

KURT BODENDORF und RUDOLF MAYER *)

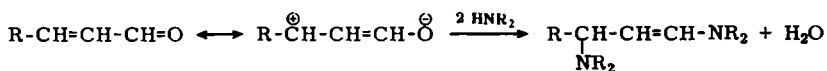
Umsetzung von β -Chlor-acroleinen mit Aminen

Aus dem Pharmazeutisch-Chemischen Institut der Technischen Hochschule Karlsruhe

(Eingegangen am 10. April 1965)

Die Umsetzung von β -Chlor-3.4-dimethoxy-zimtaldehyd ergab mit Piperidin ein mesomeres, stabiles Imoniumchlorid, dessen weitere Reaktionen beschrieben werden. Der homologe β -Chlor-3.4-dimethoxy- α -methyl-zimtaldehyd gibt unter vergleichbaren Bedingungen das Aminal, unter energischen Bedingungen den β -Piperidino-aldehyd.

Die Umsetzung der β -Chlor-acroleine mit Aminen wurde zunächst am Beispiel von β -Chlor-3.4-dimethoxy-zimtaldehyd (1) und Piperidin studiert. Es ist bekannt, daß an α,β -ungesättigte Aldehyde leicht eine nucleophile Addition von sekundären Aminen im folgenden Sinne stattfindet¹⁾:

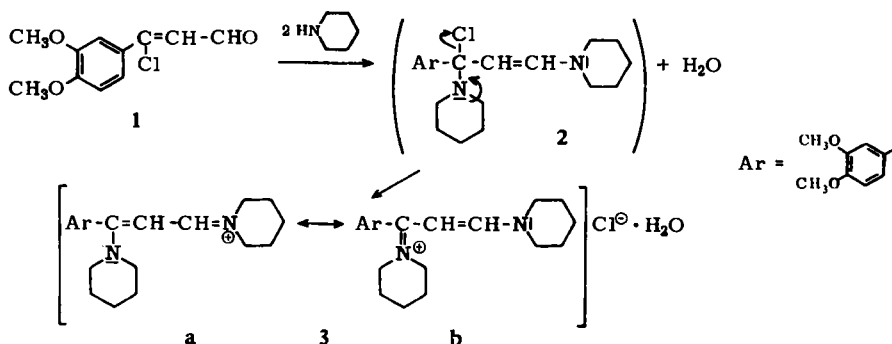


Gibt man zu einer Lösung von 1 in absol. Tetrahydrofuran bei Raumtemperatur zwei Äquivalente Piperidin, so beginnt nach etwa 15 Min. ein farbloser, kristalliner Niederschlag auszufallen, der nach etwa 12 Stunden quantitativ abgeschieden ist. Erwärmung beschleunigt diesen Vorgang stark; bei der Siedehitze von Tetrahydrofuran (65°) ist er in einigen Minuten beendet. Der Niederschlag erwies sich als ein wasserlösliches Chlorid vom Schmp. 213°. Die Summenformel setzt sich aus einem Mol. Chloraldehyd und zwei Moll. Piperidin zusammen. Das IR-Spektrum zeigte keine N—H-Salzbande: Das Chlorid war also kein Hydrochlorid. Das IR-Spektrum wies auch keine CO-Bande mehr auf, zeigte aber eine OH-Schwingung bei 3390/cm (KBr). Nach Trocknen bei 100° i. Vak. bis zur Gewichtskonstanz wurde erneut ein IR-Spektrum aufgenommen. Obwohl der Gewichtsverlust beim Trocknen einem Mol. Wasser entsprach, zeigte das KBr-Spektrum noch eine abgeschwächte OH-Bande. Bei der CHCl_3 -Lösung war diese jedoch verschwunden. Im übrigen stimmten die Spektren überein. Die Verbindung kristallisiert also mit einem Mol. Kristallwasser, gibt dieses beim Trocknen auch ab, ist aber wasserfrei so hygroskopisch, daß beim Verreiben mit KBr das Wasser (z. T.) wieder aufgenommen wird, was bei der CHCl_3 -Lösung nicht der Fall ist.

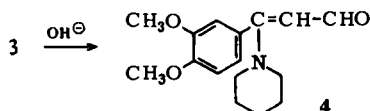
Legt man zur Aufstellung der Strukturformel das oben zitierte Reaktionsschema zu Grunde, so würde zunächst die instabile Zwischenverbindung 2 entstehen, die sich unter Ablösung des Chlors als Anion in das mesomere Imoniumsalz 3 umwandelt, das als Monohydrat aus der Reaktionslösung auskristallisiert.

*) Aus der Dissertat. R. Mayer, Techn. Hochschule Karlsruhe 1964.

1) C. Mannich, K. Handke und K. Roth, Ber. dtsch. chem. Ges. 69, 2112 (1936).



Beim Alkalisieren der wäßrigen Lösung ist eine Hydrolyse des Imoniumchlorids **3a** zu erwarten, da es einen größeren Anteil am Resonanzhybrid besitzt als **3b**. Die Hydrolyse greift tatsächlich in diesem Sinne an, und nach einigen Minuten (also nicht sofort) fällt nach und nach der erwartete Piperidinoaldehyd **4** aus.



Als Amin gibt **4** mit ätherischer Salzsäure ein Hydrochlorid und als Carbonylverbindung ein Phenylhydrazon. Den Beweis dafür, daß die Hydrolyse an der Imoniumstruktur **3a** und nicht an **3b** angreift, liefert die Reduktion mit Lithiumalanat und die katalytische Hydrierung.

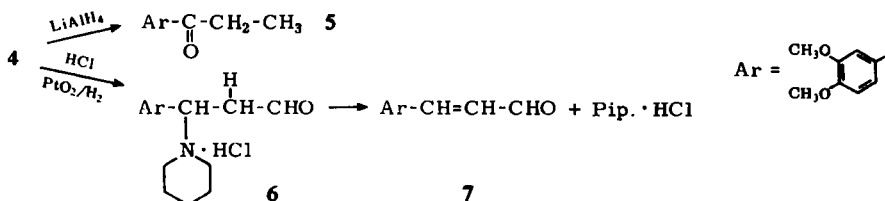
Bemerkenswert an **4** ist noch die intensive Rotfärbung der methanolischen Lösung mit verdünnter FeCl_3 -Lösung. Bei hoher Konzentration fällt ein roter Niederschlag aus.

REDUKTION VON **4** MIT LITHIUMALANAT

Beim Arbeiten mit einem Überschuß an LiAlH_4 wird die Aldehydgruppe bis zur Methylgruppe reduziert. Das entstandene Enamin wird bei der Aufarbeitung des Reaktionsgemisches zum Enol hydrolysiert, das sich zum Keton isomerisiert. Die Identität des gewonnenen Propioverätrens (**5**) wurde durch den Misch-Schmelzpunkt mit authentischer Substanz bewiesen.

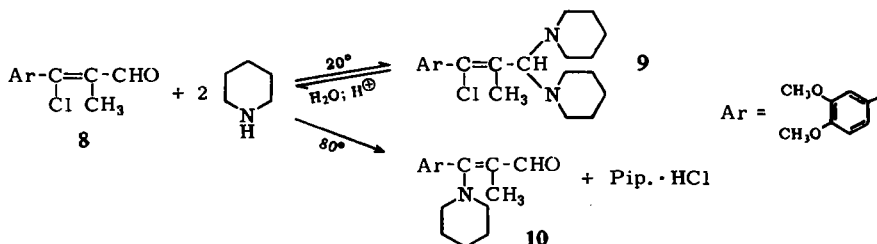
KATALYTISCHE HYDRIERUNG VON **4**

4 läßt sich weder mit Pd/Kohle noch mit Raney-Nickel hydrieren. Nur das Hydrochlorid nimmt über PtO_2 ein Mol. H_2 auf. Das primäre Hydrierungsprodukt **6** ist



blaßgelb und ölig, spaltet aber beim Stehenlassen und beim Umkristallisieren Piperidin-hydrochlorid ab und liefert 3,4-Dimethoxy-zimtaldehyd (7).

Anders verhält sich der homologe β -Chlor-3,4-dimethoxy- α -methyl-zimtaldehyd (8). Die absol. ätherische Lösung von 8 mit Piperidin blieb auch nach 5tägigem Stehenlassen klar. Ihr Abdampfrückstand lieferte aus Petroläther farblose Kristalle, die sich zwischen 95 und 105° zersetzen und mit verd. Salzsäure den eingesetzten Aldehyd zurückbilden. Das IR-Spektrum zeigt weder eine CO- noch eine OH-Bande. Wie die Analyse bestätigte, handelt es sich um das Aminal 9 des eingesetzten Aldehyds.



Kocht man jedoch den Chloraldehyd 8 mit Piperidin in absol. Benzol unter Rückfluß, so fällt langsam Piperidin-hydrochlorid aus. Erst nach 4tägigem Kochen hatte sich dieses quantitativ abgeschieden. Das Filtrat liefert den Piperidinoaldehyd 10 in blaßgelben Kristallen vom Schmp. 115°.

Dem Fonds der Chemischen Industrie haben wir für Unterstützung zu danken.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Umsetzung von β -Chlor-3,4-dimethoxy-zimtaldehyd (1) zu 3: Aus einer Lösung von 23 g 1 (0.10 Mol) in 100 ccm absol. THF begann auf Zugabe von 22 g Piperidin (0.25 Mol) nach etwa 15 Min. ein farbloser, kristalliner Niederschlag auszufallen, der nach etwa 12 Stdn. quantitativ abgeschieden war. In der Hitze konnte die Reaktionsdauer auf einige Min. reduziert werden. Aus absol. Aceton/Äther Ausb. 36 g (91%), Schmp. 211–213°, leicht löslich in Wasser (mit neutraler Reaktion) und in Alkoholen.

$\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_2\text{Cl} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (396.9) Ber. C 63.54 H 8.38 Cl 8.94 N 7.06
Gef. C 63.34 H 8.38 Cl*) 8.80 N 7.03

*) Durch Titration, Trocknungsverlust von 109.3 mg Einwaage: 5.4 mg (ber. 5.0 mg)

β -Piperidino-3,4-dimethoxy-zimtaldehyd (4): 20 g 3 (50 mMol) wurden in etwa 50 ccm Wasser gelöst und diese Lösung stark alkalisch gemacht. Nach einigen Min. begann sich ein gelblicher öliger Niederschlag abzuscheiden, der mit Essigester ausgeschüttelt wurde (in Äther ist die Substanz schwer löslich). Den Essigester-Rückstand kristallisierte man aus Ligroin/Essigester (1:1) um. Ausb. 12.5 g (90%), Schmp. 109°, farblose Prismen, schwer löslich in Kohlenwasserstoffen.

$\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}_3$ (275.4) Ber. C 69.79 H 7.69 N 5.09 Gef. C 70.07 H 7.87 N 5.12

Hydrochlorid: Aus absol. Aceton mit äther. Salzsäure, Schmp. 163–165°.

Phenylhydrazon: Aus methanol. Lösung mit Phenylhydrazin gelber, kristalliner Niederschlag, aus Methanol Schmp. 184–185°.

$\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_2$ (365.5) Ber. C 72.30 H 7.46 N 11.50 Gef. C 72.40 H 7.51 N 11.72

Reduktion von 4 mit Lithiumalanat zu 3.4-Dimethoxy-propiofenon (5): Eine Lösung von 2.8 g 4 (10 mMol) in 20 ccm absol. Benzol und 20 ccm absol. Äther wurde unter Eiskühlung und Rühren unter Stickstoff in eine Suspension von 0.4 g $LiAlH_4$ (10 mMol) in 50 ccm Äther getropft. Nach 1 stdg. Erwärmen auf dem Wasserbad wurde unter erneuter Eiskühlung mit 1 ccm Wasser zersetzt und der Rückstand der abdestillierten äther. Phase mit 2*n* HCl aufgenommen, um das *Enamin* zu hydrolysieren. Dabei fiel nach und nach ein farbloser Niederschlag (5) aus, der sich nach etwa 2 Stdn. quantitativ abgeschieden hatte. Aus Petroläther Schmp. 58°. Ausb. 1.5 g (69%).

Katalytische Hydrierung von 4: 3.1 g von 4-Hydrochlorid (10 mMol) wurden in Methanol über PtO_2 hydriert. Wasserstoff-Aufnahme 250 ccm (11 mMol). Das Lösungsmittel wurde i. Vak. abgezogen und der blaßgelbe, zähflüssige Rückstand mit Wasser aufgenommen. Beim Alkalisieren fiel ein blaßgelbes Öl aus, das ausgeäthert und schließlich aus Petroläther umkristallisiert wurde: 1.6 g (83%), Schmp. 82°, blaßgelbe Plättchen von 3.4-Dimethoxy-zimtaldehyd (7).

Umsetzung von β -Chlor-3.4-dimethoxy- α -methyl-zimtaldehyd (8) mit Piperidin zum Aminoal 9: Zu einer Lösung von 2.5 g 8 (10 mMol) in 25 ccm absol. Äther wurden 2.5 g Piperidin (30 mMol) gegeben und die Lösung 4 Tage bei Raumtemperatur stehengelassen. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels gab der Rückstand aus Petroläther 3.4 g (85%) 9, Schmp. 95–105° (Zers.).

$C_{22}H_{33}ClN_2O_2$ (392.9) Ber. C 67.24 H 8.46 N 7.13 Gef. C 67.21 H 8.60 N 7.07

β -Piperidino-3.4-dimethoxy- α -methyl-zimtaldehyd (10): Eine Lösung von 5.0 g 8 (20 mMol) in absol. Benzol wurde mit 5.1 g Piperidin (60 mMol) etwa 100 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Erst nach dieser Zeit war die ber. Menge Piperidin-hydrochlorid quantitativ ausgefallen. Dieses wurde abgesaugt und das Lösungsmittel des rotgefärbten Filtrats abdestilliert. Der Rückstand lieferte aus Petroläther/Essigester (1 : 1) 4.5 g (78%) 10, Schmp. 115°.

$C_{17}H_{23}O_3$ (289.4) Ber. C 70.56 H 8.01 N 4.85 Gef. C 70.02 H 8.11 N 4.80

Hydrochlorid: Aus absol. Aceton mit äther. Salzsäure, Schmp. 170° (aus absol. Aceton/Isopropylalkohol).

[201/65]