

Lactone, 21. Mitt.<sup>1)</sup>

## Ringöffnungsreaktionen bei der reduktiven Aminalkylierung mit 4-Oxo-6,6-diphenyl-tetrahydropyran-2-on

Ring Cleavages in the Reductive Alkylation of Amines with 4-Oxo-6,6-diphenyl-tetrahydropyran-2-one

Jochen Lehmann\* und Axel Gossen

Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität Hamburg,  
Bundesstr. 45, D-2000 Hamburg 13

Eingegangen am 25. Mai

In Fortsetzung unserer Untersuchungen über lactonverbrückte Diphenylalkylamine<sup>2)</sup> sollten  $\delta$ -Lactone des Typs **3** (**3b** = „ $\delta$ -lactonisiertes“ Fendilin) synthetisiert werden. Eine Möglichkeit hierzu sahen wir in reduktiven Aminalkylierungen mit **1**, dessen Darstellung aus Benzophenon und Acetessigester von Seebach und Meyer beschrieben wurde<sup>3)</sup>.

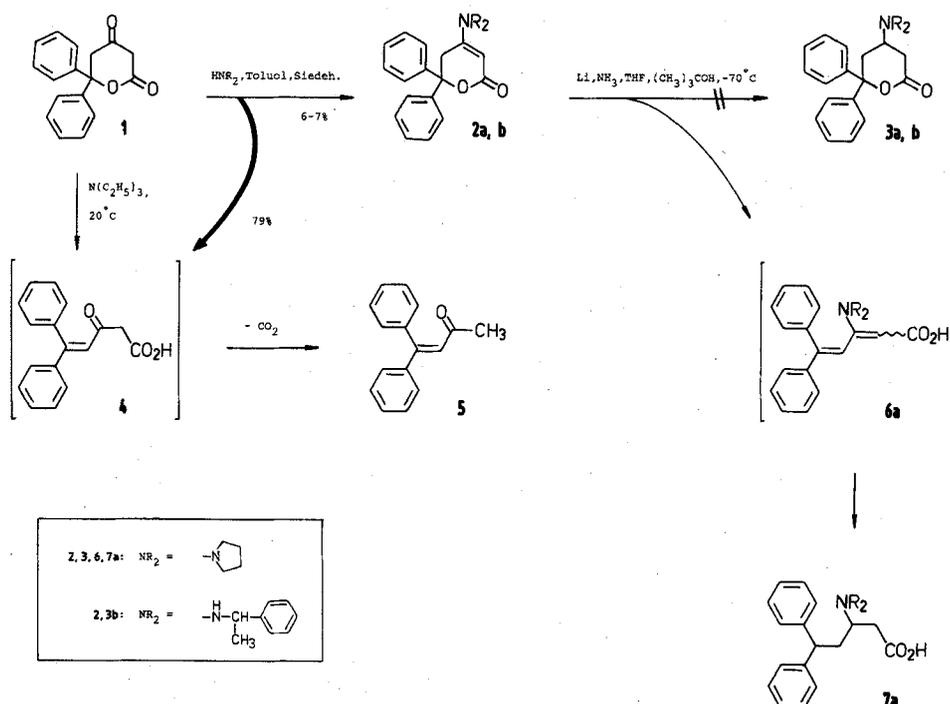
Setzt man **1** mit Aminen wie Pyrrolidin, Piperidin und 1-Phenylethylamin um, in siedendem Toluol oder Benzol, mit oder ohne katalytische Zusätze von Ameisensäure oder p-Toluolsulfonsäure, so erhält man überraschenderweise – neben dem eingesetzten Amin – in guten Ausbeuten das bekannte<sup>4)</sup> Keton **5**. Seine Bildung erklären wir durch Ringöffnung zu **4** und anschließende Decarboxylierung.

Die Öffnung von  $\delta$ -Lactonen zu  $\gamma$ ,  $\delta$ -Alkensäuren im Sinne einer „lacto-enoic-Tautomerie“<sup>5)</sup> wurde schon früher – auch von uns<sup>1)</sup> – beobachtet und bislang ausschließlich als Folge hoher thermischer Belastung angesehen. Dies gilt nicht für die Umwandlung **1**  $\rightarrow$  **4**  $\rightarrow$  **5**. Ohne Aminzusatz bleibt **1** auch bei längerem Erhitzen in Toluol unverändert. In Gegenwart primärer, sekundärer, erstaunlicherweise auch tertiärer Amine bildet sich **5** dagegen schon bei Raumtemp. Nach 20

min – in der Siedehitze 5 min – kann der Ausgangsstoff mehr nachgewiesen werden. Folglich wird die Öffnung von **1** durch Amine katalysiert. Offenkettige Umsetzungsprodukte mit Säureamid- oder  $\delta$ -Aminosäure-Struktur konnten wir nicht finden. Geringe Mengen an **2a**, **b** lassen sich durch entsprechende Aufarbeitung (keine Destillation!) vom Hauptprodukt **5** abtrennen. Die Spektren zeigen, daß auch bei **2b** die Enamin-Struktur bevorzugt ist.

Fray und Thomas<sup>6)</sup> reduzierten ein **2a**-analoges, allerdings keine aromatischen Substituenten enthaltendes Lacton mit Lithium in flüssigem Ammoniak zum gesättigten Aminolacton. Ausgehend von **2a** isolierten wir nach dem gleichen Verfahren als einzige stickstoffhaltige Verbindung die  $\beta$ -Aminosäure **7a**. Vermutlich öffnet sich hier **2a** ebenfalls basenkatalysiert zum **6a**-Anion, welches dann zu **7a** reduziert wird. Anhaltspunkte für intermediär gebildetes **3a** haben wir nicht.

Die hier vorgestellten Ergebnisse verdeutlichen die außergewöhnliche Ringöffnungstendenz von  $\delta$ ,  $\delta$ -Diaryl- $\delta$ -lactonen und weisen erstmals auf den katalytischen Einfluß von Basen in der „lacto-enoic-Tautomerie“ hin.



Wir danken dem Fonds der Chemischen Industrie für finanzielle Unterstützung.

## Experimenteller Teil

Allgemeine Angaben: s.<sup>1)</sup>

### 4,4-Diphenyl-3-buten-2-on (5)

Eine Mischung von 10.6 g (0.04 mol) **1**<sup>3)</sup> (in DMSO liegt **1** nach dem <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum vollständig enolisiert vor:  $\delta$  (ppm) = 3.30 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.95 (s, 1H, =CH), 7.1–7.6 (m, 10 H, arom.), 11.6 (s, 1H, OH)), 2.9 g (0.04 mol) Pyrrolidin (es können auch andere Amine eingesetzt werden, siehe allg. Teil) und 150 ml Toluol wird 60 min am Wasserabscheider zum Sieden erhitzt. Man dampft ein, fraktioniert i. Vak. und erhält nach einem Vorlauf aus nichtumgesetztem Pyrrolidin 7.0 g = 79 % **5** als gelbliches Öl vom Sdp.<sub>15</sub> 180–190 °C (Lit.<sup>5)</sup> Sdp.<sub>13</sub> 190 °C). – IR (Film): 1692; 1664 cm<sup>-1</sup>. – <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 1.85 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 6.54 (s, 1H, =CH), 7.1–7.9 (m, 10 H, arom.).

Zur dc Untersuchung des Reaktionsverlaufes wurden 106 mg (0.4 mmol) **1** und 0.4 mmol Amin (Piperidin, Pyrrolidin, Triethylamin, 1-Phenylethylamin) in 20 ml Toluol bei Raumtemp. gerührt, in kurzen Abständen Proben genommen und dc (Kieselgel, Dichlormethan/Essigester 9:1, UV-Detektion) ausgewertet. Die Bildung von **5** setzt nach 5 min ein, nach 20 min kann **1** nicht mehr nachgewiesen werden.

### 6,6-Diphenyl-4-pyrrolidino-5,6-dihydro-2H-pyran-2-on (2a)

**1** und Pyrrolidin werden wie oben angegeben umgesetzt, aber nur 15 min erhitzt. Den öligen Eindampfdruckstand nimmt man mit 200 ml Diisopropylether auf. **2a** scheidet sich in schwach gefärbten Kristallen ab, wird abgesaugt und aus Isopropanol/Diisopropylether umkristallisiert. 0.9 g = 7.0 %, Schmp. 184–186 °C. – IR (KBr): 1663; 1598 cm<sup>-1</sup>. – <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 1.8–2.1 (m, 4H, C-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-C), 2.9–3.8 (m, 4H, CH<sub>2</sub>-N-CH<sub>2</sub>), 3.23 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.58 (s, 1H, =CH), 7.0–7.6 (m, 10 H, arom.). – MS (140 °C): m/z (rel. Int. in %) = 320 (M<sup>+</sup> + 1; 3), 319 (M<sup>+</sup>; 14), 291 (94), 274 (35), 202 (14), 198 (14), 186 (100), 178 (15), 165 (11). – C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>2</sub> (319.4) Ber. C 79.0 H 6.62 N 4.4 Gef. C 78.8 H 6.67 N 4.3.

### 6,6-Diphenyl-4-(1-phenylethylamino)-5,6-dihydro-2H-pyran-2-on (2b)

Darstellung aus **1** und 1-Phenylethylamin analog **2a**. 0.9 g = 6.1 % hellgelbe Kristalle, Zers.-P. 172 °C. – IR (KBr): 3295; 1665; 1613 cm<sup>-1</sup>. – <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 1.2–1.5 (m, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.29 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.1–4.5 (m, 1H, N-CH), 4.49 (s, 1H, =CH), 6.0–6.2 (d, 1H, NH), 7.0–7.6 (m, 15 H, arom.). – MS (100 °C): m/z (rel. Int. in %) = 370 (M<sup>+</sup> + 1; 2), 369 (M<sup>+</sup>; 4), 341 (15), 236 (17), 221 (14), 106 (100), 79 (37). – C<sub>25</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>2</sub> (369.4) Ber. C 81.3 H 6.27 N 3.8 Gef. C 81.0 H 6.30 N 3.6.

### 5,5-Diphenyl-3-pyrrolidino-pentansäure (7a)

Zu einem Gemisch aus 0.64 g (2 mmol) **2a**, 0.12 g (1.6 mmol) tert. Butanol, 30 ml THF und 100 ml flüssigem Ammoniak gibt man bei –70 °C 0.04 g (6 mmol) frisch geschnittenes Lithium. Nach Entfärbung der blauen Lösung rührt man noch 5 min, versetzt mit 2 g NH<sub>4</sub>Cl, läßt auf Raumtemp. kommen und den Ammoniak entweichen. Man gibt 30 ml H<sub>2</sub>O hinzu, schüttelt mit 3 × 30 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> aus, trocknet über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> und dampft i. Vak. ein. Den öligen Rückstand nimmt man in 80 ml trockenem Ether auf und fällt durch Einleiten von trockenem HCl das Hydrochlorid. 0.3 g = 42 % farblose Kristalle, Zers.-P. 58–56 °C. – IR (KBr): 1730 cm<sup>-1</sup> ( $\nu_{C=O}$  der Base: 1620 cm<sup>-1</sup>). – <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 1.95 (mc, 4H, C-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-C), 2.3–3.1 (m, 4H, Ph<sub>2</sub>C-CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>-C=O), 3.1–3.8 (m, 5H, CH-N<sup>+</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 4.05 (t, 1H, PhCH), 7.0–7.4 (m, 10 H, arom.). – MS (140 °C): m/z (rel. Int. in %) = 324 (M<sup>+</sup> + 1; 2), 323 (M<sup>+</sup>; 9), 264 (22), 167 (61), 142 (100), 84 (10), 70 (11). – C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>NO<sub>2</sub> · Cl (359.9) Ber. N 3.9 Cl 9.9 Gef. N 3.8 Cl 9.7.

## Literatur

20. Mitt.: J. Lehmann und N. Marquardt, Liebigs Ann. Chem., zur Publikation angenommen.
- J. Lehmann, F. Knoch und W. Schunack, Arch. Pharm. (Weinheim), im Druck (Ph 495).
- BASF AG (Erf. D. Seebach und H. Meyer), DOS 2 400 429 (17. 7. 1975); C. A. 83, 178819a (1975).
- A. Klages und E. Fanto, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 32, 1435 (1899).
- R. P. Linstead und H. N. Rydon, J. Chem. Soc. 1933, 580.
- M. J. Fray und E. J. Thomas, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1985, 2763.

[KPh 477]

## Erratum:

Auf S. 580 des Jahrganges 1988 soll der Titel richtig lauten:

1-AMINO-IMIDAZOLIN-2-THIONE DURCH DIPOLARE CYCLOADDITION VON ISOTHIOCYANSÄURE AN AZO-ALKENE

© VCH Verlagsgesellschaft mbH, D-6940 Weinheim, 1988 – Printed in the Federal Republic of Germany

Verantwortlich für die Redaktion: Prof. Dr. W. Wiegrebe, Pharmazeutisches Institut der Universität Regensburg, Universitätsstraße 31, Postfach 397, D-8400 Regensburg. – Anzeigenleitung: R. J. Roth, D-6940 Weinheim – VCH Verlagsgesellschaft mbH (Geschäftsführer: Prof. Dr. Helmut Grünewald und Hans Dirk Köhler), Postfach 1260/1280, D-6940 Weinheim – Alle Rechte, insbesondere die der Übersetzung in fremde Sprachen, vorbehalten. Kein Teil dieser Zeitschrift darf ohne schriftliche Genehmigung des Verlages in irgendeiner Form – durch Photokopie, Mikrofilm oder irgendein anderes Verfahren – reproduziert oder in eine von Maschinen, insbesondere von Datenverarbeitungsanlagen verwendbare Sprache übertragen oder übersetzt werden. – All rights reserved (including those of translation into foreign languages). No part of this issue may be reproduced in any form – photoprint, microfilm, or any other means – nor transmitted or translated into a machine language without the permission in writing of the publishers. – Von einzelnen Beiträgen oder Teilen von ihnen dürfen nur einzelne Vervielfältigungstücke für den persönlichen und sonstigen eigenen Gebrauch hergestellt werden. Die Weitergabe von Vervielfältigungen, gleichgültig zu welchem Zweck sie hergestellt werden, ist eine Urheberrechtsverletzung. Der Inhalt dieses Heftes wurde sorgfältig erarbeitet. Dennoch übernehmen Autoren, Herausgeber und Verlag für die Richtigkeit von Angaben, Hinweisen und Rat-

schlägen sowie für eventuelle Druckfehler keine Haftung. This journal was carefully produced in all its parts. Nevertheless, authors, editors and publisher do not warrant the information contained therein to be free of errors. Readers are advised to keep in mind that statements, data, illustrations, procedural details or other items may inadvertently be inaccurate. – Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen u. dgl. in dieser Zeitschrift berechtigt nicht zu der Annahme, daß solche Namen ohne weiteres von jedermann benutzt werden dürfen. Es handelt sich häufig um gesetzlich eingetragene Warenzeichen, auch wenn sie in dieser Zeitschrift nicht als solche gekennzeichnet sind. Satz: Rheinische Druckwerkstätte, Alzey. – Unverlangt zur Rezension eingehende Bücher werden nicht zurückgesandt.

Valid for users in the USA: The appearance of the code at the bottom of the first page of an article in this journal (serial) indicates the copyright owner's consent that copies of the article may be made for personal or internal use, or for the personal or internal use of specific clients. This consent is given on the condition, however, that copier pay the stated percopy fee through the Copyright Clearance Center, Inc., for copying beyond that permitted by Sections 107 for 108 of the U.S. Copyright Law. This consent does not extend to other kinds of copying, such as copying for general distribution, for advertising or promotional purposes, for creating new collective work, or for resale. For copying from back volumes of this journal see »Permissions to Photo-Copy: Publisher's Fee List« of the CCC.