

Kurzmitteilungen

Arch. Pharm. (Weinheim) 318, 655–658 (1985)

Cyclobutanon-Enamine: Synthese und Reaktionen des N-(1-Cyclobutenyl)-piperidins

Cyclobutanone-Enamines: Synthesis and Reactions of N-(1-Cyclobutenyl)piperidine

Klaus Th. Wanner* und Annerose Kärtner

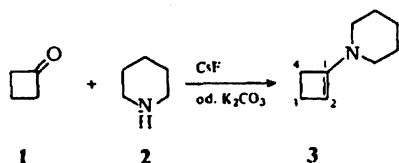
Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität München, Sophienstraße 10,
8000 München 2

Eingegangen am 5. Dezember 1984

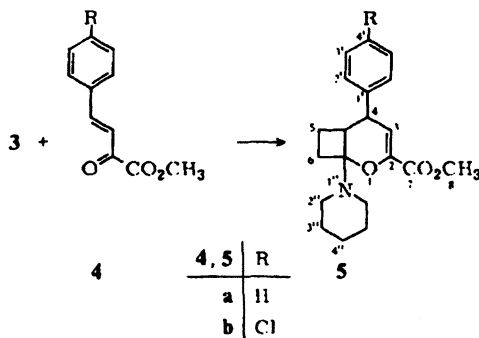
0365-6233/85/0707-0655 \$ 02.50/0

© VCH Verlagsgesellschaft mbH, D-6940 Weinheim, 1985

Im Gegensatz zu den leicht zugänglichen Enaminen höhergliedriger Cycloalkanone¹⁾ können, Literaturangaben zufolge, Cyclobutanon-Enamine nicht dargestellt werden²⁾. Auch wir haben versucht, solche Enamine zu gewinnen in der Erwartung, daß diese reaktiven Cyclobutanon-Derivate einen neuen Zugang zu Carbo- und Heterocyclen mit anelliertem entständigem Cyclobutanring erlauben; diese Struktur trifft man in Naturstoffen an³⁾.

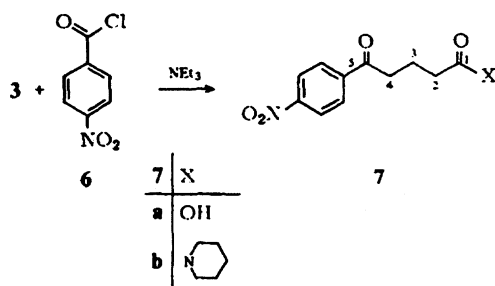


Tatsächlich gelang es uns, durch Umsetzen von Cyclobutanon (**1**) mit Piperidin (**2**) nach einem abgeänderten *Mannich-Davidson-Verfahren*⁴⁾ **3** in Lösung zu gewinnen. Die Reindarstellung war wegen der hohen Reaktivität nicht möglich. Das Vorliegen der Verbindung **3** wird durch das ¹H-NMR-Spektrum bestätigt: Neben Signalen für die Piperidinringprotonen sind zwei Multipletts ($\delta = 2.08\text{--}2.25$ ppm, H-3; $\delta = 2.39\text{--}2.55$ ppm, H-4) und ein signifikantes Pseudosingulett⁵⁾ ($\delta = 4.37$ ppm, H-2) nachzuweisen.



3 bewährte sich bei ersten Anellierungsversuchen, die nach bekanntem Verfahren durchgeführt wurden⁶⁾. So ergab die Cycloaddition mit den Benzylidenbrenztraubensäureestern **4a** und **4b**, die Cyclobutapyrane **5a** bzw. **5b**. Erwähnenswert ist, daß im ¹H-NMR-Spektrum beider Pyran-Derivate das Signal des Olefinprotons (H-3) zu einem Doppeldublett aufgespalten ist. Durch eine gezielte Entkopplung von H-4a wurde nachgewiesen, daß hierfür eine „Long-range“ Kopplung ($J_{3,4a}$) zusätzlich zur vicinalen Kopplung ($J_{3,4}$) verantwortlich ist.

Um das Verhalten gegenüber Acylierungsreagenzien zu untersuchen, wurde **3** mit Triethylamin und dem Säurechlorid **6** versetzt. Nach Hydrolyse mit verdünnter Salzsäure erhielten wir die Ketocarbonsäure **7a** und deren Amid-Derivat **7b**. Im Endergebnis ist dieses Resultat vergleichbar mit der bekannten Säurespaltung von 2-Acylcycloanon⁷⁾.



Ungeklärt ist, ob die Ringaufspaltung auf der Stufe des Acylenamins oder des 2-Acylcyclobutanons erfolgte.

Herrn Prof. Dr. F. Eiden danke ich für die anregenden Diskussionen und die großzügige Förderung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil

Schmp.: nicht korr. – IR: Acu Lab 6 (Beckman). – $^{13}\text{C-NMR-Spektren}$: WP 80 (Bruker). – $^1\text{H-NMR-Spektren}$: T 60 (Varian) und WP 270 SY (Bruker). – MS: CH 7 (Varian). Sämtliche Umsetzungen wurden unter Stickstoff durchgeführt.

N-(1-Cyclobutenyl)-piperidin (3)

0.70 g (10 mmol) 1 wurden mit einem Überschuß an 2 und K_2CO_3 (od. CsF) solange bei Raumtemp. gerührt, bis 1 $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch nicht mehr nachzuweisen war. Nach Zugabe absol. 1,2,4-Trichlorbenzols und Abdampfen von überschüssigem 2 i. Vak. wurde 3 in Lösung erhalten. $^1\text{H-NMR}$ (1,2,4-Trichlorbenzol): δ (ppm) = 1.30–1.65 (m, 6H, Pip.), 2.08–2.25 (m, 2H, H-3), 2.39–2.55 (m, 2H, H-4), 2.60–2.89 (m, 4H, Pip.), 4.37 (Pseudosingulett, 1H, H-2).

4a,5,6-Trihydro-4-phenyl-6a-piperidino-4H-cyclobuta[b]pyran-2-carbonsäuremethylester (5a)

Die vorhergehend beschriebene Lösung von 3 (aus 10 mmol 1) wurde bei Raumtemp. so lange mit 4a versetzt, bis dessen Eigenfarbe (gelb) in der Reaktionsmischung bestehen blieb (1.12 g = 5.9 mmol, 4a). Das Lösungsmittel wurde i. Vak. abgedampft und der Rückstand aus absol. THF kristallisiert. Farblose Kristalle, Schmp. 146–147.5°, Ausb. 1.26 g (65.2%). – $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{NO}_3$ (327.4) Ber. C 73.4 H 7.70 N 4.3; Gef. C 73.3 H 7.58 N 4.0 Mol.-Masse 327 (ms). – IR (KBr): 1725 (C=O), 1640 (C=C) cm^{-1} . – $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 16.3 (t, C-5), 24.2 (t, C-4''), 25.7 (t, C-3''), 31.3 (t, C-6), 38.9 (d, C-4^{8b}), 42.8 (d, C-4a^{8b}), 45.2 (t, C-2''), 51.8 (q, C-8), 96.5 (s, C-6a), 109.2 (d, C-3), 126.3 (d, C-4'), 127.7, 128.2 (dd, C-2', C-3'), 140.6 (s, C-1'), 145.2 (s, C-2), 163.4 (s, C-7). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 1.24–1.45 (m, 2H, H-5), 1.45–1.65 (m, 6H, H-3'', H-4''), 1.98–2.19 (m, 2H, H-6), 2.55–2.79 (m, 4H, H-2''), 2.91–3.03 (m, 1H, H-4a), 3.75 (dd, $J = 2.8/7.2$ Hz, 1H, H-4), 3.85 (s, 3H, H-8), 6.18 (dd, $J = 0.8/2.8$ Hz, 1H, H-3), 7.12–7.38 (m, 5H, H-2', H-3', H-4').

4-(4-Chlorphenyl)-4a,5,6-trihydro-6a-piperidino-4H-cyclobuta[b]pyran-2-carbonsäuremethylester (5b)

Darstellung analog 5a aus 3 (aus 10 mmol 1) und 1.46 g (6.5 mmol) 4b. Farblose Kristalle, Schmp. 128–130.5° (Zers.), Ausb. 0.76 g (32.3%). – $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{NO}_3\text{Cl}$ (361.9) Ber. C 66.4 H 6.69 Cl 9.8 N 3.9; Gef. C 66.5 H 6.76 Cl 9.7 N 3.9 Mol.-Masse 361 (ms). – IR (KBr): 1725 (C=O), 1635 (C=C) cm^{-1} . –

^{13}C -NMR (CDCl_3): δ (ppm) = 16.2 (C-3), 24.2 (C-4 $''$), 25.7 (C-3 $''$), 31.2 (C-6), 38.3 (C-4 $^{\text{B}}$), 42.6 (C-4 $^{\text{A}}$), 45.2 (C-2 $''$), 51.8 (C-8), 96.5 (C-6a), 108.2 (C-3), 128.4, 129.0 (C-2', C-3'), 132.3 (C-4'), 139.2 (C-1'), 145.5 (C-2), 163.2 (C-7). - ^1H -NMR (CDCl_3): δ (ppm) = 1.23–1.43 (m, 2H, H-5), 1.43–1.65 (m, 6H, H-3 $''$, H-4 $''$), 1.97–2.20 (m, 2H, H-6), 2.54–2.76 (m, 4H, H-2 $''$), 2.85–3.00 (m, 1H, H-4a), 3.72 (dd, J = 2.7/7.2 Hz, 1H, H-4), 6.10 (dd, J = 0.9/2.7 Hz, 1H, H-3), 7.11, 7.29 (d,d, J = 8.4 Hz, J = 8.4 Hz, H-2', H-3').

5-(4-Nitrophenyl)-5-oxo-pentansäure (7a) und 5-(4-Nitrophenyl)-5-oxo-pentanoylpiperidid (7b)

Die oben beschriebene Lösung von **3** (aus 10 mmol **1**) wurde mit 0.66 g (6.5 mmol) Triethylamin und 0.93 g (5.0 mmol) **6** (in 2 ml absol. THF) versetzt. Es wurde 18 h bei Raumtemp. gerührt und nach Zusatz von 10 ml 1N-HCl weitere 48 h. Die organische Phase wurde mit H_2O geschüttelt und mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung extrahiert. Die NaHCO_3 -Extrakte wurden mit Ether überschichtet und mit verd. HCl angesäuert. Die Etherphase wurde getrocknet (Na_2SO_4) und i. Vak. eingengt. Gelbe Kristalle (**7a**), Schmp. 105–109.5°, Ausb. 0.34 g (28.7%). - $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{NO}_5$ (237.2) Ber. C 55.7 H 4.67 N 5.9; Gef. C 55.7 H 4.93 N 5.8 Mol.-Masse 237 (ms). - IR (KBr): 3200–2400 (O-H), 1705 (C=O), 1690 (C=O) cm^{-1} . - ^1H -NMR (CDCl_3): δ (ppm) = 1.93–2.38 (m, 2H, H-3), 2.38–2.73 (m, 2H, H-2), 3.13 (t, J = 6.5 Hz, 2H, H-4), 8.06, 8.24 (AB System, J = 9.0 Hz, 4H, $-\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2$). Die verbliebene org. Phase wurde i. Vak. eingengt und der Rückstand sc gereinigt (Kieselgel 0.063–0.200 mm, Ethylacetat: Methylenchlorid = 1:1). Gelbe Kristalle (**7b**), Schmp. 75–77.5° (Diisopropylether), Ausb. 0.42 g (27.6%). - $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4$ (304.3) Ber. C 63.1 H 6.62 N 9.2; Gef. C 62.9 H 6.61 N 9.2 Mol.-Masse 304 (ms). - IR (KBr): 1680 (C=O), 1635 (C=O) cm^{-1} . - ^1H -NMR (CDCl_3): δ (ppm) = 1.32–1.80 (m, 6H, Pip.), 1.93–2.37 (m, 2H, H-3), 2.37–2.65 (m, 2H, H-2), 3.18 (t, J = 6.5 Hz, 2H, H-4), 3.32–3.73 (m, 4H, Pip.), 8.13, 8.27 (AB System, J = 9.5 Hz, 4H, $-\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2$).

Literatur

- 1 Vgl.: a) A. G. Cook, *Enamines; Their Synthesis Structure and Reactions*, Marcel Dekker, Inc., New York 1969; b) P. W. Hickmott, *Tetrahedron* **38**, 1975 (1982); c) P. W. Hickmott, *ibid.* **38**, 3363 (1982); d) J. K. Whitesell und M. A. Whitesell, *Synthesis* **1983**, 517.
- 2 a) M. E. Kuehne, *J. Am. Chem. Soc.* **81**, 5400 (1959); b) F. T. Bond und W. E. Musa, *Chem. Ind. (London)* **1966**, 1380.
- 3 S. Beckmann und H. Geiger, Verbindungen mit Cyclopropan- und Cyclobutanringen aus Naturstoffen, in Houben-Weyl, *Methoden d. Org. Chemie*, Bd. IV/4, 4. Aufl., S. 445, Thieme Verlag, Stuttgart–New York 1971.
- 4 C. Mannich und H. Davidson, *Chem. Ber.* **69B**, 2106 (1936).
- 5 Vgl. hierzu das ^1H -NMR-Spektrum des 1-Trimethylsilyloxy-cyclobutens, E. Friedrich und W. Lutz, *Chem. Ber.* **113**, 1245 (1980).
- 6 a) Dissertation W. Winkler, LMU München, München 1982; b) F. Eiden, W. Winkler, K. Th. Wanner und A. Markhauser, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **318**, 648 (1985).
- 7 a) S. Hünig, E. Benzing und E. Lücke, *Chem. Ber.* **91**, 129 (1958); b) S. Hünig und W. Lendle, *ibid.* **93**, 913 (1960).
- 8 Diese Zuordnung ist aufgrund der Restkopplungskonstanten (J^{R}) im „off-resonance“-Spektrum wahrscheinlich. R. M. Silverstein, G. C. Bassler und T. C. Morrill, *Spectrometric Identification of Organic Compounds*, 4. Aufl., S. 255, John Wiley & Sons, New York–Toronto 1981.

[KPh 337]