

H. Möhrle und R. Engelsing

Heterocyclengröße als begrenzender Faktor für die Lactambildung*

Aus dem Pharmazeutisch-chemischen Institut der Universität Tübingen

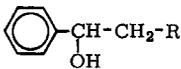
(Eingegangen am 23. Januar 1969)

Dehydrierungsversuche mit Quecksilber(II)-ÄDTA an Aminoalkoholen mit N-Heterocyclen verschiedener Größe zeigen, daß bei Heptamethylenimin-Derivaten zwar eine Dehydrierung eintritt, aber Polymerisierungserscheinungen die sonst übliche Lactambildung verhindern.

The Size of N-Heterocycles as a limiting Factor for the Formation of Lactams

Dehydrogenation experiments with mercuric(II)-EDTA of aminoalcohols with N-heterocycles of different size show that heptamethylenimine-derivatives undergo polymerisation, which prevents the usual formation of lactams.

In früheren Arbeiten wurde über Umsetzungen von β -Hydroxyaminen mit Quecksilber(II)-äthylendiamintetraacetat berichtet. Dabei ergaben das Piperidin- (II) und Hexamethylenimin-Derivat (III) die entsprechenden Lactame VI und VII¹⁾.



| | R | R | Lactambildung bei der Hg(II)-ÄDTA-Dehydrierung |
|-----|---|--|--|
| I |  | V  | - |
| II |  | VI  | + |
| III |  | VII  | + |
| IV |  | VIII  | (+) |

*) Herrn Professor Dr. Dr. h. o. mult. W. Hüchel zum 75. Geburtstag gewidmet.

¹⁾ H. Möhrle, Arch. Pharmaz. 298, 664 (1965).

Beim Pyrrolidin-Abkömmling konnte kein Lactam V erhalten werden, was aus den sterischen Eigenschaften des intermediär zu postulierenden 1-Aza-bicyclo-[0,3,3]-octan-Derivats zu erklären ist.

Überraschend war aber die weitgehende Polymerisation bei der Dehydrierung der Morpholino-Verbindung IV, welche die Lactamausbeute auf etwa 2% reduzierte. Prinzipiell waren hierfür zwei Gründe denkbar:

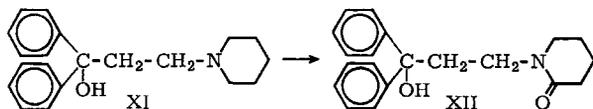
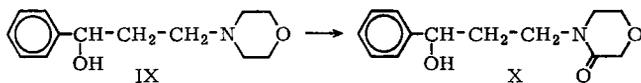
1. Die aus der ersten Dehydrierung resultierende Imoniumverbindung liegt im Gleichgewicht mit der Enaminform vor, die aber in diesem Fall gleichzeitig einen Enoläther darstellt, der in saurem Milieu nicht beständig sein dürfte.

2. Es könnte eine Hydraminspaltung oder eine ähnliche Reaktion vorliegen, die bei Morpholinderivaten besonders leicht verläuft und gleichzeitig an eine β -Hydroxyaminstruktur geknüpft ist.

Ist ersteres der Fall, so muß auch bei Veränderung des Hydroxyalkylrests am Stickstoff die Labilität des Dehydrierungsprodukts erhalten bleiben, während bei der Gültigkeit der zweiten Annahme eine Verlängerung der Seitenkette bzw. die Verschiebung der Hydroxyfunktion in γ -Stellung die Zersetzung verhindern müßte.

Tatsächlich erhält man bei der Quecksilber(II)-ÄDTA-Dehydrierung von 1-Phenyl-3-morpholino-propanol (I) (IX) in gleicher Größenordnung wie beim entsprechenden Piperidinderivat²⁾ das Lactam X.

Bei den N-substituierten Piperidinen mit tertiärer Hydroxyfunktion waren bisher lediglich N- β -Hydroxyäthylderivate³⁾ untersucht worden. Es wurde daher 1,1-Diphenyl-3-piperidino-1-propanol (XI), das als Lyseen® im Handel ist, der Dehydrierung unterworfen, wobei in gleichartiger Reaktion das entsprechende Lactam XII entstand.

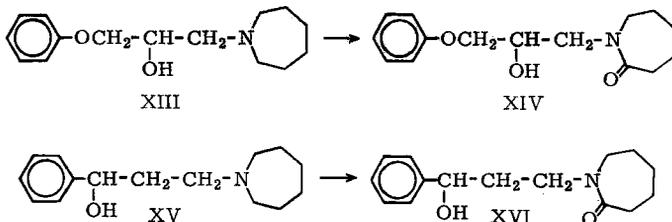


Zur Absicherung des allgemeinen Prinzips der Nachbargruppenbeteiligung bei der Quecksilber(II)-ÄDTA-Dehydrierung wurden noch folgende Aminoalkohole dargestellt und dehydriert⁴⁾:

²⁾ H. Möhrle, Arch. Pharmaz. 298, 612 (1965).

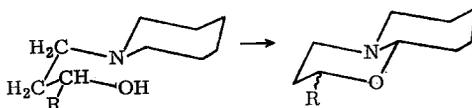
³⁾ H. Möhrle, Arch. Pharmaz. 298, 660 (1965).

⁴⁾ Vgl. Vortragsreferat: H. Möhrle, Angew. Chem. 78, 272 (1966).

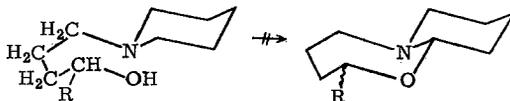


Sie lieferten erwartungsgemäß die entsprechenden Hydroxylactame⁴⁾.

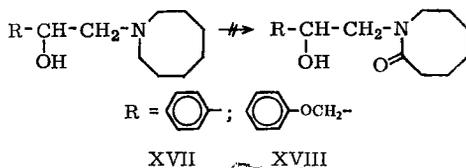
Legt man den vorgeschlagenen Mechanismus⁵⁾ zugrunde, so ist aus der doppelten Dehydrierung von XV zu folgern, daß auch ein Zwischenprodukt mit 6/7-Bicyclus noch relativ leicht gebildet wird, wenn dabei der Siebenring vorliegt und der Sechsring nach der ersten Dehydrierung entsteht:



Die Umkehrung gilt aber nicht! Bei sechsgliedrigen Heterocyclen, die intermediär noch einen Siebenring anellieren sollen, tritt diese intramolekulare Reaktion praktisch nicht ein, so daß auch kein Lactam zu isolieren ist²⁾.



Es erhob sich nun die Frage, ob die Anzahl der Ringglieder des heterocyclischen Anteils der Aminoalkohole beliebig vergrößert werden kann, ohne daß die Lactambildung unterbleibt. Zu diesem Zweck wurden die Heptamethylenimin-Derivate dargestellt.



Die Dehydrierung verlief der Geschwindigkeit und dem Reagenzverbrauch nach in üblicher Weise. Indessen zeigte die Aufarbeitung, daß weitgehend Polymerisate entstanden waren, die zwar im IR-Spektrum im Carbonylbereich Banden aufwiesen, aber weder definierte Lactame noch entsprechende Derivate isolieren ließen. Dabei ist auf Grund von Versuchen unter milderer Bedingungen, die ebenfalls Polymerisate lieferten, eine nachträgliche Veränderung evtl. primärer Produkte auszuschließen.

⁵⁾ H. Möhrle, Arch. Pharmaz. 298, 664 (1965).

Insgesamt scheint es verständlich, daß bei den zu den mittleren Ringen gehörigen Heptamethyleniminderivaten transannulare Umsetzungen und evtl. sich anschließende Folgereaktionen eine entscheidende Rolle spielen.

Wir danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie für die Unterstützung der Arbeit und der Firma Dr. *Hommel's Chemische Werke und Handels-GmbH*, Müllheim/Baden, für die Überlassung von Lyseen®-Wirksubstanz.

Beschreibung der Versuche

ω -Morpholinopropiophenon

Darstellung entsprechend ⁶⁾.

1-Phenyl-3-morpholino-propanol(1) (IX)

Darstellung entsprechend ⁷⁾.

Quecksilber(II)-ÄDTA-Dehydrierung von IX

5 g IX werden zu einer heißen Lösung von 21,6 g Quecksilber(II)-acetat und 25,2 g ÄDTA (entspr. 6 Oxid.-Äquiv.) in 200 ml 1proz. Essigsäure gegeben und der Ansatz mit einem Bunsenventil 2 Std. auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Nach dem Abkühlen wird das Quecksilber rhodanometrisch bestimmt.

Für 4 Oxid.-Äquiv.

Ber.: 903,8 ml 0,1 n NH₄SCN

Gef.: 576,0 ml 0,1 n NH₄SCN

Das Filtrat wird unter Kühlung mit verd. Natronlauge alkalisiert und fünfmal mit Chloroform extrahiert. Zur Entfernung von Ausgangssubstanz werden die vereinigten Chloroformphasen viermal mit 2proz. Salzsäure gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Rückstand: 3,1 g gelbliches Öl mit Zimtgeruch (58,3% d. Th.) = N-(3-Phenyl-2-hydroxy-äthyl)-morpholon(3) (X); IR-Spektrum (CHCl₃): 1644 cm⁻¹ (Lactamcarbonyl).

3,5-Dinitrobenzoat: Umkristallisation aus Toluol, gelbliche Plättchen vom Schmp. 171—173°.

C₂₀H₁₉N₃O₈ (429,4)

Ber.: C 55,94

H 4,46

N 9,79

Gef.: C 56,12

H 4,54

N 9,76

ω -Hexamethyleniminopropiophenon

Darstellung entsprechend ⁸⁾.

1-Phenyl-3-hexamethylenimino-propanol(1) (XV)

Darstellung entsprechend ⁸⁾.

Quecksilber(II)-ÄDTA-Dehydrierung von XV

1 g XV wird in eine heiße Lösung von 2,73 g Quecksilber(II)-acetat und 3,1 g ÄDTA (4 Oxid.-Äquiv.) in 40 ml 1proz. Essigsäure gegeben. Unter Einleiten von Stickstoff wird 60 Min. auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Es tritt sofort Lösung der Substanz ein. Nach 3 Min. Trübung und Beginn der Quecksilberabscheidung.

Abgeschiedenes Quecksilber für 4 Oxid.-Äquiv.

Ber.: 171,4 ml 0,1 n NH₄SCN

Gef.: 121,2 ml 0,1 n NH₄SCN

Nach üblicher Aufarbeitung: 190 mg Basenphase (weitgehend Ausgangssubstanz); 755 mg Neutralphase (71,2% d. Th.). Die Neutralphase wird im Kugelrohr destilliert

⁶⁾ D. W. Adamson und J. W. Billinghamurst, J. chem. Soc. (London) 1950, 1039.

⁷⁾ J. H. Burckhalter und S. H. Johnson jr., J. Amer. chem. Soc. 73, 4829 (1951).

⁸⁾ W. L. Nobles und B. B. Thompson, J. pharmac. Sciences 53, 1554 (1964).

(Übergang bei Luftbadtemp. 195—205°/1 Torr) und blieb ölig. IR-Spektrum (CHCl_3): 1614 cm^{-1} (Lactamcarbonyl).

N-Phenylcarbamat von N-(3-Phenyl-3-hydroxy-propyl)-caprolactam (XVI) (Neutralphase): Schmp. 134—135° nach Umkristallisation aus Äthanol-Äther.

| | | | |
|--|---------------|--------|--------|
| $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3$ (366,4) | Ber.: C 72,10 | H 7,15 | N 7,65 |
| | Gef.: C 72,39 | H 7,19 | N 7,76 |

1-Hexamethylenimino-2-hydroxy-3-phenoxypropan (XIII)

19,8 g (0,2 Mol) Hexamethylenimin, 30 g (0,2 Mol) Phenoxypropenoxid und 20 ml 96-proz. Äthanol werden vereinigt. Nach etwa 10 Min. tritt starke Selbsterhitzung ein, danach wird 15 Tage stehengelassen. Nach dem Ansäuern wird das Äthanol i. Vak. abgezogen, in Wasser aufgenommen, mit Äther wiederholt extrahiert und die Ätherauszüge verworfen. Nach Alkalisierung wird mit Methylenchlorid extrahiert. Nach üblicher Aufarbeitung hinterbleibt 39,0 g Öl (74,4% d. Th.), das durchkristallisiert. Umkristallisation aus Benzol/Äther. Nach „Destillation“ im Sublimator (100—105°/1 Torr) Schmp. 48—49°.

| | | | |
|---|---------------|--------|--------|
| $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{NO}_2$ (249,3) | Ber.: C 72,25 | H 9,30 | N 5,62 |
| | Gef.: C 72,34 | H 9,10 | N 5,71 |

Quecksilber(II)-ÄDTA-Dehydrierung von XIII

1 g XIII; 2,56 g Quecksilber(II)-acetat; 2,99 g ÄDTA; 40 ml 1proz. Essigsäure. Dehydrierungszeit: 60 Min. (unter Stickstoff). Nach 3 Min. Beginn der Quecksilberabscheidung, nach 30 Min. Trübung, nach 60 Min. stark klebriger Niederschlag. Letzterer wird durch Aceton vom Quecksilber getrennt.

| | |
|---|--|
| Abgeschiedenes Quecksilber für 4 Oxid.-Äquiv. | Ber.: 160,4 ml 0,1 n NH_4SCN |
| | Gef.: 132,9 ml 0,1 n NH_4SCN |

Nach üblicher Aufarbeitung: 96 mg Basenphase kristallisiert (Ausgangssubstanz); 910 mg Neutralphase (86,2% d. Th.). Die Neutralphase wird nach Reinigung an Aluminiumoxid (Woelm; neutral, Akt.-Stufe I) im Kugelrohr i. Vak. destilliert (Übergang Luftbad 180—185°/1 Torr) und bleibt ölig. IR-Spektrum (CHCl_3): 1608 cm^{-1} (Lactamcarbonyl).

N-Phenylcarbamat von N-(1-Phenoxy-2-hydroxy-propyl)-caprolactam (XIV) (= Neutralphase): Schmp. 132—133° nach Umkristallisation aus Äthanol.

| | | | |
|--|---------------|--------|--------|
| $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_4$ (382,4) | Ber.: C 69,09 | H 6,85 | N 7,33 |
| | Gef.: C 68,90 | H 6,77 | N 7,18 |

1-Heptamethylenimino-2-hydroxy-2-phenyl-propan (XVII) und

1-Heptamethylenimino-2-hydroxy-3-phenoxypropan (XVIII)

0,05 Mol Heptamethylenimin und 0,05 Mol des jeweiligen Epoxids werden mit 5 ml 96proz. Äthanol versetzt. Dabei tritt Selbsterwärmung auf. Nach dem Stehen über Nacht wird noch 5 Std. auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Aufarbeitung s. o.

| Verbindung | Sdp, bzw. Schmp. | Summenformel | Mol.-Gew. | Elementaranalysen | | |
|-------------|-------------------------------------|---|-----------|-------------------|------|------|
| | | | | C | H | N |
| XVII | Sdp. ₁ 136—139° | $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{NO}$ | 233,3 | Ber.: 77,20 | 9,94 | 6,00 |
| | | | | Gef.: 76,72 | 9,73 | 6,02 |
| XVIII | Sdp. ₁ 138—140° | $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{NO}_2$ | 263,4 | Ber.: 72,96 | 9,57 | 5,32 |
| | | | | Gef.: 72,94 | 9,31 | 5,44 |
| XVII · HCl | Schmp. 153—154° (vorher sintern) | $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{NOCl}$ | 269,8 | Ber.: 66,78 | 8,97 | 5,19 |
| | | | | Gef.: 66,66 | 8,79 | 4,97 |
| XVIII · HCl | Schmp. 109—112° | $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{NOCl}$ | 299,9 | Ber.: 64,08 | 8,74 | 4,67 |
| | | | | Gef.: 64,06 | 8,70 | 4,84 |

Quecksilber(II)-ÄDTA-Dehydrierung von XVII

1 g XVII, 2,73 g Quecksilber(II)-acetat, 3,19 g ÄDTA; 40 ml 1proz. Essigsäure. Gesamdehydrierungszeit: 60 Min. Praktisch momentan Quecksilberabscheidung. Nach 10 Min. Trübung und danach Abscheidung einer klebrigen Masse. Letztere wird mit Aceton und schließlich mit Äthylglykol vom Quecksilber entfernt.

Abgeschiedenes Quecksilber für 4 Oxid.-Äquiv. Ber.: 171,5 ml 0,1 n NH_4SCN
Gef.: 135,2 ml 0,1 n NH_4SCN

Nach üblicher Aufarbeitung (incl. Acetonextrakt): 240 mg Basenphase (DC: Kieselgel HF 254; Fließmittel: Benzol/Aceton/konz. NH_3 70 + 30 + 2; mehrere Punkte hauptsächlich vom Rf 0,52 und 0,32; Ausgangssubstanz Rf 0,92 nur wenig) 730 mg Neutralphase (DC hauptsächlich Rf 0,52). Reinigungsversuch an Aluminiumoxid brachte keine wesentliche Verbesserung. Es konnte auch kein kristallines Dinitrobenzoat erhalten werden.

Quecksilber(II)-ÄDTA-Dehydrierung von XVIII

1 g XVIII, 2,42 g Quecksilber(II)-acetat, 2,83 g ÄDTA, 40 ml 1proz. Essigsäure. Gesamdehydrierungszeit: 60 Min. Dehydrierungsverlauf entspricht weitgehend dem von XVII.

Abgeschiedenes Quecksilber für 4 Oxid.-Äquiv. Ber.: 152,1 ml 0,1 n NH_4SCN
Gef.: 134,4 ml 0,1 n NH_4SCN

Nach üblicher Aufarbeitung: 210 mg Basenphase; 750 mg Neutralphase (DC nicht einheitlich).

Derselbe Ansatz zeigte beim 3tägigen magnetischen Rühren ohne Erhitzen qualitativ denselben Reaktionsverlauf. 260 mg Basenphase; 460 mg Neutralphase.

Abgeschiedenes Quecksilber Gef.: 111,1 ml 0,1 n NH_4SCN

Quecksilber(II)-ÄDTA-Dehydrierung von XI

2,95 g XI (als Base) werden zu einer heißen Lösung von 9,6 g Quecksilber(II)-acetat und 11,2 g ÄDTA (entspr. 6 Oxid. Äquiv.) in 120 ml 1proz. Essigsäure gegeben und unter Einleiten von Stickstoff 90 Min. auf 60° erhitzt. Nach kurzer Zeit löst sich die Base und die Abscheidung von Quecksilber beginnt. Die Lösung färbt sich im Verlauf der Dehydrierung braun und am Boden setzt sich eine braune harzige Masse an. Nach Abkühlung wird filtriert und der Rückstand in Aceton gelöst und das Quecksilber rhodanometrisch bestimmt.

Abgeschiedenes Quecksilber für 4 Oxid.-Äquiv. Ber.: 400 ml 0,1 n NH_4SCN
Gef.: 259 ml 0,1 n NH_4SCN

Nach üblicher Aufarbeitung (incl. Acetonextrakt): 1,4 g Neutralphase (45% d. Th.). Die Neutralphase wird in 10 ml Äthanol aufgenommen und bei -10° auskristallisieren gelassen. Das braune amorphe Produkt wird bei 130°/1 Torr sublimiert und kristallisiert dann aus Äthanol in großen Würfeln vom Schmp. 157—158°. DC: Kieselgel HF 254; Fließmittel: Petroläther (50—70°)/Chloroform/Aceton 1 + 1 + 1; Detektion: Jodkammer; einheitlich Rf 0,65.

$\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NO}_2$ (309,4) Ber.: C 77,64 H 7,49 N 4,53
Gef.: C 77,69 H 7,67 N 4,63

Die Dehydrierung gestaltet sich günstiger bei Verwendung von reinem Hg(II)-ÄDTA -Komplex in 50proz. Äthanol nach ⁹⁾. Die Ausbeute beträgt nach Umkristallisation 53% d. Th.

⁹⁾ H. Möhrle und P. Gundlach, Arch. Pharmaz. 302, 295 (1969).