

Lactone, 22. Mitt.¹⁾:

Zur Synthese und Reduktion von α -Aminomethylen- δ , δ -diphenyl- δ -valerolactonen

Jochen Lehmann^{*,+)}, Michael Neugebauer⁺⁺⁾ und Norbert Marquardt⁺⁾ ⁺⁾ Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität Hamburg, Bundesstr. 45, D-2000 Hamburg 13⁺⁺⁾ Pharmazeutisches Institut der Universität Bonn, Kreuzbergweg 26, D-5300 Bonn 1

Eingegangen am 14. März 1989

Durch Behandlung mit Tris-(dimethylamino)-methan bzw. Formylierung und Umsetzung mit Piperidin wird **1** in **5a,b** überführt, die sich im Gegensatz zum homologen **6** und anderen α -Aminomethylen- γ und δ -lactonen nicht zu entspr. α -Aminomethyl-lactonen **4a,b** reduzieren lassen. Aus präparativen und gc/ms-analytischen Untersuchungen wird deutlich: In α -Stellung eines δ , δ -diarylierten δ -Lactons ist eine Aminomethylgruppierung instabil und eliminiert leicht Amin. Als Endprodukte treten **7** (NaCNBH₃) oder **9** (H₂/Pt) auf. Öffnet sich im Reaktionsverlauf der Lactonring, so bleibt auch die Aminomethylgruppe erhalten und **10,11** werden gebildet. **5a** zeigt am isolierten Meerschweinchen-Ileum keine H₁-antihistaminische und nur schwache parasymphatholytische Wirkung.

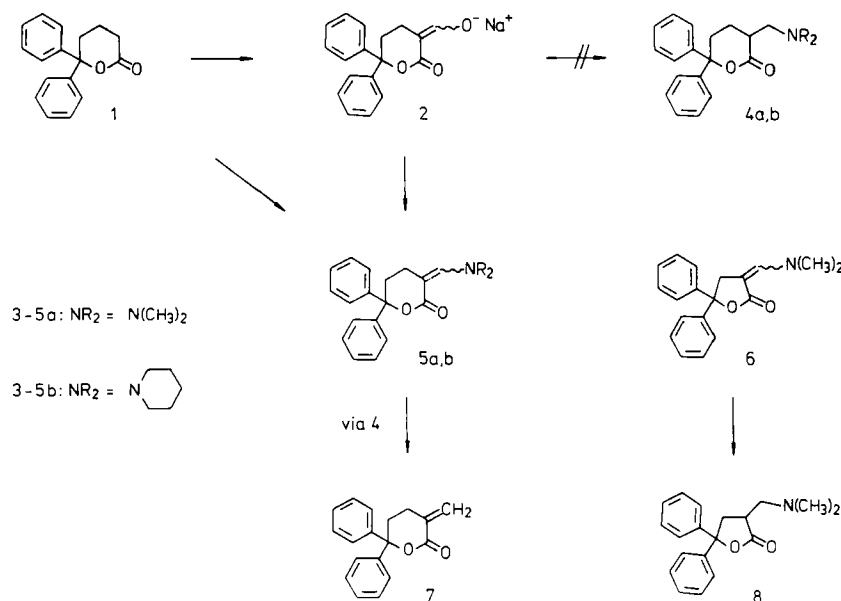
Lactones, XXII¹⁾: Synthesis and Reduction of α -Aminomethylene- δ , δ -diphenyl- δ -valerolactones

Treatment with tris-(dimethylamino)-methane resp. formylation and reaction with piperidine transfer **1** to **5a,b**, which can not be reduced to the corresponding α -aminomethyl-lactones **4a,b**, in contrast to the homologue **6** and other α -aminomethylene- γ and δ -lactones. Isolation of products and gc/ms-investigations verify the reaction course: The aminomethyl moiety in α -position of δ , δ -diarylated δ -lactones is instable and eliminates amine to give **7** (NaCNBH₃) or **9** (H₂/Pt). Only cleavage of the lactone ring enables the formation of stable aminomethyl compounds (**10,11**). **5a** shows weak parasymphatholytic and no H₁-antihistaminic activity at the isolated guinea-pig ileum.

In Fortsetzung unserer Untersuchungen über "lactonisier-te" Wirkstrukturen wollten wir, nach einer Reihe analoger γ -Lactone²⁾, " δ -lactonisierte" Diphenylalkylamine **4** herstellen und auf histaminolytische und cholinolytische Wirkung prüfen. Dazu überführten wir zunächst **1**³⁾ in **2**, dessen Strukturen über das freie Enol gesichert wurde.

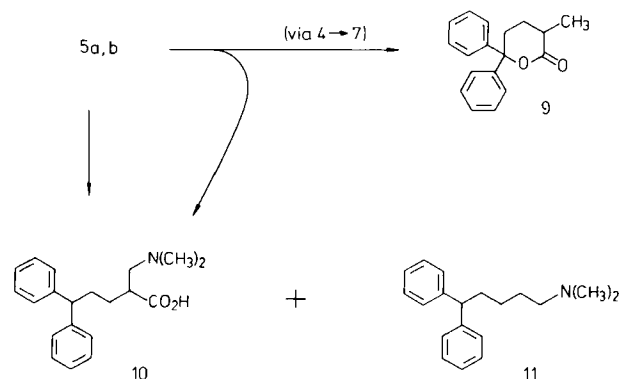
Reduktive Aminalkylierungen mit α -Formyl- γ und δ -lactonen, eingesetzt als Alkalienolate, zu α -Aminomethyl-lactonen, ohne Isolierung der intermediären Enamine, sind bekannt^{4,5)}. Wir stellten α -Aminomethyl- γ , γ -diphenylbutyrolactone auf diese Weise her⁶⁾ und erwarteten für die Überführung von **2** in **4** keine Probleme.

Bei der Umsetzung von **2** mit den Amin-Hydrochloriden **3a,b** unter Standardbedingungen erhielten wir jedoch Produktgemische, deren analytische Untersuchungen die Bildung von **4a,b** ausschloß. Auch durch Variation der Reaktionszeit, des Lösungsmittels - Dimethoxyethan anstelle von Methanol -, des Molverhältnisses der drei Komponenten⁴⁾ und des pH-Werts⁵⁾ sowie der Einsatz anderer δ -Lactone - bis-4-Chlorphenyl, bis-4-Fluorphenyl³⁾ - und Amine - Morpholin-, Benzylamin-Hydrochlorid - führten nicht zur Struktur **4**.



Angesichts dieses Mißerfolgs sollten die beiden Teilschritte der reduktiven Aminalkylierung getrennt durchgeführt werden. Die erfolgreiche Darstellung von **5b** aus **2** und **3b** zeigt, daß das Problem nicht in der Enaminbildung liegt. Zur Untersuchung des zweiten Teilschrittes sollten uns noch **5a** und - als homologes Vergleichsmaterial - **6** dienen, deren Synthese noch einfacher aus den ω,ω -Diphenyllactonen und Tris-(dimethylamino)-methan gelang. Bei identischen Reaktionsbedingungen führte die NaCNBH_3 -Reduktion aller Aminomethylenlactone bei **6** zum erwarteten **8**, bei **5a,b** dagegen zum Hauptprodukt **7**. Dies überrascht, da bisher kein unterschiedliches Reduktionsverhalten zwischen α -Enamino- γ - und δ -lactonen festgestellt wurde⁴⁾.

Eine weitere Möglichkeit, α -Aminomethylen- γ - und δ -lactone in die entspr. Aminomethyl-lactone zu überführen, ist die katalytische Hydrierung in Eisessig über Platin⁷⁾. Unter dessen Bedingungen erhielten wir aus **5a** das α -Methyl-lacton **9** neben wenig **10**. Um sowohl eine hydrogenolytische Ringöffnung als auch eine protonenkatalysierte Amineliminierung zu unterbinden, ersetzten wir Eisessig durch Ethanol und verfolgten die Hydrierung gc/ms-analytisch. Es wurde die kontinuierliche Abnahme von **5a** registriert unter - innerhalb der Erfassungsgrenzen des gc/ms-Systems - ausschließlicher Bildung von **9**. Das anzunehmende Intermediat **4a** konnten wir in keiner Probe nachweisen. Massenchromatogramme zum Nachweis von M^+ $m/z = 309$ von **4a** zeigten nur Grundrauschen. Die Hydrierung von **5b** verläuft in gleicher Weise. Allerdings konnten hier kleine Menge des Zwischenproduktes **7** und, nach Änderung des Temperaturprogrammes, auch Piperidin nachgewiesen werden.



Ersetzt man Platin durch Palladium, so dominiert erwartungsgemäß die hydrogenolytische Ringöffnung, was offensichtlich aber die Stabilität der entstehenden Aminomethylgruppe gewährleistet. Eine während der Hydrierung genommene Probe enthielt ein Substanzgemisch aus Edukt **5a**, Aminosäure **10** und Amin **11**. Nach Beendigung der Wasserstoffaufnahme lagen nur noch **10** und **11** im Flächenprozentverhältnis 12:88 vor. **11** ist sicher kein Artefakt bei der gc Untersuchung. Es wurde mit silylierten Proben gearbeitet. Außerdem gibt die Literatur keine Hinweise, daß gesättigte Aminosäure - **10** könnte bei unvollständiger Silylierung noch vorhanden sein - unter den Bedingungen der Silylierungsreaktion oder der GC in diesem Umfang

decarboxylieren. **11** bildet sich, weil **5a** im ersten Schritt zu einer offenkettigen β -Enaminosäure hydrogenolysiert wird, die wie ihr O-Analoges instabil ist, zum Enamin decarboxyliert, welches abschließend zum Amin hydriert wird.

Bei der Behandlung von **5a** mit Li^+ in flüssigem NH_3 erfolgt nach 20 min und üblicher Aufarbeitung^{1,8)} keine Umsetzung, nach 60 min war ausschließlich **10** entstanden. Ein vergleichbares Verhalten beobachten wir bei einem β -Enamino- δ,δ -diphenyl-valerolacton¹⁾. Auch weitere Versuche zur Synthese von **4** wie die Aminomethylierung von **1** mit *Eschenmoser*-Salz analog⁹⁾, die *Mannich*-Reaktion nach Carboxylierung von **1** mit Methoxymagnesiumcarbonat analog¹⁰⁾ und die Addition von Aminen an **7** verliefen erfolglos und ließen stets die Instabilität der Struktur **4** erkennen.

Für unsere Reaktionsbedingungen gilt also: Stabile Aminomethyl-Derivate sind aus **5** nur nach Ringöffnung zugänglich. Diese kann durch Hydrogenolyse der Benzylesterstruktur (H_2/Pd /Ethanol, eventuell auch H_2/Pt /Essigsäure) oder durch "lacto-enoic-Tautomerie"³⁾ (H_2/Pt /Ethanol, Li/NH_3 , H_2/Pt /Essigsäure) erfolgen. Im zweiten Fall entsteht zunächst die offenkettige, γ,δ -ungesättigte Säure, die dann - unverändert oder nach Decarboxylierung - durchhydriert wird. Einen Hinweis auf diesen Weg geben auch geringe Mengen an α -Aminomethyl- γ,δ -ungesättigten Säuren, die wir bei den Versuchen, **2** durch Eintropfreaktion in **4a,b** zu überführen, isolierten. Zudem konnten wir schon früher zeigen, daß diese Art der δ -Lactonring-Öffnung durch Amine katalysiert wird¹⁾, hier sich möglicherweise also selbst katalysiert.

Bei geschlossenem δ -Lactonring erfolgt die gewünschte Reduktion in der Seitenkette, dann aber sehr rasch Amin-Abspaltung zu **7**, aus dem bei katalytischer Hydrierung noch **9** entsteht. Eine Hydrolyse-Reduktions-Dehydratisierungs-Sequenz von **5** zu **7** ist auszuschließen, da wasserfreie Lösungsmittel eingesetzt wurden und **5a,b** außerdem in Wasser recht stabil sind. Die Deaminierung von α -Aminomethyl- zu α -Methylen-lactonen erfordert nach bisherigen Erkenntnissen eine Quaternisierung oder zumindest Protonierung des Stickstoffs^{7,11)}, daß sie auch in neutralem Milieu, bei Raumtemp. geschehen kann, wurde unseres Wissens noch nicht berichtet.

Erklärungen, warum α -Aminomethyl- δ,δ -diphenyl- δ -lactone sehr viel labiler sind als andere α -Aminomethyl- γ - und δ -lactone, sind spekulativer Natur und sollen hier nicht präsentiert werden. Es bleibt zunächst nur festzustellen, daß sich die sehr spezifische Reaktivität der δ,δ -diarylierten Valerolactone^{1,3)} auch auf Seitenketten am Lactonring erstrecken kann.

Pharmakologie

5a wurde am isolierten histaminstimulierten Ileum des Meerschweinchens auf H_1 -antagonistische sowie am carbacholstimulierten Ileum auf parasympatholytische Wirkung untersucht. Die Verbindung war erwartungsgemäß histaminolytisch unwirksam und zeigte nur mäßige ($-\log K_B = 5.41$, Mittelwert aus drei Messungen) parasympatholytische

Aktivität. Der kompetitive ist durch einen nicht kompetitiven Effekt überlagert. Zur Methodik siehe²⁾.

Wir danken Herrn Prof. Dr. Dr. W. Schunack und Frau Ewaldt-Feldt, Institut für Pharmazie der Freien Universität Berlin, für die Durchführung der pharmakologischen Untersuchungen und der Deutschen Forschungsgemeinschaft für die finanzielle Förderung.

Experimenteller Teil

Schmp.: Linström-Gerät, offene Kapillare, nicht korr. - IR-Spektren: Pye-Unicam SP 3-200 s (KBr). - ¹H-NMR: Varian EM 360, TMS als inn. Standard. - MS: Varian CH 7, EI, 70 eV, Quelltemp. ca. 170°C. - GC-MS: Finnigan 1020 B mit Datensystem INCOS I, Kapillarsäule DB-5 (J&W Scientific Inc.), fused silica, 30 m x 0.32 mm i.D., Filmdicke 0.25 µm, Trägergas He, Vordruck 20 psi, µ = 70 cm/sec, Gerstel Splitinjektor, Split 1:10, Einspritzvolumen 1 µl, Interfacetemp. 320°C, direkte Kopplung, Manifoldtemp. 70°C, Quelltemp. 180°C, Ionisierungsenergie 70 eV, Multiplierspannung 2000 V, Scanbereich 35 - 420 amu in 1 sec. Zur Silylierung wurden 200 µl der Probelösung unter N₂ eingedampft und anschließend mit 200 µl N-Methyl-N-trimethylsilyl-trifluoroacetamid (Macherey & Nagel) derivatisiert. - GC: Varian 3700, Kapillarsäule (wie bei GC-MS), Trägergas H₂, Vordruck 10 psi, µ = 80 cm/sec, Gerstel Splitinjektor, Split 1:20, Einspritzvolumen 1 µl, Integrator: Hewlett Packard 3390 A. - Elementaranalysen: Mikroanalytische Abt. des Instituts für Chemie und Biochemie der Univ. Hamburg. - Die Hydrierungen wurden in einer 50 ml Normag-Apparatur nach Marhan bei Normaldruck und 25°C (thermostatisiert) durchgeführt.

3-Hydroxymethylen-6,6-diphenyl-tetrahydro-2(2H)-pyranon (2)

Natriumenolat: 2.64 g (0.11 mol) NaH werden durch Waschen mit Petrolether vom Weißöl befreit und in 50 ml Diethylether suspendiert. Dazu tropft man unter Rühren eine Lösung von 7.4 g (0.1 mol) Ameisensäureethylester und 25.2 g (0.1 mol) I³⁾ in der erforderlichen Menge Diethylether. Nach Zugabe von 1 ml Ethanol wird 24 h bei Raumtemp. gerührt, das gebildete Enolat abgesaugt, mit Diethylether gewaschen und i. Vak. bei 50°C getrocknet. 27.5 g = 91% gelbes Rohprodukt.

Freies Enol: 5 g (0.018 mol) des ungereinigten Salzes werden in 100 ml Wasser gelöst, die Lösung wird filtriert und mit verd. HCl angesäuert. Man saugt ab, wäscht mit 100 ml Wasser, trocknet i. Vak. und kristallisiert aus Diethylether/Diisopropylether um. 1.76 g = 35% hellgelbe Kristalle, Schmp. 149 - 50°C. - IR: 1690; 1600 cm⁻¹. - ¹H-NMR(DMSO-[D₆]): δ(ppm) = 2.04-2.45 (m, 2H, C=C-CH₂), 2.45-2.87 (m, 2H, Ph₂C-CH₂), 7.03-7.64 (m, 10H, arom.), 7.73 (t, J = 1.5 Hz, 1H, C=CH). - C₁₈H₁₆O₃ (280.3) Ber. C 77.1 H 5.75 Gef. C 77.0 H 5.71.

6,6-Diphenyl-3-piperidinomethylen-tetrahydro-2(2H)-pyranon (5b)

6.0 g (0.02 mol) des ungereinigten Natriumenolats 2 werden mit 2.4 g (0.02 mol) Piperidinhydrochlorid und 0.2 ml Ameisensäure in 100 ml Toluol am Wasserabscheider 16 h zum Sieden erhitzt. Man läßt erkalten, filtriert vom NaCl ab, dampft i. Vak. ein und digeriert den Rückstand in 10 ml Diethylether. Das Produkt wird abgesaugt, mit Diethylether/Aceton 10:1 gewaschen und i. Vak. (70°C) getrocknet. 3.13 g = 45% farblose Kristalle (Setzt man das gereinigte Enol mit der äquimolaren Menge Piperidin in gleicher Weise um, so erhöht sich die Ausbeute an 5b auf 91%). Schmp. 198-201°C. - IR: 1675, 1570 cm⁻¹. - ¹H-NMR(CDCl₃): δ(ppm) = 1.54 (mc, 6H, 3xCH₂, Piperidin), 2.50 (mc, 4H, 2xCH₂, Lacton), 3.30 (mc, 4H, CH₂-N-CH₂), 7.10-7.53 (m, 10H, arom.), 7.56 (s, 1H, breit, C=CH). - MS: m/z (%) = 347 (5, M⁺), 319 (6), 207 (6), 200 (45), 180 (12), 178 (12), 167 (90), 166 (22), 165 (18), 125 (27), 122 (100), 105 (15), 94 (16), 77 (25), 67 (18), 55 (27). - C₂₃H₂₅NO₂ (347.5) Ber. C 79.5 H 7.25 N 4.0 Gef. C 79.3 H 7.28 N 4.1.

3-Dimethylaminomethylen-6,6-diphenyl-tetrahydro-2(2H)-pyranon (5a)

12.6 g (0.05 mol) 1 und 10.9 g (0.075 mol) Tris-(dimethylamino)-methan werden vermischt und 6 h im Heizbad auf 100°C erwärmt. Nach Erkalten wird mit Diethylether/Aceton 10:1 gewaschen, und bei 70°C i. Vak. getrocknet. 14.3 g = 93% farblose Kristalle, Schmp. 196-98°C. - IR: 1685; 1595 cm⁻¹. - ¹H-NMR(CDCl₃): δ(ppm) = 2.55 (mc, 4H, CH₂), 2.95 (s, 6H, CH₃), 7.10-7.53 (m, 10H, arom.), 7.56 (s, 1H, C=CH). - MS: m/z (%) = 307 (26, M⁺), 279 (38), 191 (14), 178 (22), 165 (28), 160 (92), 127 (31), 126 (28), 105 (25), 82 (100), 77 (32), 68 (19). - C₂₀H₂₁NO₂ (307.4) Ber. C 78.2 H 6.89 N 4.6 Gef. C 78.0 H 6.97 N 4.6.

3-Dimethylaminomethylen-5,5-diphenyl-dihydro-2(3H)-furanon (6)

Darstellung und Isolierung analog 5a. Aus 11.9 g (0.05 mol) γ,γ-Diphenyl-γ-butyrolacton 13.8 g = 94% farblose Kristalle, Schmp. 187°C. - IR: 1715; 1625 cm⁻¹. - ¹H-NMR(DMSO-[D₆]): δ(ppm) = 3.02 (s, 6H, CH₃), 3.82 (s, breit, 2H, CH₂), 7.06 (t, J = 1 Hz, 1H, C=CH), 7.15-7.60 (m, 10H, arom.). - MS: m/z (%) = 292 (10, M⁺), 180 (17), 165 (9), 126 (29), 111 (30), 105 (12), 83 (100), 82 (93), 77 (16). - C₁₉H₁₉NO₂ (293.4) Ber. C 77.8 H 6.53 N 4.8 Gef. C 78.0 H 6.61 N 4.9.

Reduktion der α-Aminomethylenlactone mit NaCNBH₃

0.01 mol Lacton werden in 200 ml Methanol unter leichtem Erwärmen gelöst, mit einem Kristall Bromkresolgrün versetzt, worauf sich die Lösung blau färbt, und methanolische HCl bis zum Umschlag nach gelb zugegibt. Man gibt 1.26 g (0.02 mol) NaCNBH₃ in 50 ml Methanol hinzu, rührt 16 h bei Raumtemp. und hält dabei durch gelegentliche Zugabe von methanol. HCl die gelbe Farbe aufrecht. Schließlich bringt man mit verd. NaOH auf pH 7, reduziert i. Vak. auf ca. 25% des Volumens, extrahiert mit 5 x 50 ml Diethylether, trocknet die vereinigten org. Phasen über Na₂SO₄ und dampft i. Vak. vollständig ein.

3-Dimethylaminomethyl-5,5-diphenyl-2(3H)-furanon-Hydrochlorid (8)

Darstellung aus 2.9 g (0.01 mol) 6, wie oben beschrieben. Den Eindampfrückstand nimmt man in 75 ml Diethylether auf, fällt durch Einleiten von trockenem HCl-Gas das Hydrochlorid, saugt ab, wäscht mit Diethylether und trocknet i. Vak. 2.72 g = 82% farblose Kristalle. Die analytischen Daten sind in guter Übereinstimmung mit einer authentischen Probe⁶⁾.

3-Methylen-6,6-diphenyl-tetrahydro-2(2H)-pyranon (7)

Darstellung aus 3.07 g (0.01 mol) 5a, wie oben beschrieben. 25% des Eindampfrückstandes wurden sc (Glassäule 20 x 1.5 cm, Kieselgel 60, Merck, Fließgeschwindigkeit 1 - 3 ml/min durch N₂-Begasung reguliert) gereinigt. 330 mg = 50% hellgelbes Öl. - IR (Film): 1730; 1625 cm⁻¹. - ¹H-NMR(CDCl₃): δ(ppm) = 2.62 (s, breit, 4H, CH₂-CH₂), 5.48 (s, breit, 1H, C=CH, trans zu C=O), 6.45 (s, breit, 1H, C=CH, cis zu C=O), 7.16-7.55 (m, 10H, arom.). - MS: m/z (%) = 264 (18, M⁺), 187 (19), 183 (16), 180 (23), 179 (15), 178 (17), 165 (22), 154 (13), 142 (11), 115 (10), 105 (64), 91 (16), 82 (68), 77 (63), 54 (100), 51 (22). - C₁₈H₁₆O₂ (264.3) Ber. C 81.6 H 6.10 Gef. C 81.5 H 6.06.

Einleiten von HCl-Gas in die etherische Lösung des Eindampfrückstandes produziert lediglich Spuren an Dimethylamin-Hydrochlorid, nicht jedoch 4a-Hydrochlorid.

In gleicher Weise und ähnlicher Ausbeute kann 7 auch aus 5b dargestellt werden.

Hydrierung von 5a über Platin in Ethanol - Darstellung von 2-Methyl-6,6-diphenyl-tetrahydro-2(2H)-pyranon (9)

Zu einer vorhydrierten Suspension von 25 mg PtO₂ in wenig Ethanol gibt man 230 mg (0.75 mmol) 5a in 50 ml Ethanol, hydriert bei Normaldruck und Raumtemp., nimmt nach jeweils 4.2 ml = 0.25 Moläquivalenten

H₂-Verbrauch Proben (verschleißbare Injektionsnadel in einem Silikon-Septum) von je 1 ml, die gc untersucht werden. (Injektortemp. 250°C, Ofentemp. 220°C (1 min) - 15°C/min - 310°C (4 min), Detektortemp. 350°C. Retentionszeiten (RT) **5a** = 7.10 min, **9** = 3.60 min.) In Korrelation zum H₂-Verbrauch sinkt der Gehalt an **5a** unter Bildung nur eines nachweisbaren Produktes **9**. Die H₂-Aufnahme kommt vorzeitig zum Stillstand, worauf die Hydrierung abgebrochen wird. Die resultierende Lösung wird nach Abfiltrieren des Katalysators und Eindampfen über ein Lobar®-Fertigsäule (Größe B, LiChroprep® Si 60 (40-63 µm), 1-2 bar, Fließgeschwindigkeit 4 ml/min, Dichlormethan/Essigester 5:2, Detektion bei 257.3 nm) fraktioniert. Neben 37% Edukt werden 116 mg = 58% **9** isoliert. Farblose Kristalle, Schmp. 75-77°C. - IR: 1740 cm⁻¹. - ¹H-NMR (CDCl₃): δ(ppm) = 1.20 (d, J = 7.0 Hz, 3H, CH₃), 1.40-2.46 (m, 3H, CH-CH₂), 2.62 (t, J = 6.0 Hz, 2H, Ph₂C-CH₂). - MS: m/z (%) = 266 (13, M⁺), 238 (4), 189 (10), 183 (55), 180 (42), 179 (22), 178 (21), 165 (37), 161 (12), 152 (11), 115 (13), 105 (100), 91 (13), 77 (60), 56 (40), 51 (21). - C₁₈H₁₈O₂ (266.3) Ber. C 81.2 H 6.81 Gef. C 81.4 H 6.83.

Hydrierung von **5b** über Platin in Ethanol

Durchführung wie für **5a** beschrieben. Um abgespaltenes Piperidin nachzuweisen, wurden das Temperaturprogramm modifiziert (70°C (1 min) - 15°C/min - 310°C (4 min). RT: **5b**: 19.91 min, **7**: 13.50 min, **9**: 13.24 min, Piperidin: 1.01 min). - Auch diese Hydrierung kommt vorzeitig - bei noch vorhandenem **5b** - zum Stillstand. Neben Piperidin und **9** werden in den ersten Proben noch geringe Mengen an Methylenlacton **7** detektiert.

Hydrierung von **5a** über Palladium in Ethanol

154 mg (0.5 mmol) **5a** in 40 ml Ethanol gibt man zu einer vorhydrierten Suspension von 40 mg Pd/C 10proz. in wenig Ethanol und hydriert unter Normalbedingungen. Nach der einem Doppelbindungsäquivalent entsprechenden H₂-Aufnahme (11.2 ml, Hydrierdauer 1.5 h) und nach dem Stillstand der Umsetzung (21.5 ml, 9 h) wird jeweils eine Probe genommen und silyliert. Die Identifizierung der Komponenten erfolgt gc/ms-analytisch, die quantitative Abschätzung (siehe allgem. Teil) gc (Ofentemp. 220°C (1 min) - 15°C/min - 315°C (2 min), Detektortemp. 350°C). RT: **5a** = 7.12 min, silyliertes **10** = 4.22 min und **11** = 2.79 min. MS von **11**: m/z (%) = 267 (4, M⁺), 178 (1), 167 (2), 165 (4), 152 (2), 115 (1), 100 (4), 91 (2), 77 (2), 58 (100).

Isolierung von 2-Dimethylaminomethyl-5,5-diphenylpentansäure (**10**)

Man filtriert vom Katalysator ab, entfernt das Lösungsmittel i. Vak., reibt mit 10 ml Diethylether/Petrolether 1:2 an, saugt ab und kristallisiert aus Aceton/Diethylether um. 8% farblose Kristalle, Schmp. 124-6°C. - IR: 1610 cm⁻¹. - ¹H-NMR (DMSO-[D₆]): δ(ppm) = 1.1-2.0 (m, 4H, CH₂-CH₂), 2.21 (s, 6H, CH₃), 2.30-2.62 (m, 3H, N-CH₂, O=C-CH), 3.92 (t, J = 7.0 Hz, 1H, Ph₂CH), 7.26 (s, 10H, arom.). - MS: m/z (%) = 311 (4, M⁺), 180 (2), 167 (8), 165 (6), 152 (3), 115 (2), 91 (2), 59 (4), 58 (100), 45 (8). - C₂₀H₂₅NO₂ (311.4) Ber. C 77.1 H 8.09 N 4.5 Gef. C 76.8 H 8.21 N 4.5.

Hydrierung von **5a** über Platin und Eisessig

Zu einer vorhydrierten Suspension von 50 mg PtO₂ in 10 ml Eisessig gibt man 460 mg (1.5 mmol) **5a** in 30 ml Eisessig. Man hydriert bei Normaldruck und Raumtemp. bis zur Beendigung der H₂-Aufnahme, filtriert vom Katalysator ab, neutralisiert mit konz. NH₃-Lösung und extrahiert mit 3 x 50 ml Diethylether. Die vereinigten org. Phasen trocknet man über Na₂SO₄, entfernt das Lösungsmittel i. Vak. und digeriert den Rückstand mit 10 ml Diethylether/Petrolether 1:2. Man trennt die flüssige Phase ab, dampft ein, wäscht mit Petrolether und erhält 168 mg = 42% **9** in farblosen Kristallen. Im Ether/Petrolether-unlöslichen Rückstand kann durch Spektrenvergleich und dc **10** als Hauptprodukt nachgewiesen werden.

Literatur

21. Mitt., J. Lehmann und A. Gossen, Arch. Pharm. (Weinheim), 321, 835 (1988).
- J. Lehmann, F. Knoch und W. Schunack, Arch. Pharm. (Weinheim), 321, 807 (1988).
- J. Lehmann und N. Marquardt, Liebigs Ann. Chem. 1988, 827.
- A.D. Harmon und C.R. Hutchinson, J. Org. Chem. 40, 3474 (1975).
- R.F. Borch, M.D. Bernstein und H.D. Durst, J. Am. Chem. Soc. 93, 2897 (1971).
- J. Lehmann, G. Wolf und G. Gajewsky, Arch. Pharm. (Weinheim), 318, 769 (1985).
- K. Yamada, M. Kato und Y. Hirata, Tetrahedron Lett. 1973, 2745.
- M.J. Fray, E.J. Thomas und D.J. Williams, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2763 (1985).
- J.L. Roberts, P.S. Borromeo und C.D. Poulter, Tetrahedron Lett. 1977, 1621.
- J. Martin, P.C. Watts und F. Johnson, J. Org. Chem. 39, 1676 (1974).
- M. Tramontini, Synthesis 1973, 703. [Ph643]