

H. Hennig und W. Pesch

## Zur Synthese von Diaza-bicyclo-nonan-dicarbonsäureestern

Aus der Fachhochschule Aachen, Abteilung Jülich  
(Eingegangen am 8. November 1973)

Es werden eine Dreistufen- und eine Einstufensynthese von **3**, ausgehend von Acetondicarbonsäureestern, beschrieben und miteinander verglichen. Bei der Dreistufensynthese konnte **2** ohne vorherige Ringspaltung direkt in **3** überführt werden. Die Einstufensynthese war in der Ausbeute stark abhängig von der Art der Estergruppe des Acetondicarbonsäureesters.

### Synthesis of Diaza-bicyclo-nonane-dicarboxylates

A three-step synthesis and a one-step synthesis of **3** are described and compared, starting with acetonedicarboxylates. In the three-step synthesis **2** can be transformed directly into **3** without prior cleavage of the ring. The yield of the one-step synthesis depends very strongly on the nature of the ester group of the acetonedicarboxylate.

Die Einstufensynthese von **3** aus Acetondicarbonsäurediäthylester, Formaldehyd und Methylamin ist sowohl von Anet und Mitarb.<sup>1)</sup> als auch von Kuthan und Palecek<sup>2)</sup> bereits beschrieben worden, jedoch sind die Ausbeuten mit 7% bzw. 5% gering. Wir erhofften uns eine bessere Ausbeute durch eine gezielte Mehrstufensynthese, aufbauend auf bewährten Mannicharbeiten.

Wie bekannt<sup>3)4)</sup> hydrolysieren C-alkylierte Bispidondicarbonsäureester unter Ringspaltung, und aus dem Bicyclus **2** entstehen hierbei Acetaldehyd, Methylamin und 1-Methyl-4-oxo-piperidin-3,5-dicarbonsäureester<sup>3)</sup>. Andererseits reagieren  $\alpha,\alpha'$ -dialkylierte Acetondicarbonsäureester bei der Aminoalkylierung nur mit Formaldehyd, während andere Aldehyde keine cyclisierende Mannich-Kondensation eingehen<sup>4)</sup>.

Es mußte also möglich sein, durch hydrolytische Spaltung von **2** zum 1-Methyl-4-oxopiperidin-3,5-dicarbonsäureester und daraus durch anschließende Mannich-Kondensation mit Formaldehyd und Methylamin nach **3** zu gelangen.

Bei der Mehrstufensynthese stellten wir zuerst durch Mannich-Kondensation **1**<sup>5)</sup>, und daraus den Bicyclus **2**<sup>3)</sup> her. Die anschließende hydrolytische Ringspaltung und erneute Aminomethylierung zu **3** konnte in einer Reaktionsstufe durchgeführt wer-

1 J. Anet, G. K. Hughes, D. Marmion u. E. Ritchie, *Austral. J. Sci. Res., Ser. A* **3**, 330 (1950).

2 J. Kuthan u. J. Palecek, *Collection Czechoslov. Chem. Commun.* **28**, 2260 (1963).

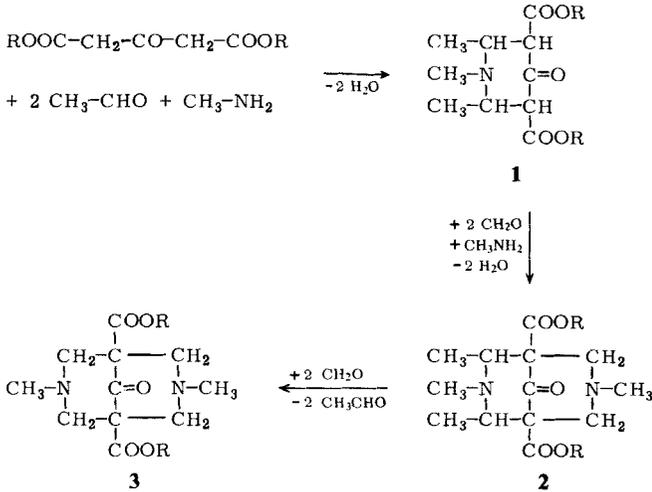
3 C. Mannich u. F. Veit, *Ber. dtsch. chem. Ges.* **68**, 506 (1935).

4 C. Mannich u. P. Schumann, *Ber. dtsch. chem. Ges.* **69**, 2299 (1936).

5 C. Mannich, *Arch. Pharmaz.* **272**, 323 (1934).

den. Es genügte ein kurzes Erwärmen in schwach salzsaurer wäßriger Lösung unter Zusatz von Formalin und Methylamin. Sowohl beim Methyl-, als auch beim Äthylester wurden hierbei Ausbeuten von 80 % erhalten.

Dreistufensynthese:



**3a:** R = CH<sub>3</sub>

**3b:** R = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>

Da aus den Literaturangaben<sup>5)3)</sup> zur Darstellung von **1** und **2** nicht eindeutig hervorgeht, ob sich die Ausbeuten auf das Rohprodukt oder die gereinigte Substanz beziehen, sind die von uns erzielten Ausbeuten mit den zugehörigen Schmelzpunkten in Tabelle 1 zusammengefaßt.

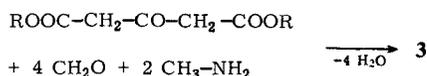
**Tabelle 1:** Ausbeuten der Dreistufensynthese

|            |                                |                     |      |
|------------|--------------------------------|---------------------|------|
| <b>1a:</b> | 72 % d. Th., Schmp. 74 – 75°   | (Lit. <sup>5)</sup> | 76°  |
| <b>b:</b>  | 87 % d. Th., hellgelbes Öl     |                     |      |
| <b>2a:</b> | 63 % d. Th., Schmp. 109 – 111° | (Lit. <sup>3)</sup> | 112° |
| <b>b:</b>  | 49 % d. Th., Schmp. 87 – 88,5° | (Lit. <sup>3)</sup> | 89°  |
| <b>3a:</b> | 81 % d. Th., Schmp. 117°       |                     |      |
| <b>b:</b>  | 80 % d. Th., Schmp. 64°        | (Lit. <sup>1)</sup> | 64°  |

Bezieht man die Ausbeute von **3** auf den eingesetzten Dimethyl- oder Diäthylester der Acetondicarbonsäure, dann beträgt sie bei der Dreistufensynthese für **3a** = 37 % d. Th. und für **3b** = 34 % d. Th.

Bei der Einstufensynthese von **3b–d** wurden verschiedene Ester der Acetondicarbonsäure mit dem Hydrochlorid des Methylamins und Formaldehyd umgesetzt. Wir stellten hierbei fest, daß bei dieser Mannich-Kondensation die Ausbeute von der Estergruppe des eingesetzten Acetondicarbonsäureesters stark abhängig ist. Sie betrug beim Äthyl- und Propylester jeweils 19 % und stieg beim Isobutylester auf 31 %. Vergleicht man die beiden hier aufgezeigten Darstellungswege, so kann abschließend festgestellt werden, daß für die Herstellung des Dimethyl- und des Diäthylesters der 3,7-Dimethyl-3,7-diaza-9-oxo-bicyclo-[3,3,1]-nonan-1,5-dicarbonsäure (**3a**, **3b**) die Dreistufensynthese die weitaus besseren Ausbeuten gibt, während die Einstufensynthese nur dann zu vergleichbaren Ausbeuten führt, wenn vom Diisobutylester der Acetondicarbonsäure ausgegangen wird. Im Zeit- und Arbeitsaufwand ist dann ebenfalls kein gravierender Unterschied, wenn berücksichtigt wird, daß der Dimethyl- oder der Diäthylester der Acetondicarbonsäure käuflich sind, während der Isobutylester erst hergestellt werden muß.

Einstufensynthese:



|   |                    |
|---|--------------------|
| <b>3b:</b> R = C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>  | Ausbeute 19% d.Th. |
| <b>3c:</b> R = CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>                      | „ 19% d.Th.        |
| <b>3d:</b> R = CH <sub>2</sub> - $\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}$ -CH <sub>3</sub> | „ 31% d.Th.        |

## Beschreibung der Versuche

### 1,2,6-Trimethyl-4-oxo-piperidin-3,5-dicarbonsäuredimethylester (**1a**)

Die Aufarbeitung des Reaktionsgemisches bei der Herstellung dieser Verbindung konnte gegenüber der Literatur<sup>5)</sup> verbessert werden. 22 g Acetondicarbonsäuredimethylester und 20 g frisch destillierter Acetaldehyd wurden mit einer Lösung aus 10 g Methylammoniumchlorid, 15 ml Wasser und 10 ml Methanol versetzt. Die Reaktionslösung wurde geschüttelt, bis die Erwärmung nachließ. Die klare gelbe Lösung blieb noch 36 Std. bei Raumtemperatur stehen und wurde dann zur schonenden Entfernung der nicht reagierten flüchtigen Anteile im Rotationsverdampfer bis 45° eingengt. Es wurde noch zweimal Wasser zugesetzt und abdestilliert. Zum Rückstand wurden 100 ml Wasser gegeben und mit verd. Salzsäure auf einen pH-Wert von 3 eingestellt. Nach dreimaligem Ausäthern wurde die wäßrige Phase unter starkem Rühren mit festem Kaliumcarbonat bis zu einem pH-Wert von ca 6,7 versetzt, dann die sich abscheidende, fast weiße kristalline Base in Äther aufgenommen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Den Rückstand (27,8 g = 86 % d. Th.) kristallisierten wir aus Petroläther um. Ausb. 23,3 g (72 % d. Th.), Schmp. 74 – 75° (Lit. 76°).

1b wurde analog hergestellt und fiel als hellgelbes Öl an. Ausb. 87 % d. Th..

Die Herstellung des Dimethyl- und des Diäthylesters der 2,3,4,7-Tetramethyl-3,7-diaza-9-oxo-bicyclo-[3,3,1]-nonan-1,5-dicarbonsäure (2a, 2b) erfolgte ohne wesentliche Änderung nach den Angaben von Mannich u. Veit<sup>3)</sup>. Die von uns erhaltenen Ausbeuten und Schmelzpunkte sind in Tab. 1 aufgeführt.

*3,7-Dimethyl-3,7-diaza-9-oxo-bicyclo-[3,3,1]-nonan-1,5-dicarbonsäuredimethylester (3a)*

6,2 g 2a wurden in 15 ml Wasser aufgeschlämmt und durch Zusatz von konz. Salzsäure bei pH3 aufgelöst. Nach der Zugabe einer Lösung, bestehend aus 3 g Methylammoniumchlorid, 5 g Formaldehyd (35proz.) und 5 ml Wasser wurde 35 Min. auf dem Wasserbad erwärmt. Die Temperatur des Wasserbades betrug 85°. Nach dem Abkühlen der Reaktionslösung wurde die Base durch Zugabe von festem Kaliumcarbonat bei pH10 gefällt, in Äther aufgenommen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Der Rückstand (5,1 g = 90 % d. Th.) wurde aus Petroläther umkristallisiert. Ausb. 4,6 g (81 % d. Th.), Schmp. 117°.

$C_{13}H_{20}N_2O_5$  (284,1) Ber.: C 54,95, H 7,04, N 9,86; Gef.: C 54,94, H 7,18, N 10,04.

3b wurde analog hergestellt. Ausb. 80 % d. Th., Schmp. 64° (Lit.<sup>1)</sup> 64°).

$C_{15}H_{24}N_2O_5$  (312,2) Ber.: C 57,70, H 7,69, N 8,98; Gef.: C 57,55, H 7,83, N 9,08.

*3,7-Dimethyl-3,7-diaza-9-oxo-bicyclo-[3,3,1]-nonan-1,5-dicarbonsäurediisobutylester (3d)*

Eine Lösung aus 9,5 g Methylammoniumchlorid, 21 g Formaldehyd (35proz.) und 20 ml Wasser wurde mit 12,9 g Acetondicarbonsäurediisobutylester versetzt und unter Schütteln 70 ml Äthanol zugegeben, wobei sich der Ester auflöste. Das klare Reaktionsgemisch blieb 4 Tage bei Raumtemperatur stehen. Es wurde i. Vak. bis 35° im Rotationsverdampfer eingengt, noch zweimal je 25 ml Wasser zugesetzt und dieses abdestilliert. Nach dem Verreiben des Rückstandes mit 80 ml Wasser wurden die nichtbasischen Anteile mit Benzol und Äther extrahiert und aus der wäßrigen Schicht die Basen durch Zugabe von Kaliumcarbonat bei pH10–11 abgeschieden. Durch Ausäthern und nach dem Trocknen über Magnesiumsulfat fielen 8,1 g eines rotgelben viskosen Öles an. Diese wurden in 25 ml Aceton gelöst und mit 11,3 ml 48proz. Bromwasserstoffsäure versetzt. Nach 2-stdg. Stehen in Eiswasser konnte filtriert und das kristalline Dihydrobromid durch Auswaschen mit Aceton/Äther von den gelb gefärbten Anteilen gereinigt werden. Das Dihydrobromid (9,2 g) wurde in 35 ml Wasser gelöst, nach Zugabe von Kaliumcarbonat (pH10–11) die sich abscheidende Base in Äther aufgenommen und mit Magnesiumsulfat getrocknet. Nach dem Abdampfen des Äthers erhielten wir ein farbloses viskoses Öl, das langsam auskristallisierte. Ausb. 5,7 g (31 % d. Th.), Schmp. 49°.

$C_{19}H_{32}N_2O_5$  (368,2) Ber.: C 61,97, H 8,69, N 7,61; Gef.: C 61,59, H 8,51, N 7,45.

Nach der gleichen Methode wurden noch der Äthyl- und der Propylester hergestellt. 3b: Ausb. 19 % d. Th., Schmp. 64°; 3c: Ausb. 19 % d. Th., Schmp. 70°.

$C_{17}H_{28}N_2O_5$  (340,2) Ber.: N 8,23, Gef.: N 8,01

Anschrift: Dr. H. Hennig, 5358 Bad Münstereifel, Eschweiler Weg

[Ph 376]