

Zur Decarboxylierung von Adipin- und Glutarimiden

von Helmut Schäfer

Aus dem Pharmazeutisch-Chemischen Laboratorium, Desitin-Werk Carl Klinke, D-2 Hamburg

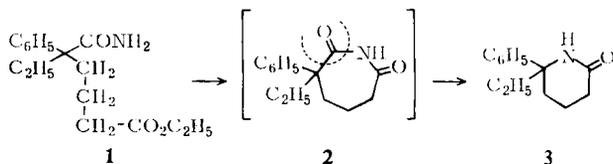
Eingegangen am 25. August 1969

Bei einer Ringschlußreaktion von **1** mit Polyphosphorsäure (PPA) erhält man unter Decarboxylierung eines intermediär entstehenden α,α -disubstituierten Adipinimids das 2,2-disubstituierte Piperidinon-(6) **3**. α -Äthyl- α -phenyl-glutarimid wird mit PPA zum entsprechenden Pyrrolidinon **5** decarboxyliert.

Decarboxylation of Adipin- and Glutarimides

When **1** is cyclized with polyphosphoric acid (PPA) the intermediately formed adipinimide is decarboxylated to give a 2,2-disubstituted 6-piperidinone **3**. α -Ethyl- α -phenyl-glutarimide is decarboxylated with PPA yielding the corresponding pyrrolidinone **5**.

Zur ergiebigeren Synthese eines α,α -disubstituierten Adipinimids **2** (vgl. Lit.¹⁾) setzten wir u. a. 2-Äthyl-2-phenyl-5-äthoxycarbonyl-valerylamid (**1**) ein, das für eine Cyclisierung geeignet schien. Polyphosphorsäure (PPA) reagierte bis etwa 80° nicht mit **1**. Bei 100–105° jedoch entwickelte sich CO. Nach mehrstündigem Erhitzen isolierten wir bei einer gaschromatographisch ermittelten Ausbeute von 90% d. Th. das Lactam **3**. Die Konstitution dieses 2-Äthyl-2-phenyl-piperidinons-(6) wurde durch Vergleich seines IR-Spektrums mit dem eines authentischen Produkts²⁾ bestätigt.

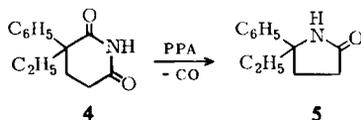


Sehr wahrscheinlich verläuft die Umsetzung von **1** nach **3** über das Adipinimid **2**, das unter den Versuchsbedingungen instabil ist. Auch das α -Äthyl- α -phenyl-glutarimid (**4**) läßt sich nämlich unter ähnlichen Bedingungen decarboxylieren. Wohl auf Grund der höheren Beständigkeit des Sechsrings tritt hier jedoch die Reaktion mit

¹⁾ E. Tagmann, E. Sury und K. Hoffmann, *Helv. chim. Acta* **35**, 1541 (1952).

²⁾ F. Salmon-Legagneur und J. Rabadeux, *Bull. Soc. chim. France* **1967**, 1319.

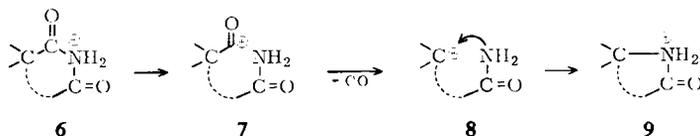
PPA erst bei etwa 150° ein. Nach fast 5 stündigem Erhitzen setzten sich, wie gaschromatographisch ermittelt wurde, 89% des eingesetzten **4** um und bildeten 75% d. Th. **5**.



Dieses wurde durch präparative Schichtchromatographie isoliert und erwies sich als identisch mit einem authentischen Präparat³⁾.

α -Äthyl- α -phenyl-succinimid wurde beim Erhitzen in PPA bis 180° nicht verändert.

Wir glauben, daß die untersuchten Imide nach einem säurekatalysierten Mechanismus decarboxyliert werden, wie er ähnlich für z. B. α -Oxysäuren, Ameisensäure oder Benzoylameisensäure diskutiert wird⁴⁾. In stark saurem Milieu gibt das protonierte Imid **6** über die Zwischenstufe **7** CO ab, wobei sich das instabile Carbenium-Ion **8** rasch zum protonierten Lactam **9** stabilisiert.



Herr Prof. F. Salmon-Legagneur, Rennes, überließ mir lebenswürdigerweise eine Probe authent.²⁾ Substanz **3**. Herrn Prof. W. Walter, Universität Hamburg, danke ich für die anregende Diskussion zum Reaktionsmechanismus.

Beschreibung der Versuche

2-Äthyl-2-phenyl-5-äthoxycarbonyl-valerylamid (**1**). — 1) 2-Äthyl-2-phenyl-5-chlor-valerylamid: 33.3 g (0.15 Mol) 2-Äthyl-2-phenyl-5-chlor-valeronitril⁵⁾ wurden in 30 ccm 96proz. Schwefelsäure verrührt und 1.5 Stdn. auf 100° (Bad) erhitzt. Die abgekühlte Lösung wurde in 600 ccm Eiswasser gegeben, das ausgefallene Rohprodukt über eine Chloroform-Extraktion isoliert und aus 65proz. Methanol umkristallisiert. Ausbeute 25.2 g (70%), Schmp. 91–92°.

$\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{ClNO}$ (239.8) Ber. Cl 14.78 N 5.84 Gef. Cl 14.88 N 5.86

2) 2-Äthyl-2-phenyl-5-cyan-valerylamid: 36.0 g (0.15 Mol) 5-Chlor-Verbindung und 9.3 g (0.19 Mol) NaCN wurden in 200 ccm Dimethylsulfoxid 5 Stdn. auf 100° erhitzt. Danach wurde i. Vak. auf die Hälfte eingengt und mit 350 ccm Wasser verrührt. Das ausfallende Produkt wurde aus 50proz. Methanol umkristallisiert. Ausbeute 28.2 g (84%), Schmp. 132–133°.

$\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}$ (230.3) Ber. C 73.01 H 7.88 N 12.16 Gef. C 73.44 H 7.89 N 12.48

³⁾ P. M. G. Bavin, J. med. Chem. **9**, 52 (1966).

⁴⁾ G. A. Ropp, J. Amer. chem. Soc. **82**, 842 (1960).

⁵⁾ F. Salmon-Legagneur und M. Le Gall, C. R. hebd. Séances Acad. Sci. **260**, 3421 (1965).

Verseifung zu 1: 23.0 g (0.1 Mol) *Nitril* wurden in 115 ccm absol. Äthanol verrührt. Bei 0° wurden in die Aufschlammung 47 g *HCl* geleitet, wobei eine klare Lösung entstand. Nach 12 Stdn. bei 0° wurde bei <70° i. Vak. eingedampft. Aus der Lösung des Rückstandes in 240 ccm Wasser fiel nach wenigen Minuten ein Öl aus, das über die Lösung in Chloroform aus Diisopropyläther kristallisiert wurde. Ausbeute 24.0 g (87%), Schmp. 56–57°.

$C_{16}H_{23}NO_3$ (277.4) Ber. C 69.29 H 8.36 N 5.05 Gef. C 68.98 H 8.38 N 5.21

Analog wurde erhalten: 2.2-Diphenyl-5-äthoxycarbonyl-valerylamid, Schmp. 138–139°.

$C_{20}H_{23}NO_3$ (325.4) Ber. N 4.30 Gef. N 4.50

2-Äthyl-2-phenyl-piperidinon-(6) (3). — 1 g **1** wurde in 20 g *Polyphosphorsäure* (PPA) 5 Stdn. bei 102–105° (Bad) gehalten. Die anfangs starke CO-Entwicklung hörte gegen Ende der Reaktion auf. Verdünnen mit Wasser, Extrahieren mit Chloroform und Kristallisieren aus Cyclohexan lieferte farblose Kristalle vom Schmp. 112–113°.

$C_{13}H_{17}NO$ (203.3) Ber. C 76.81 H 8.43 N 6.89 Gef. C 77.02 H 8.25 N 7.05

Die Ausbeute von 90% d. Th. (im Extrakt des Reaktionsgemisches) wurde gaschromatographisch im Gerät Beckman, Modell GCM mit Doppel-FID, Kolonne 1.8 m × 3/16'' gefüllt mit 4% SE 52 auf Chromosorb W/AW DMCS (45–60 mesh), bei 190°, Trägergas 50 ccm N₂/Min., ermittelt. Retentionszeit für **1**: 25.6 Min., für **3**: 7.6 Min., für Pentobarbital als inneren Standard: 5.2 Min.

Analog wurde 2.2-Diphenyl-piperidinon-(6) erhalten (s. auch Lit.²⁾).

Decarbonylierung von α -Äthyl- α -phenyl-glutarimid (4): 1 g **4** wurde in 17 g PPA 5 Stdn. auf 145–147° erhitzt. Nach Verdünnen mit Wasser wurde die Ausbeute aus dem Chloroformextrakt gaschromatographisch wie oben, jedoch bei 170° ermittelt. Retentionszeit für **4**: 15.2 Min., für **5**: 11.8 Min., für Pentobarbital als inneren Standard: 10.1 Min. Das Reaktionsgemisch enthielt 110 mg **4**, 580 mg (75%, bez. auf umgesetztes **4**) 2-Äthyl-2-phenyl-pyrrolidinon-(5) (**5**) und andere, nicht identifizierte Produkte. — **5** wurde durch präparative Schichtchromatographie an PSC-Platten der Firma Merck AG aus Kieselgel F 254 mit Cyclohexan/Aceton (75 : 25) oder (65 : 35) isoliert. Kristalle vom Schmp. 113–114° (aus Cyclohexan), identisch mit authent. **5**³⁾.

$C_{12}H_{15}NO$ (189.3) Ber. C 76.16 H 7.99 N 7.40 Gef. C 76.06 H 7.98 N 7.57

[182/69]