

OTTO DOLD

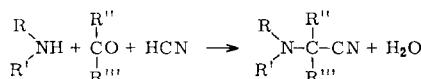
N-Substituierte 2-Carbamoyl-6-cyan-piperidine und 2-Carbamoyl-5-cyan-pyrrolidine

Aus den Chemischen Forschungslaboratorien
der Firma C. F. Boehringer und Soehne GmbH, Mannheim-Waldhof

(Eingegangen am 25. Februar 1963)

Bei der Umsetzung von Glutardialdehyd mit NaCN und primären Aminen in wäßriger-alkalischer Lösung werden in guter Ausbeute 1-substituierte 2-Carbamoyl-6-cyan-piperidine erhalten. Eine analoge Reaktion führt vom Acetonyl-aceton mit NaCN und primären Alkylaminen zu 1-Alkyl-2,5-dimethyl-2-carbamoyl-5-cyan-pyrrolidinen.

Setzt man ein primäres oder sekundäres Amin mit einem Aldehyd oder einem Keton und Blausäure als CH-aktiver Komponente um, so erhält man ein α -Cyan-methyl-derivat des betreffenden Amins. Man kann diesen Vorgang als MANNICH-Reaktion, aber auch als α -Aminonitril-Synthese nach STRECKER auffassen.



(R, R'' = H, Alkyl, Aryl oder Aralkyl; R', R''' = Alkyl, Aryl oder Aralkyl)

Es sind dafür zahlreiche Beispiele und Abwandlungen der Arbeitsweise beschrieben^{1a, b)}, doch ist nur wenig über die Reaktion von primären Aminen mit einer 1,4- oder 1,5-Dicarbonylverbindung und Blausäure bekannt.

So werden aus Acetonylacetone-bis-cyanhydrin oder Acetonylacetone und Blausäure mit primären Aminen N-substituierte 2,5-Dimethyl-2,5-dicyan-pyrrolidine erhalten²⁾. H. E. JOHNSON und D. G. CROSBY³⁾ stellten aus Glutardialdehyd-bis-cyanhydrin und primären Aminen N-substituierte 2,6-Dicyan-piperidine her. R. A. HENRY⁴⁾ gewann 2,6-Dicyan-piperidin (I) aus Glutardialdehyd, Ammoniak und Natriumcyanid in wäßriger Lösung mit 30-proz. Ausbeute.

In der Literatur finden sich Hinweise dafür, daß Cyanhydrine vor der Reaktion mit Aminen wieder in ihre Komponenten zerfallen^{1a, 5)}. Demnach dürfte den erwähnten Reaktionen ein gemeinsamer Mechanismus zugrunde liegen, gleichgültig, ob die Bis-cyanhydrine oder die Dicarbonylverbindungen und Blausäure eingesetzt werden.

In der Absicht, N-substituierte Derivate des 2,6-Dicyan-piperidins darzustellen, untersuchten wir die Reaktion von Glutardialdehyd, Methylamin und Natrium-

¹⁾ a) H. HELLMANN und G. OPITZ, α -Aminoalkylierung, S. 163—174, Verlag Chemie, Weinheim/Bergstr. 1960. b) Methoden der organ. Chemie (Houben-Weyl), 4. Aufl., Bd. 8, S. 279—284, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1952.

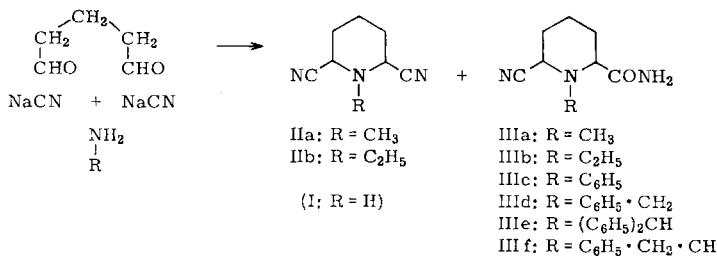
²⁾ RÖHM & HAAS CO. (Erf.: P. L. DE BENNEVILLE und J. S. STRONG), Amer. Pat. 2580738, C. 1953, 918.

³⁾ J. org. Chemistry 27, 1298 [1962].

⁴⁾ J. org. Chemistry 24, 1363 [1959].

⁵⁾ T. D. STEWART und C.-H. LI, J. Amer. chem. Soc. 60, 2782 [1938].

cyanid in wäßriger Lösung in der Kälte. Dabei erhielten wir in guter Gesamtausbeute (etwa 80%) ein Gemisch von 1-Methyl-2,6-dicyan-piperidin (IIa) und 1-Methyl-2-carbamoyl-6-cyan-piperidin (IIIa).



In dem Gemisch überwiegt IIIa (etwa 70% Ausbeute), das infolge seiner geringen Löslichkeit in Toluol von IIa getrennt werden kann (vgl. Versuchsteil). IIa ist mit dem Methylierungsprodukt von I identisch.

Bei der Herstellung von I nach HENRY⁴⁾ erreichten wir 56% Ausbeute; dabei gelang es nicht, Nebenprodukte wie 2-Carbamoyl-6-cyan-piperidin zu isolieren.

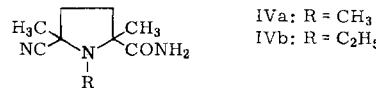
Auch die Reaktion von Äthylamin mit Glutardialdehyd und Natriumcyanid ergibt in der Hauptsache das Cyan-carbonamid IIIb und nur geringe Mengen 1-Äthyl-2,6-dicyan-piperidin (IIb). Aus Aryl- und Aralkylaminen (Anilin, Benzylamin, Benzhydrylamin und β -Phenäthylamin) erhält man unter denselben Bedingungen in der Kälte ausschließlich die in 1-Stellung substituierten 2-Carbamoyl-6-cyan-piperidine (IIIc-f). Die Konstitution der Substanzen vom Typ II und III wurde durch die IR-Spektren gesichert.

JOHNSON und CROSBY³⁾ isolierten IIIa und IIIb mit 1.4 bzw. 6.6% Ausbeute lediglich als Nebenprodukte bei der Herstellung von IIa und IIb aus Glutardialdehyd-bis-cyanhydrin und den entsprechenden Aminen.

Da die 2-Carbamoyl-6-cyan-piperidine III nur dann gebildet werden, wenn R ein größerer Rest als H ist, und auch noch im Falle $\text{R} = \text{CH}_3$ und $\text{R} = \text{C}_2\text{H}_5$ die Di-cyanderivate II isoliert werden können, liegt die Vermutung nahe, daß größere Reste R die Bildung der Verbindungen vom Typ III begünstigen.

Die Umsetzung von primären Aminen mit Glutardialdehyd und Natriumcyanid in wäßriger Lösung in der Kälte zu N-substituierten 2-Carbamoyl-6-cyan-piperidinen (III) scheint also eine auf zahlreiche und verschiedenartige Amine anwendbare Reaktion zu sein.

Setzt man Methyl- oder Äthylamin in wäßriger Lösung mit Acetonylacetone und Natriumcyanid um, so bilden sich mit guter Ausbeute 1,2,5-Trimethyl- bzw. 1-Äthyl-2,5-dimethyl-2-carbamoyl-5-cyan-pyrrolidin (IVa bzw. IVb).



Anstelle von Glutardialdehyd lässt sich also auch ein 1,4-Diketon in die Reaktion einsetzen.

Die α -Carbamoyl- α' -cyan-piperidine und -pyrrolidine III und IV werden möglicherweise durch partielle alkalische Verseifung der Dicyanpiperidine II bzw. der entsprechenden 2,5-Dicyan-pyrrolidine gebildet. Es muß aber auch ein völlig anderer, von JOHNSON und CROSBY³⁾ vermuteter Bildungsmechanismus in Betracht gezogen werden, wonach ein aus Dicarbonylverbindung, primärem Amin und einem Mol. Blausäure gebildetes, bicyclisches 4-Imino-oxazolidin-Derivat als Zwischenprodukt auftreten würde.

Über andere Reaktionsprodukte von 1,4-Dicarbonylverbindungen mit primären Aminen und Natriumcyanid sowie über Umsetzungen der Verbindungen vom Typ II–IV wird später berichtet.

Herrn G. BECHER danke ich für eifrige experimentelle Mitarbeit.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Alle Schmelzpunkte sind unkorrigiert.

I-Methyl-2-carbamoyl-6-cyan-piperidin (IIIa): Der Lösung von 120 g *Natriumcyanid* und 80 g *Methylamin-hydrochlorid* in 600 ccm Wasser läßt man innerhalb von 30 Min. bei etwa 5° langsam 377 ccm einer 25-proz. wäsr. Lösung von Glutardialdehyd (d_4^{20} 1.062) zutropfen; hierbei fällt das kristalline Reaktionsprodukt bereits aus. Man läßt über Nacht bei etwa 5° stehen, saugt ab und wäscht mit Wasser nach. Das Reaktionsprodukt wird im Exsikkator über Kaliumhydroxyd getrocknet und darauf mit wenig heißem Toluol behandelt; dabei geht *I-Methyl-2,6-dicyan-piperidin (IIa)* in Lösung, während IIIa größtenteils ungelöst zurückbleibt. Aus der Toluollösung fallen beim Abkühlen etwa 15 g IIa aus (Ausb. 10%). Aus Methanol Schmp. 131–132°. Das Produkt ist mit dem unten beschriebenen, aus I dargestellten IIa identisch.

Der ungelöste Rückstand liefert aus Toluol oder Methanol 116.4 g (70% d. Th.) IIIa mit Schmp. 200–202° (Lit.³⁾: 197–199°). IR-Banden bei 3300, 3125, 2910, 2210 und 1650/cm.

$C_8H_{13}N_3O$ (167.2) Ber. C 57.46 H 7.86 N 25.13
Gef. C 57.62, 57.79 H 7.84, 7.66 N 24.92, 24.73

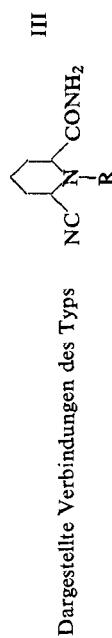
Das *Hydrochlorid von IIIa* wird aus Äthanol umkristallisiert und sublimiert, ohne zu schmelzen, bei 305°.

2,6-Dicyan-piperidin (I; vgl.⁴⁾): Der Lösung von 70 g *Natriumcyanid* und 75 g *Ammoniumchlorid* in 300 ccm Wasser läßt man bei 5–10° 200 ccm 25-proz. *Glutardialdehydlösung* zutropfen. Der Ansatz bleibt 10 Tage bei etwa 5° stehen. Darauf werden die inzwischen ausgefallenen Kristalle abgesaugt, mit Wasser gründlich nachgewaschen, getrocknet und aus Benzol umkristallisiert: 40.1 g (56% d. Th.) I, Schmp. 114–115° (Lit.⁴⁾: Schmp. 114–115°). IR-Banden bei 3390, 2975, 2950, 2875 und 2240/cm.

I-Methyl-2,6-dicyan-piperidin (IIa): 27 g I, 40 g *Methyljodid* und 10.6 g wasserfreies *Natriumcarbonat* werden in 240 ccm *Methyläthylketon* 6 Stdn. unter Rückfluß erhitzt; darauf wird abfiltriert, das Filtrat eingeengt, der Rückstand mit verd. Salzsäure aufgenommen, mit Äther extrahiert, die wäsr. Phase mit Natronlauge alkalisch gemacht, mit Chloroform extrahiert und eingeengt: 11.4 g (39% d. Th.) IIa; aus Toluol Schmp. 130–132° (Lit.³⁾: Schmp. 128–130°). IR-Banden bei 2940, 2910 und 2220/cm.

$C_8H_{11}N_3$ (149.2) Ber. C 64.39 H 7.43 N 28.17 Gef. C 64.54 H 7.38 N 27.72

Darstellung N-substituierter 2-Carbamoyl-6-cyan-piperidine (III): 0.25 Mol prim. Amin werden in Wasser und soviel 6n HCl gelöst, daß die Lösung gerade neutral reagiert. Darauf gibt man 32.5 g *Natriumcyanid* in 200 ccm Wasser zu. Unter Eiskühlung und Rühren läßt



R	Schmp. (aus Lösungsmittel)	Ausb. (%)	IR-Banden bei (cm ⁻¹)	Summenformel (Mol.-Gew.)	C			Bemerkungen
					C	H	N	
C ₆ H ₅ (III b)	211—213° (Toluol)	73	3400, 3195, 2950, 2875, 2230, 1660	C ₉ H ₁₅ N ₃ O (181.2)	Ber. 59.65 Gef. 60.26	8.34 8.10	23.19 23.67	Lit. ³⁾ , Schmp. 189—190° (aus Äthanol)
C ₆ H ₅ (III c)	182—184° (Äthanol)	70	3415, 3260, 3155, 2935, 2230, 1660, 1600	C ₁₃ H ₁₅ N ₃ O (229.3)	Ber. 68.09 Gef. 68.04	6.59 6.64	18.33 18.73	Pikrat: Schmp. 224—225° (aus Äthanol)
C ₆ H ₅ ·CH ₂ (III d)	172—173° (Methanol)	51	3440, 3280, 3175, 2950, 2225, 1660	C ₁₄ H ₁₇ N ₃ O (243.3)	Ber. 69.11 Gef. 69.23	7.04 6.90	17.27 17.37	Pikrat: Schmp. 224—225° (aus Äthanol)
(C ₆ H ₅) ₂ CH (III e)	254° (Zers.-P.) (Methanol)	37	3415, 3280, 3175, 2925, 1696, 1637, 1600	C ₂₀ H ₁₉ N ₃ O (319.4)	Ber. 75.20 Gef. 75.19	6.63 6.75	13.15 13.08	
C ₆ H ₅ ·CH ₂ ·CH ₂ (III f)	162—163° (Gemisch von Ligroin (100—140°) und Essigester)	68	3440, 3310, 3225, 2970, 2875, 2240, 1667, 1612	C ₁₅ H ₁₉ N ₃ O (257.4)	Ber. 70.03 Gef. 70.25	7.44 7.34	16.33 16.06	

man ein Gemisch von 100 ccm 25-proz. wäsr. *Glutardialdehydlösung* und 100 ccm Methanol langsam zutropfen, wobei das Reaktionsprodukt bereits ausfällt. Man röhrt noch eine Stde. bei Raumtemperatur weiter und läßt das Gemisch über Nacht im Kühlschrank stehen. Danach wird die ausgefallene Substanz abgesaugt und mit Wasser gewaschen (Tab.).

1-Äthyl-2,6-dicyan-piperidin (IIb): Die beim Umkristallisieren von IIIb aus Toluol oder Methanol erhaltene Mutterlauge wird bis zur Trockne eingeengt. Der Rückstand liefert, mehrmals aus Isopropylalkohol umkristallisiert, eine geringe Menge IIb vom Schmp. 89 bis 91° (Lit.³⁾: Schmp. 88—89°). IR-Banden bei 2900, 2820 und 2210/cm.

$C_9H_{13}N_3$ (163.2) Ber. C 66.23 H 8.03 N 25.74 Gef. C 66.12 H 8.07 N 25.90

1,2,5-Trimethyl-2-carbamoyl-5-cyan-pyrrolidin (IVa): Zu einer Lösung von 32 g *Natriumcyanid* und 16.9 g *Methylamin-hydrochlorid* in 100 ccm Wasser wird innerhalb von 20 Min. bei 10—15° eine Lösung von 36 g *Acetonylacetone* in 100 ccm Wasser unter Röhren zuge-tropft und noch eine Stde. bei Raumtemperatur weitergerührt. Das sich kristallin ausscheidende Reaktionsprodukt wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet: 36.6 g (81%) IVa. Aus Isopropylalkohol Schmp. 199—201°. IR-Banden bei 3315, 3135, 2905, 2195 und 1667/cm.

$C_9H_{15}N_3O$ (181.2) Ber. C 59.64 H 8.34 N 23.19 Gef. C 59.44 H 8.14 N 23.01

1-Äthyl-2,5-dimethyl-2-carbamoyl-5-cyan-pyrrolidin (IVb): Wie vorstehend erhält man aus *Äthylamin-hydrochlorid*, *Acetonylacetone* und *Natriumcyanid* mit 70% zuerst öliges IVb, das aber bald durchkristallisiert; Schmp. 170—172° (aus Äthanol). IR-Banden bei 3440, 3175, 2985, 2880, 2260 und 1684/cm.

$C_{10}H_{17}N_3O$ (195.3) Ber. C 61.47 H 8.77 N 21.51 Gef. C 61.51 H 8.58 N 21.64