R. Feil, Z. Naturforsch. 31b, 99 (1976).

Dabei konnten bei den Verbindungen mit 6- oder 7-gliedrigem cyclischem Aminan-teil die Lactame 6–8 in meist recht guten Ausbeuten erhalten werden.

Das o-Pyrrolidino-phenol **1** ließ sich jedoch nicht zum entsprechenden Pyrrolidon-Derivat **5** dehydrieren, es wurde vielmehr polymeres Material erhalten.



Dieses reaktive Verhalten steht zwar im Gegensatz zum Stickstoff-Analogen¹⁾, läßt sich aber anhand der zu formulierenden Zwischenstufen erklären: Der nach Zwei-Elektronenentzug auftretende Oxapyrrolizidinring **9** ist cis-verknüpft, d. h. Trans-planarität zwischen freiem Elektronenpaar des Stickstoffs und angulärem Wasserstoff kann wegen des Unvermögens des Sauerstoffs durchzuschwingen, nicht erwartet werden. Das bedeutet, daß auch hier Stickstoff- und Sauerstoff-Analoga in Nachbargruppen nicht gleichwertig reagieren. Während Hydroxy-Nachbargruppen sich „normal“ verhalten, d. h. die Oxaverbindungen weitgehend den angulären Monoazabicyclen in der Konformation entsprechen, sind die Diazaverbindungen durch Stickstoffinversion beweglicher^{4) 5)}.

o-Substituierte Phenylpiperidin-Derivate

Bisher war lediglich in einem orientierenden Versuch⁶⁾ festgestellt worden, daß aliphatische Äther keine Nachbargruppenbeteiligung durchführen. Da hierbei aufgrund der Struktur der Modellsubstanz evtl. auch eine Dehydrierung in die Seitenkette möglich war, ist die Aussagekraft dieses Experimentes gering. Im Prinzip müßte in Analogie zum Verhalten von tertiären Aminen auch bei den Äthern eine „participation“ möglich sein. Mit Einsatz des Phenoläthers **10** sollte untersucht werden, ob aromatische Äther eher in der Lage wären, Oxonium-Zwischenstufen zu stabilisieren und zu definierten Reaktionsprodukten zu führen.



Wie die Abscheidung von 79 % Quecksilber, berechnet auf 4 Oxidat.-Äquiv., lehrte, könnte in geringem Ausmaß eine doppelte Dehydrierung stattgefunden haben. Es ge-

6 H. Möhrle, Arch. Pharm. (Weinheim) 299, 18 (1966).

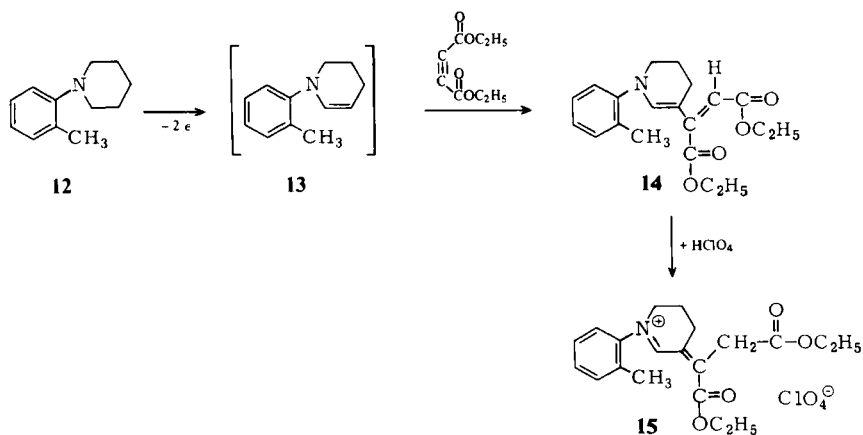
lang jedoch nicht, ein einheitliches Produkt zu isolieren, da die Zwischenstufen offenbar zur Polymerisation neigten.

Um evtl. Ursachen für die Polymerisation zu erkennen, wurde Tolylpiperidin (**12**) dehydriert, welches keine Nachbargruppenbeteiligung erwarten ließ, aber sterisch ähnliche Verhältnisse aufwies. Interessant war hierbei, auf welche Weise sich das nach Zwei-Elektronenentzug gebildete Iminium-Ion stabilisieren bzw. weiterreagieren würde. Die Aufarbeitung des Dehydrierungsansatzes schien auf das Entstehen eines Polymerengemisches hinzuweisen, erklärlich durch die Reaktion von Enamin-Zwischenstufen.

Nach *Berchtold* und *Uhlig*⁷⁾ lassen sich Enamine aus cyclischen Ketonen mit Acetylendicarbonsäuredimethylester umsetzen, wobei Ringerweiterung um zwei C-Atome eintritt. Die Reaktion wird als Cycloaddition an die polarisierte Dreifachbindung des Esters erklärt⁷⁾.

Durch Zugabe der doppelt molaren Menge Acetylendicarbonsäurediäthylester zum Dehydrierungsansatz gelang es, die Enamin-Zwischenstufe **13** bei der Dehydrierung von **12** abzufangen. Wie den spektralen Daten des Reaktionsproduktes zu entnehmen war, hatte sich der intermediär gebildete Cyclobutenring nicht zu einem Achtringsystem, sondern unter Ausbildung eines Maleinsäure-Derivates geöffnet. Wenn auch dieses Cyclo-Addukt unter den gegebenen Reaktionsbedingungen nicht faßbar war, kann doch von einem abweichenden reaktiven Verhalten – z. B. Michael-Addition⁸⁾ – abgesehen werden, denn der Mechanismus der Cycloaddition ist gesichert⁹⁾.

Das Reaktionsprodukt wurde über das Perchlorat **15** gereinigt und charakterisiert, da die zähliche Base nicht von Lösungsmittelresten völlig befreit werden konnte.



7 G. A. Berchtold und G. F. Uhlig, J. Org. Chem. 28, 1459 (1963).

8 A. Michael, J. Prakt. Chem. 35, 349 (1887).

9 E. Winterfeldt in Neuere Methoden der präparativen Organischen Chemie, Band VI, S. 230, Verlag Chemie, Weinheim/Bergstr. 1970.

Die NMR-Spektren des Perchlorates und der Base lieferten wegen ihrer gut voneinander unterschiedenen Enamin-Iminium-Struktur im Vergleich die entscheidenden Konstitutionshinweise.

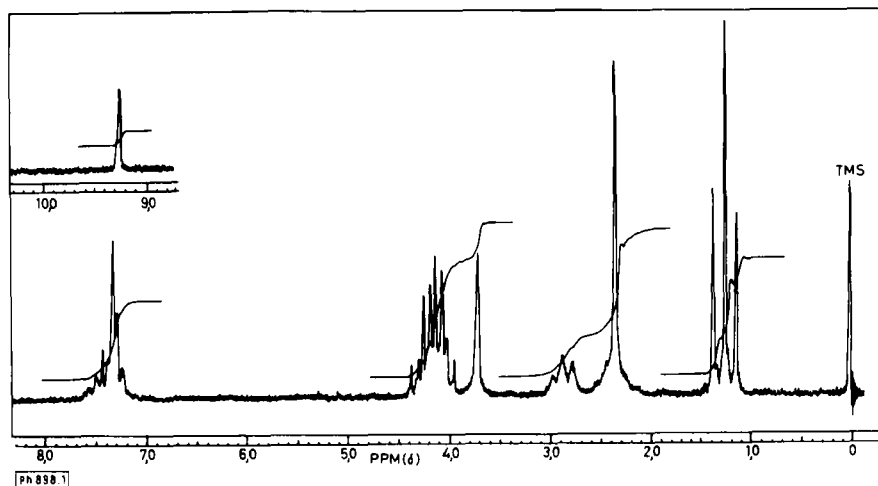
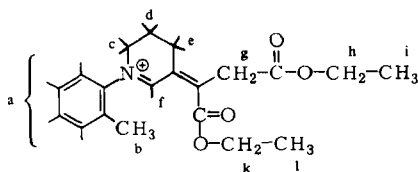


Abb. 1: NMR-Spektrum von 15 in CDCl_3



In 15 erscheint bei tiefstem Feld das Proton $\text{H}_{(f)}$ der Iminium-Funktion als Singulett bei $\delta = 9,25$ ppm. Die 4 Aromaten-Protonen $\text{H}_{(a)}$ liegen als Multipllett im Bereich $\delta = 7,65$ bis $7,15$ ppm. Die Integration des Multiplletts bei $\delta = 4,45$ bis $3,90$ ppm zeigt 6 Protonen an, wobei die chemische Verschiebung zunächst auf die 4 Methylen-Protonen der Äthylester-Funktion hinweist, die mit ihren benachbarten Methylgruppen jeweils ein A_2X_3 -Spinsystem ergeben. Die Protonen $\text{H}_{(h)}$ und $\text{H}_{(k)}$ sind chemisch nicht äquivalent. Sie koppeln jeweils zu einem Quadruplett (Kopplung $J = 7-8$ Hz), wobei die $\text{H}_{(k)}$ -Protonen wegen Konjugation der benachbarten Carbonylgruppe mit dem quartären Stickstoff um 5 Hz nach tieferem Feld verschoben sind ($\delta = 4,21$ bzw. $\delta = 4,13$ ppm). Die restlichen 2 Protonen des Resonanzsignals können den Ringprotonen $\text{H}_{(c)}$ zugeordnet werden, da neben dem negativ-induktiven Effekt des quartären Stickstoffs auch der Anisotropieeffekt der Iminium-Doppelbindung deutliche Tieffeldverschiebung im Vergleich zu den analogen Piperidin-Protonen bewirkt. Das 2-Protonen-Singulett bei $\delta = 3,71$ ppm entspricht den $\text{H}_{(g)}$ -Protonen. Bei $\delta = 2,87$ ppm werden die Protonen $\text{H}_{(e)}$ zur Resonanz gebracht und spalten zu einem groben Tripllett auf. Die aromatische Methylgruppe $\text{H}_{(b)}$ erscheint als aufgesetztes Singulett zusammen mit den Ringprotonen $\text{H}_{(d)}$ schwerpunktmäßig bei $\delta = 2,33$ ppm. Schließlich zeigen die beiden Methylgruppen $\text{H}_{(i)}$ und $\text{H}_{(l)}$ das erwartete Aufspaltungsmuster: Für die

chemisch äquivalenten Protonen ergibt sich ein relativ scharfes Triplett bei $\delta = 1,24$ ppm als Resonanzsignal mit der Kopplung $J = 7$ Hz, das nur an der Basis etwas angespalten wird.

Der Strukturbeweis wird vor allem durch die Kerne $H_{(f)}$ und $H_{(g)}$ erbracht.

Die Base 14 ist um 1 Proton ärmer, sie verliert formal 1 $H_{(g)}$, während das verbleibende Wasserstoffatom olefinischen Charakter erhält, d. h. Tieffeldverschiebung erleidet. Es erscheint infolge „long-range“-Kopplung¹⁰⁾ als angespaltenes Singulett bei $\delta = 6,60$ ppm, wobei es durch Konjugation zum Stickstoff um etwa 0,3 ppm im Vergleich zum unsubstituierten Maleinsäureester nach tieferem Feld verschoben ist¹¹⁾.

Das Enamin-Proton $H_{(f)}$ hingegen wird um nahezu 4 ppm nach höherem Feld verschoben und als schwach angespaltenes Singulett bei $\delta = 5,40$ ppm abgebildet. Es liegt damit in dem für diese Spezies üblichen Erwartungsbereich¹²⁾.

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

Experimenteller Teil

Schmp.: Kofler-Schmp.-Mikroskop und Linström nicht korr.. *IR-Spektren*: Perkin-Elmer-Spektrophotometer 237 und 421, Öle wurden in Chloroformlösung, Feststoffe als KBr-Preßling vermessen. *NMR-Spektren*: Varian A 60A und T 60 (TMS als inn. Standard). *MS*: Varian CH 7. *DC*: Alufolien mit Kieselgel F₂₅₄ „Merck“; Glasplatten mit Kieselgel F₂₅₄ „Woelm“. Laufstrecke: 10–15 cm. Detektion: Fluoreszenzlöschung unter UV-Licht bei 254 nm. Fließmittel: Chloroform/Äthanol/Eisessig 95 + 5 + 0,5.

Darstellung der o-Aminophenole

erfolgte nach¹³⁾

1-(2-Hydroxy-phenyl)-pyrrolidin (1): Schmp.: 111°; Lit.^{13,14)} 111°; Ausb.: 78,4 %.

1-(2-Hydroxy-phenyl)-piperidin (2): Schmp.: 74–75°; Lit.¹³⁾ 75°. Lit.¹⁵⁾ 70–72°; Ausb.: 59 %.

4-(2-Hydroxy-phenyl)-morpholin (3): Schmp.: 131°; Lit.¹³⁾ 131°, Lit.¹⁶⁾ 128°; Ausb.: 69,2 %.

1-(2-Hydroxy-phenyl)-hexamethylenimin (4)

11,0 g (0,1 mol) 2-Acetyl-furan und 14,9 g (0,15 mol) Hexamethylenimin wurden unter Zusatz von 10 Tr. Eisessig in 80 ml Xylol 4 h am Wasserabscheider erhitzt. Der nach Abdestillieren des Lösungsmittels verbleibende Rückstand wurde i. Vak. unter Einleiten von Stickstoff fraktioniert destilliert. Das anfallende Öl wurde über das Hydrochlorid gereinigt.

Sdp.₅ 135°; Ausb.: 8,8 g (46,1 %).

IR: OH-Valenzschw. (H-Brücke) bei 3150 cm^{-1} (breit); C = C-Valenzschw. (Aromat) bei 1600 und 1510 cm^{-1} . Hydrochlorid: Schmp. 151–152°. $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{NO} \cdot \text{HCl}$ (227,7) Ber.: C 63,29 H 7,97 N 6,15; Gef.: C 63,13 H 7,99 N 6,19.

10 S. Sternhell, Rev. Pure Appl. Chem. 14, 15 (1964).

11 H. A. Szymanski und R. E. Yelin, NMR Band Handbook IFI/Plenum, New York – Washington 1968.

12 H.-J. Müller, Dissertation TU Berlin 1973.

13 L. Birkofer und G. Daum, Chem. Ber. 95, 183 (1962).

14 A. H. Sommers, J. Am. Chem. Soc. 78, 2439 (1956).

15 A. H. Sommers und S. E. Aaland, J. Am. Chem. Soc. 75, 5280 (1953).

16 A. W. Campbell und M. C. Reed, Ind. Eng. Chem. 28, 656 (1936).

1-(2-Methoxy-phenyl)-piperidin (10)

Die Darstellung erfolgte nach ¹⁵. Sdp.₁₂ 137° (Lit. ¹⁵) Sdp.₈ 128°. Ausb.: 12,1 g (63,3 %).
 Perchlorat: Schmp. 211° (Äthanol/Äther). C₁₂H₁₇NO · HClO₄ (291,7) Ber.: N 4,80; Gef.: N 4,82.

1-(2-Methyl-phenyl)-piperidin (12)

Die Darstellung erfolgte nach ¹⁵. Sdp.₁₇ 125° (Lit. ¹⁵) Sdp._{0,6} 65–66°. Ausb.: 9,75 g (55,7 %).
 Perchlorat: Schmp. 208–209° (Äthanol/Äther). C₁₂H₁₇N · HClO₄ (275,7) Ber.: N 5,08; Gef.: N 5,04.

Hg(II)-AeDTA-Dehydrierung von 1-(2-Hydroxy-phenyl)-pyrrolidin (1)

1,0 g 1 5,29 g gelbes Quecksilberoxid und 9,13 g AeDTA (= 8 Oxidat.-Äquiv.). Der Reaktionsansatz färbte sich sofort dunkelgrün. Die Farbe wechselte nach ca. 2 Min. nach dunkelrot und die Abscheidung von Quecksilber setzte ein.
 Abgesch. Quecksilbermenge: Für 4 Oxidat.-Äquiv. Ber.: 245,7 ml 0,1 N NH₄SCN; Gef.: 155,5 ml 0,1 N NH₄SCN (63,3 % d. Th.). Aus dem vermutlich polymeren Reaktionsgemisch konnte keine einheitliche Substanz isoliert werden.

Hg(II)-AeDTA-Dehydrierung von 1-(2-Hydroxy-phenyl)-piperidin (2)

1,0 g 2, 4,89 g gelbes Quecksilberoxid und 8,46 g AeDTA (= 8 Oxidat.-Äquiv.). Die Quecksilberabscheidung trat spontan ein. Die Farbe des Ansatzes nach Beendigung der Reaktion war gelblich rötlich.

Abgesch. Quecksilbermenge: Für 4 Oxidat.-Äquiv. Ber.: 227,1 ml 0,1 N NH₄SCN; Gef.: 246,5 ml 0,1 N NH₄SCN (108,5 % d. Th.). Der bei der Aufarbeitung anfallende dc-einheitliche Rückstand wurde aus Essigester umkristallisiert und als

1-(2-Hydroxyphenyl)-piperidon(2) (6) identifiziert.

Schmp.: 146,5–147,5°. Ausb.: 1,03 g (95,5 %).

IR: OH-Valenzschw. bei 3050 cm⁻¹ (breit), Lactamcarbonyl-Valenzschw. bei 1610 cm⁻¹ (Schulter), C = C-Valenzschw. (Aromat) bei 1670 und 1485 cm⁻¹. C₁₁H₁₃NO₂ (191,2) Ber.: C 69,10 H 6,85 N 7,33; Gef.: C 69,09 H 6,87 N 7,38. Ber.: Mol.-Masse 191,2 Gef.: 191 (ms).

Hg(II)-AeDTA-Dehydrierung von 4-(2-Hydroxy-phenyl)-morpholin (3)

1,0 g 3, 4,85 gelbes Quecksilberoxid und 8,42 g AeDTA (= 8 Oxidat.-Äquiv.). Die Reaktionsdauer betrug 150 Min., Quecksilberabscheidung setzte nach ca. 10 Min. allmählich ein. Die Farbe der Lösung nach Ablauf der Reaktionszeit war dunkelrot.

Abgesch. Quecksilbermenge: Für 4 Oxidat.-Äquiv. Ber.: 224,6 ml 0,1 N NH₄SCN; Gef.: 141,8 ml 0,1 N NH₄SCN (63,1 % d. Th.).

Nach Aufarbeiten des Dehydrierungsansatzes verblieb ein Rückstand von 945 mg, der laut DC neben erheblichen polymeren Anteilen noch Ausgangsverbindung enthielt. Polymeren-Abtrennung über eine Kieselgelsäule (15 cm lang, φ 2 cm) und Ausschütteln des Eluats mit 1proz. Salzsäure ergab nach übliches Isolierung 370 mg Reaktionsprodukt, das als

4-(2-Hydroxy-phenyl)-morpholon-(3) (7) erkannt wurde.

Schmp.: 163–164°. Ausb.: 370 mg (34 %).

IR: OH-Valenzschw. bei 3050 cm⁻¹ (breit), Lactamcarbonyl-Valenzschw. bei 1615 cm⁻¹, C = C-Valenzschw. (Aromat) bei 1570 und 1485 cm⁻¹. C₁₀H₁₁NO₃ (193,2) Ber.: C 62,16 H 5,74 N 7,25; Gef.: C 61,88 H 5,70 N 7,31. Ber.: Mol.-Masse 193,2 Gef.: 193 (ms).

Hg(II)-AeDTA-Dehydrierung von 1-(2-Hydroxy-phenyl)-hexamethylenimin (4)

1,0 g 4, 4,51 g gelbes Quecksilberoxid und 7,78 g AeDTA (= 8·Oxidat.-Äquiv.). Nach spontanem Reaktionseintritt nahm die Lösung allmählich rötliche Färbung an.

Abgesch. Quecksilbermenge: Für 4 Oxidat.-Äquiv. Ber.: 208,8 ml 0,1 N NH_4SCN ; Gef.: 180,0 ml 0,1 N NH_4SCN (86,2 % d. Th.). Die Aufarbeitung des Ansatzes erbrachte 1,02 g eines schnell kristallin erstarrenden dc-einheitlichen Rückstandes, aus dem durch Umkristallisation aus Essig-ester 965 mg

1-(2-Hydroxy-phenyl)-caprolactam (8) isoliert wurden.

Schmp.: 150,5–151,5 °. Ausb.: 965 mg (90,4 %).

IR: OH-Valenzschw. bei 3100 cm^{-1} (breit), Lactamcarbonyl-Valenzschw. bei 1615 cm^{-1} (Schul-ter), C = C-Valenzschw. (Aromat) bei 1578 und 1490 cm^{-1} . $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_2$ (205,3) Ber.: C 70,20 H 7,36 N 6,82; Gef.: C 69,94 H 7,36 N 6,76. Ber.: Mol.-Masse 205,3 Gef.: 205 (ms).

Hg(II)-AeDTA-Dehydrierung von 1-(2-Methoxy-phenyl)-piperidin (10)

1,0 g 10, 4,59 g gelbes Quecksilberoxid und 7,94 g AeDTA (= 8 Oxidat.-Äquiv.). Die Quecksilberabscheidung setzte nach ca. 1 Min. ein, die Farbe der Reaktionslösung wechselte von schwach grünlich nach tief dunkelrot.

Abgesch. Quecksilbermenge: Für 4 Oxidat.-Äquiv. Ber.: 212,5 ml 0,1 N NH_4SCN ; Gef.: 166,5 ml 0,1 N NH_4SCN (78,5 % d. Th.). Das vermutlich polymere Reaktionsprodukt konnte nicht charakterisiert werden.

Hg(II)-AeDTA-Dehydrierung von 1-(2-Methyl-phenyl)-piperidin (12)

1,0 g (5,7 mmol) 12, 2,47 g gelbes Quecksilberoxid, 4,27 g AeDTA (= 4 Oxidat.-Äquiv.) wurden zusammen mit 2,0 g (0,012 mol) Acetylen-dicarbonssäurediäthylester in die Dehydrierungsreaktion eingesetzt. Die Farbe des Ansatzes wechselte von zunächst rötlich-gelb nach grün (lt. DC eine Mischfarbe von gelb und blau).

Abgesch. Quecksilbermenge: Für 2 Oxidat.-Äquiv. Ber.: 114,7 mg 0,1 N NH_4SCN ; Gef.: 85,0 ml 0,1 N NH_4SCN (74,1 % d. Th.). Das nach üblicher Aufarbeitung isolierte zähölige Reaktionsprodukt von rötlich-gelber Farbe enthielt lt. DC keine Ausgangssubstanz mehr, aber etwas Acetylendicarbonssäureester sowie vermutlich polymere Anteile. Der Rückstand wurde in 20 ml 99-proz. Äthanol gelöst und mit Perchlorsäure bis zur schwach sauren Reaktion versetzt. Nach Zugabe von Äther fielen langsam gelbliche Kristalle aus, die durch wiederholtes Lösen in Chloroform und Ausfällen mit Äther gereinigt wurden. Perchlorat: Schmp. 128,5–130° (Chloroform/-Äther). Ausb.: 1,30 g entspr. 1,01 g Base (51,3 %). $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{NO}_4 \cdot \text{HClO}_4$ (443,9) Ber.: C 54,11 H 5,91 N 3,16; Gef.: C 53,74 H 5,86 N 3,11. Base: Ber. Mol.-Masse 343,4 Gef.: 343 (ms).

Die spektralen Daten der Base und ihres Perchlorates sowie die Elementaranalyse charakterisieren die Substanz als

[1-(2-Methyl-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydropyridyl-(5)]-maleinsäurediäthylester (14).

Ein Blindversuch, bei dem nur Acetylendicarbonssäurediäthylester und Dehydrierungsreagens eingesetzt wurden, ergab nur minimale Quecksilberabscheidung, wobei der Ansatz eine blaue Färbung annahm.

Bei Einsatz von 5,0 g (0,028 mol) 12, 7,0 g (0,041 mol) Acetylendicarbonssäureester und den entsprechenden Mengen an gelbem Quecksilberoxid und AeDTA steigerte sich die Ausbeute auf 82,4 % d. Th. (9,8 g Base).