

Elektrophile α -Amidoalkylierungen mit Enamiden nach einem neuen Aktivierungsverfahren mit *O,O'*-Dimethyldithiophosphorsäure

Klaus Th. Wanner* und Cornelia Wolf

Institut für Pharmazie der Freien Universität Berlin, Königin-Luise-Str. 2 + 4, 1000 Berlin 33

Eingegangen am 5. Oktober 1992

Durch Pd-C-katalysierte Doppelbindungsisomerisierung werden aus den Allylamiden **3** die Enamide **4** dargestellt. **4a-d** und **10** werden in einer elektrophilen α -Amidoalkylierungsreaktion mit dem Silylenolether **6** zu den Amidoketonen **8a-d** und **12** umgesetzt. Die Enamide werden dabei durch Umsetzung mit *O,O'*-Dimethyldithiophosphorsäure (**5**) und SnCl₄ aktiviert.

Ein für die Darstellung α -substituierter Amide häufig genutztes Verfahren ist die sog. elektrophile α -Amidoalkylierung, die im Prinzip auf der Abfangreaktion von *N*-Acyliminiumionen mit geeigneten Nucleophilen beruht¹⁾. Als Vorstufen für die Erzeugung von *N*-Acyliminiumionen¹⁾ kommen u.a. Enamide²⁾ in Betracht. Sie bieten den Vorteil, stabil und gut handhabbar zu sein. Dabei können sie sehr effizient dargestellt werden, indem man die entspr. Allylamide mit einem Übergangsmetallkatalysator isomerisiert. Ein Nachteil bei diesem Verfahren ist nur, daß die von Stille³⁾ eingeführten Katalysatoren - Fe(0)-, Rh(I)-, bzw. Ru(II)-Komplexe - giftig bzw. teuer sind und keiner von diesen universell anwendbar ist. Die Liste der für die Allylamid-Enamid-Isomerisierung geeigneten Katalysatoren haben wir kürzlich um Pd-C erweitert⁴⁾, und wir wollen hier über weitere Anwendungsbeispiele berichten.

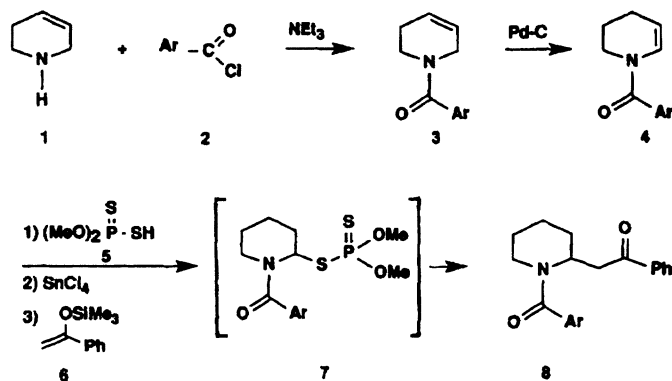
Enamide werden gängigerweise durch Protonierung in wäßriger Säure aktiviert. In der Auswahl der Nucleophile ist man dadurch aber stark ein-

Electrophilic α -Amidoalkylation with Enamides According to a New Activation Procedure Using *O,O'*-Dimethyldithiophosphoric Acid

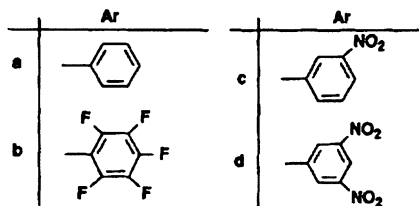
The allylic amides **3a-d** are rearranged to give enamides **4a-d** using Pd-C as a catalyst. **4a-d** and **10** are employed in an electrophilic α -amidoalkylation reaction with silyl enol ether **6** yielding the amido ketones **8a-d** and **12**. The enamides are activated for this reaction by treatment with *O,O'*-dimethyldithiophosphoric acid (**5**) and SnCl₄.

geschränkt, da viele Verbindungsklassen, wie z.B. Silylenolether, Allylstannane, damit nicht kompatibel sind. Dieses Problem kann mit einem von uns vorgestellten Aktivierungsverfahren⁵⁾ vermieden werden. Dabei wird an die Enamiddoppelbindung zunächst trockener Chlorwasserstoff (in absol. CH₂Cl₂) addiert - wobei α -Chloramide entstehen dürften - und anschließend mit Lewis-Säure ein *N*-Acyliminiumion generiert. Wir haben kürzlich über eine Alternative hierzu berichtet, bei der wir anstelle des Chlorwasserstoffs *O,O'*-Dimethyldithiophosphorsäure (**5**) verwenden⁶⁾. Der besondere Vorteil liegt hier in der im Vergleich zum gasförmigen HCl wesentlich einfacheren Handhabung von **5** (Dosierung!). Außerdem verursacht es keine Silyletherspaltungen⁶⁾, wie wir sie mit HCl bei einem Enamid mit einer solchen Funktion beobachtet haben⁷⁾.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, anhand weiterer Beispiele den Einsatzbereich dieser Methode aufzuzeigen. Dazu wurden die Enamide **4a-d** ausgesucht, um innerhalb



Substituentenschlüssel



einer engen Verbindungsklasse zu klären, ob Substituenten wie Fluor oder Nitrogruppen die Pd-C-Isomerisierung bzw. die Aktivierung mit *O,O'*-Dimethyldithiophosphorsäure (**5**) stören.

Die als Ausgangsverbindungen erforderlichen Allylamide **4a-d** wurden nach konventionellem Verfahren durch Reaktion der Säurechloride **2a-d** mit dem Amin **1** dargestellt (Ausb. 68-97%). Die 300 MHz-¹H-NMR-Spektren von **3a-d** sind durch das Vorliegen von zwei Signalsätzen gekennzeichnet, die von Amidrotameren im Verhältnis etwa 1/1 herrühren. Bei **3a** und **3c-d** sind die Signale als Folge beginnender Koaleszenz stark verbreitert, während sie beim Pentafluorderivat **3b** sehr scharf aussehen, was auf eine erhöhte Rotationsbarriere hindeutet. Mit Pd-C als Katalysator ließen sich zwar alle Allylamide in die entspr. Enamide umlagern, die Ausb. waren aber nur bei **4a** und **4b** zufriedenstellend (76 bzw. 80%). Bei **4c** und **4d** lagen sie selbst nach Optimierung - es wurden die Temp., der Pd-C-Anteil und die Konzentration sowie der Triethylamin-Zusatz variiert - nur bei 35 bzw. 15%, und es waren viele Nebenprodukte entstanden. Auch bei **4a-d** zeigen die ¹H-NMR-Spektren durch zwei Signalsätze das Vorliegen von Amidrotameren an (Relation 7/3 - 8/2) und ebenfalls - vergleichbar dem Verhalten von **3** - sind die Signale bei **4a** und **4c-d** stark verbreitert (beginnende Koaleszenz) und bei **4b** scharf. Für diese Substanzklasse sind die Lagen der Olefinprotonen sehr charakteristisch, die bei etwa 5.0 und 5.3 (3-H, Haupt- und Nebenrotamer) sowie 6.2 und 7.3 ppm (2-H, Haupt- und Nebenrotamer) auftreten.

Für die Amidoalkylierung wurden die Enamide bei Raumtemp. mit einem Äquivalent Dithiophosphorsäure **5** versetzt, gefolgt von SnCl₄ (bei -78°C) und dem Silylenol-ether **6**. In allen Fällen ließen sich so die Amidoketone **8** in annehmbaren Ausb. erhalten (39-54%). Die Struktur der Verbindungen **8a-d** wird durch die analytischen Daten belegt (Experim. Teil). Die ¹H-NMR-Spektren von **8a** und **8c-d** mußten aber bei -30°C aufgenommen werden, da die Signale der Amidrotamere bei Raumtemp. koaleszierten. Bei **8b** war dies nicht erforderlich.

In die Amidoalkylierungsversuche wurden auch die Enamide **9**⁸⁾ und **10**⁹⁾ einbezogen. Während **10** das gewünschte Produkt **12** gab (Ausb. 31%), ließ sich **9** trotz eingehender Versuche nicht entsprechend umsetzen.

Die Dithiophosphorsäure-Addition wurde für die Enamide **4a**, **9** und **10** ¹H-NMR-spektroskopisch untersucht. Die Enamide wurden dazu bei Raumtemp. (in absol. CDCl₃ bzw. CD₂Cl₂) in einem NMR-Röhrchen mit einem Äquivalent Dithiophosphorsäure **5** versetzt, und die Mischung wurde nach etwa 30 min gemessen.

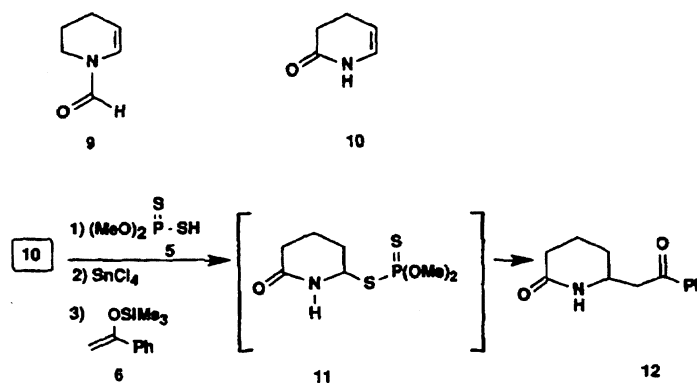
Beim Ansatz mit **4a** war dann kein Enamid mehr nachweisbar; bei **9** und **10** lagen hingegen noch deutliche Mengen vor¹⁰⁾, die auch bei längerer Reaktionsdauer erhalten blieben. Die ¹H-NMR-Spektren zeigen darüberhinaus Signale, die in vollem Einklang mit den entspr. *N,S*-Acetalstrukturen stehen (**11** bzw. entsprechendes Addukt von **9**). Besonders charakteristisch sind dabei die Signale der *N,S*-Acetalprotonen, die für das *N,S*-Acetal von **9** bei 5.53 und 6.07 ppm (m; Rotamere, durch beginnende Koaleszenz stark verbreitert) und für **11** bei 5.28 ppm (m) auftreten. Auch bei **7a** zeigt das ¹H-NMR-Spektrum Signale in diesem Bereich (5.77 und 6.43 ppm, Signale extrem breit), es ist aber wegen fortgeschrittener Koaleszenz nur bedingt aussagekräftig.

Wie diese Versuche zeigen, verläuft die Dithiophosphorsäure-Addition sehr rasch. Und es liegt danach offensichtlich nicht an diesem Schritt, daß die Amidoalkylierungsversuche mit **9** erfolglos blieben, zumal das *N,S*-Acetal von **9** nachgewiesen wurde.

Wir danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie für die finanzielle Unterstützung dieser Arbeit und der Firma CHEMINOVA, Dänemark, für *O,O'*-Dimethyldithiophosphorsäure.

Experimenteller Teil

Schmp. (nicht kor.) : Apparatur nach Lindström. - ¹H-NMR-Spektren: AC 300 und WM 250 (Bruker), δ-Skala (ppm), TMS als int. Stand. (Abkürzungen: n.a. = nicht aufgelöst, HR = Hauptrotamer, NR = Nebenrotamer, e.R. = eines Rotamers). - MS: MS 25 RS (Kratos) und MAT CH 7 (Finnigan). - IR-Spektren: IR 4300 (Perkin-Elmer), Flüssigkeiten als Film, Feststoffe als KBr-Preßlinge. - CHN-Analysen: Elemental Analyzer 340B und 340C (Perkin Elmer). - SC: Flash Chromatographie¹¹⁾. - Zentrifugalkromatographie: Chromatotron (Harrison Research), Si60. - Alle Feuchtigkeitsausschlüsse erfordernden Arbeiten unter N₂. - Für die Reaktionsansätze absol. CH₂Cl₂ bzw. THF, für die Reinigung destillierte Lösungsmittel.



Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Darstellung der Allylamide 3a-d

1.663 g (20.0 mmol, 1.82 ml) **1** und 4.85 g (48.0 mmol, 6.630 ml) NEt_3 werden in CH_2Cl_2 gelöst und bei -20°C langsam mit einer Lösung von **2d** in CH_2Cl_2 versetzt. Es wird 2 h bei -20°C gerührt und dann CH_2Cl_2 zugesetzt, bis der entstandene Niederschlag gelöst ist (100-200 ml). Die Lösung wird 3 x mit 40 ml Sproz. NaHCO_3 und 3 x mit 40 ml Sproz. NaHSO_4 ausgeschüttelt und schließlich mehrmals mit je 40 ml Wasser bis zur neutralen Reaktion gewaschen. Nach Trocknen über MgSO_4 wird i.Vak. das Lösungsmittel abgezogen und das Rohprodukt entweder durch SC oder durch Umkristallisation gereinigt.

1-Benzoyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin (3a)

1.663 g (20.0 mmol, 1.820 ml) **1** in 10 ml CH_2Cl_2 ; 4.217 g (30.0 mmol, 3.460 ml) **2a** in 10 ml CH_2Cl_2 ; Reinigung: SC (n-Hexan/Ethylacetat 1:1).- Feststoff, Schmp. $57-59^\circ\text{C}$ (Lit.¹²): $60-62^\circ\text{C}$), Ausb. 2.540 g (68%).- Mol.-Masse 187 (ms).- IR: 3033; 2918; 2837; 1658; 1620; 1597; 1439; 1259 cm^{-1} (Lit.¹³): 3020; 1640; 1600 cm^{-1} .- 300 MHz- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 2.17 (mc, 2H, HR, N- $\text{CH}_2\text{-CH}_2$), 2.26 (mc, 2H, NR, N- $\text{CH}_2\text{-CH}_2$), 3.47 (mc, 2H, HR, N- $\text{CH}_2\text{-CH}_2$), 3.89 (mc, 2H, NR, N- $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ und 2H, NR, N- $\text{CH}_2\text{-CH=}$), 4.21 (mc, 2H HR, N- $\text{CH}_2\text{-CH=}$), 5.54 (mc, 1H NR, N- $\text{CH}_2\text{-CH=}$), 5.79 (mc, 1H, HR, N- $\text{CH}_2\text{-CH=}$), 5.85-5.90 (m, 1H, $\text{CH=CH-CH}_2\text{-N}$), 7.39-7.41 (m, 5H, arom.), Rotamerenverhältnis 62/38.

1-[2,3,4,5,6-Pentafluorbenzoyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridin (3b)

1.663 g (20.0 mmol, 1.820 ml) **1** in 20 ml CH_2Cl_2 , 5.071 g (22.0 mmol, 3.168 ml) **2b** in 20 ml CH_2Cl_2 ; Reinigung: SC (n-Hexan/Ethylacetat 75:25).- Feststoff, Schmp. $47-48^\circ\text{C}$, Ausb. 3.980 g (96%).- $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{NOF}_5$ (277.2) Ber. C 52.0 H 2.91 N 5.1 Gef. C 52.0 H 2.69 N 5.0.- Mol.-Masse 277 (ms).- IR: 1666; 1650; 1517; 1501; 1441 cm^{-1} .- 300 MHz- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 2.18-2.20 (m, 2H, HR, N- $\text{CH}_2\text{-CH}_2$), 2.29-2.31 (m, 2H, NR, N- $\text{CH}_2\text{-CH}_2$), 3.42 (t, J = 5.7 Hz, 2H, HR, N- $\text{CH}_2\text{-CH}_2$), 3.81 (t, J = 2.6 Hz, 2H, NR, N- $\text{CH}_2\text{-CH=}$), 3.89 (t, J = 5.7 Hz, 2H, NR, N- $\text{CH}_2\text{-CH}_2$), 4.26 (t, J = 2.6 Hz, 2H, NR, N- $\text{CH}_2\text{-CH=}$), 5.55-5.65 (m, 1H, NR, N- $\text{CH}_2\text{-CH=}$), 5.75-5.84 (m, 1H, HR, N- $\text{CH}_2\text{-CH=}$), 5.85-5.95 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH=}$), Rotamerenverhältnis 60/40.

1-[3-Nitrobenzoyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridin (3c)

1.663 g (20.0 mmol, 1.820 ml) **1** und 4.048 g (40.0 mmol, 5.525 ml) NEt_3 in 10 ml CH_2Cl_2 , 5.567 g (30.0 mmol) **2c** in 15 ml CH_2Cl_2 . Reinigung: SC (n-Hexan/Ethylacetat 4:6).- Feststoff, Schmp. 58°C , Ausb. 4.512 g (97%).- $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_5$ (232.2) Ber. C 62.1 H 5.21 N 12.1 Gef. C 61.8 H 5.14 N 12.1, Mol.-Masse 232 (ms).- IR: 3057; 1629; 1521; 1481; 1448; 1349 cm^{-1} .- 300 MHz- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 2.22 (mc, 2H, HR, N- $\text{CH}_2\text{-CH}_2$), 2.30 (mc, 2H, NR, N- $\text{CH}_2\text{-CH}_2$), 3.47 (mc, 2H, HR, N- $\text{CH}_2\text{-CH}_2$), 3.89 (mc, 2H, NR, N- $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ und 2H, NR, N- $\text{CH}_2\text{-CH=}$), 4.23 (mc, 2H, HR, N- $\text{CH}_2\text{-CH=}$), 5.56 (mc, 1H, NR, N- $\text{CH}_2\text{-CH=}$), 5.84 (mc, 1H, HR, N- $\text{CH}_2\text{-CH=}$), 5.90 (mc, 1H, N- $\text{CH}_2\text{-CH=CH}$), 7.60-7.66 (m, 1H, arom.), 7.78 (d, J = 7.6 Hz, 1H, arom.), 8.23-8.30 (m, 2H, arom.), Rotamerenverhältnis 57/43.

1-[3,5-Dinitrobenzoyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridin (3d)

1.663 g (20.0 mmol, 1.820 ml) **1** in 10 ml CH_2Cl_2 , 5.764 g (25.0 mmol) **2d** in 25 ml CH_2Cl_2 ; Reinigung: Umkristallisation aus Ethanol.- Feststoff, Schmp. 155°C , Ausb. 4.700 g (85%).- $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_5$ (277.2) Ber. C 52.0 H 4.00 N 15.2 Gef. C 51.7 H 3.97 N 15.1.- Mol.-Masse 277 (ms).- IR: 3103; 3061; 3028; 2929; 2889; 2844; 1623; 1548; 1528; 1339 cm^{-1} .- 300 MHz- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 2.27 (mc, 2H, HR, N- $\text{CH}_2\text{-CH}_2$), 2.34 (mc, 2H, NR, N- $\text{CH}_2\text{-CH}_2$), 3.49 (mc, 2H, HR, N- $\text{CH}_2\text{-CH}_2$), 3.92 (mc, 2H, NR, N- $\text{CH}_2\text{-CH=}$),

CH_2 und 2H, NR, N- $\text{CH}_2\text{-CH=}$), 4.26 (mc, 2H, HR, N- $\text{CH}_2\text{-CH=}$), 5.59 (mc, 1H, NR, N- $\text{CH}_2\text{-CH=}$), 5.84 (mc, 1H, HR, N- $\text{CH}_2\text{-CH=}$), 5.93 (mc, 1H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH=}$), 8.62 (s, 2H, arom.), 9.10 (s, 1H, arom.), Rotamerenverhältnis 57/43.

1-Benzoyl-1,2,3,4-tetrahydropyridin (4a)

0.421 g (2.25 mmol) **3a** wurden mit 1/10 Gewichtsteil Pd-C (10% Pd) in 9 ml THF/ NEt_3 (8:2) unter Rühren in einem Druckrohr auf 125°C erhitzt. Nach 5 h wurde filtriert und das Rohprodukt sc (n-Hexan/Ethylacetat 6:4) gereinigt.- Öl, Ausb. 0.3208 g (76%), (Lit.¹⁴): Schmp. $33-35^\circ\text{C}$; Lit.¹⁵: MS).- $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}$ (187.2) Ber. C 77.0 H 7.00 N 7.5 Gef. C 76.7 H 6.91 N 7.3.- Mol.-Masse 187 (ms).- IR: 1632; 1407; 1376 cm^{-1} .- 300 MHz- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.80 (mc, 2H, NR, N- $\text{CH}_2\text{-CH}_2$), 1.96-1.98 (m, n.a., 2H, HR, N- $\text{CH}_2\text{-CH}_2$), 2.09-2.13 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH=}$), 3.56 (mc, 2H, NR, N- $\text{CH}_2\text{-CH}_2$), 3.84 (t, J = 5.4 Hz, 2H, HR, N- $\text{CH}_2\text{-CH}_2$), 4.83-4.86 (m, 1H, HR, N- CH=CH), 5.24 (mc, 1H, NR, N- CH=CH), 6.45 (d, breit, J = 8.1 Hz, 1H, HR, N- CH=CH), 7.27 (1H, NR, N- CH=CH , von CHCl_3 -Signal überlagert), 7.39-7.49 (m, 5H, arom.), Rotamerenverhältnis 80/20.

1-[2,3,4,5,6-Pentafluorbenzoyl]-1,2,3,4-tetrahydropyridin (4b)

0.416 g (1.50 mmol) **3b** und 1/4 Gewichtsteil Pd-C (10% Pd) wurden in 6 ml THF unter Rühren in einem Druckrohr auf 150°C erhitzt. Nach 22 h wurde filtriert und sc (CH_2Cl_2) gereinigt.- Hellgelber Feststoff, Schmp. 51°C , Ausb. 0.331 g (80%).- $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{NOF}_5$ (277.2) Ber. C 52.0 H 2.89 N 5.1 Gef. C 51.9 H 2.68 N 5.0.- Mol.-Masse 277 (ms).- IR: 2949; 2931; 1645; 1518; 1501; 1427 cm^{-1} .- 300 MHz- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.86-1.98 (m, 2H, N- $\text{CH}_2\text{-CH}_2$), 2.13-2.19 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH=}$), 3.45 (t, J = 5.5 Hz, 2H, NR, N- $\text{CH}_2\text{-CH}_2$), 3.88-3.91 (m, 2H, HR, N- $\text{CH}_2\text{-CH}_2$), 5.06 (dt, J = 8.3/4 Hz, 1H, HR, N- CH=CH), 5.37 (dt, J = 8.4/4 Hz, 1H, NR, N- CH=CH), 6.19 (d, J = 8.3 Hz, 1H, HR, N- CH=CH), 7.24-7.27 (d, 1H, NR, N- CH=CH , überlagert durch CHCl_3 -Signal), Rotamerenverhältnis 70/30.

1-[3-Nitrobenzoyl]-1,2,3,4-tetrahydropyridin (4c)

0.240 g (1.00 mmol) **3c** und 1/3 Gewichtsteil Pd-C (10% Pd) wurden in 6 ml THF in einem Druckrohr auf 150°C erhitzt. Nach 22 h wurde filtriert und sc (n-Hexan/Ethylacetat 6:4) gereinigt.- Schwachgelber Feststoff, Schmp. 82°C , Ausb. 0.844 mg (35%).- $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_3\text{O}_5$ (232.2) Ber. C 62.1 H 5.21 N 12.1 Gef. C 61.9 H 5.19 N 11.9.- Mol.-Masse 232 (ms).- IR: 3059; 2954; 2913; 1630; 1527; 1411; 1349 cm^{-1} .- 300 MHz- $^1\text{H-NMR}$: 1.84-1.87 (m, 2H, NR, N- $\text{CH}_2\text{-CH}_2$), 1.97-2.01 (m, 2H, HR, N- $\text{CH}_2\text{-CH}_2$), 2.13-2.17 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH=}$), 3.56 (mc, 2H, NR, N- CH_2), 3.84-3.88 (m, 2H, HR, N- CH_2), 4.94-4.99 (m, 1H, HR, N- CH=CH), 5.33 (mc, 1H, NR, N- CH=CH), 6.35 (d, J = 8.2 Hz, 1H, HR, N- CH=), 7.27 (1H, NR, N- CH= , überlagert durch CHCl_3 -Signal), 7.64 (t, J = 8 Hz, 1H, arom.), 7.83 (d, J = 8 Hz, 1H, arom.), 8.29-8.36 (m, 2H, arom.), Rotamerenverhältnis 80/20.

1-[3,5-Dinitrobenzoyl]-1,2,3,4-tetrahydropyridin (4d)

0.208 g (0.75 mmol) **3d** und 1/5 Gewichtsteil Pd-C (10% Pd) wurden in 3 ml THF in einem Druckrohr auf 150°C erhitzt. Nach 23 h wurde filtriert und sc (n-Hexan/Ethylacetat 6:4) gereinigt.- Gelber Feststoff, Schmp. 104°C , Ausb. 0.312 g (15%).- $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_5$ (277.2) Ber. C 52.0 H 4.00 N 15.2 Gef. C 52.3 H 4.00 N 15.1.- Mol.-Masse 277 (ms).- IR: 3103; 3080; 1656; 1638; 1543; 1533 cm^{-1} .- 300 MHz- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.82-1.96 (m, n.a., 2H, NR, N- $\text{CH}_2\text{-CH}_2$), 1.96-2.10 (m, n.a., 2H, HR, N- $\text{CH}_2\text{-CH}_2$), 2.19 (mc, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH=}$), 3.45-3.65 (m, n.a., 2H, NR, N- $\text{CH}_2\text{-CH}_2$), 3.87-3.90 (m, 2H, HR, N- $\text{CH}_2\text{-CH}_2$), 5.05-5.09 (m, 1H, HR, N- CH=CH), 5.40-5.42 (m, n.a., 1H, NR, N- CH=CH), 6.29 (d, J = 8 Hz, 1H, HR, N- CH=CH), 7.26 (1H, NR, N- CH=CH , von CHCl_3 -Signal überlagert), 8.68 (s, 2 o-H, arom.), 9.12 (s, 1 p-H, arom.), Rotamerenverhältnis 80/20.

Elektrophile α -Amidoalkylierung an 4a-d, Allgemeine Arbeitsvorschrift

Eine 0.16 M Lösung von **4a-d** in CH_2Cl_2 wird nach Zusatz von einem Äquivalent **5** 15 min bei Raumtemp. gerührt, dann auf -78 bzw. 0°C gekühlt und mit einem Äquivalent SnCl_4 (1 M Lösung in CH_2Cl_2) versetzt. Nach 10 min läßt man langsam 1.1 Äquivalente **7** zutropfen und hält noch 45 min diese Temp. Das Reaktionsgemisch wird anschließend in eine eisgekühlte Mischung aus CH_2Cl_2 und 10 ml 1proz. NaHCO_3 gegossen. Nach 20 min Rühren im Eisbad wird die CH_2Cl_2 -Phase abgetrennt, die NaHCO_3 -Phase noch 3 x mit je 10 ml CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten CH_2Cl_2 -Phasen werden mit 3 x 20 ml 1proz. NaHCO_3 ausgeschüttelt, getrocknet (MgSO_4) und i.Vak. vom Lösungsmittel befreit. Das Rohprodukt wird sc gereinigt.

(RS)-[2-(2-Oxo-2-phenylethyl)piperidino]-phenylketon (8a)

0.452 g (0.24 mmol) **4a** in 1.5 ml CH_2Cl_2 , 0.038 g (0.24 mmol) **5**, 0.240 ml 1M SnCl_4 -Lösung und 0.050 ml (0.26 mmol) **6** bei -78°C . SC-Reinigung (n-Hexan/Ethylacetat 6:4).- Zähflüssiges Öl, Ausb. 0.373 g (51%).- $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NO}_2$ (307.4) Ber. C 78.2 H 6.89 N 4.6 Gef. C 78.1 H 7.08 N 4.5.- Mol.-Masse 307 (ms).- IR: 1680; 1630; 1600; 1450; 1425 cm^{-1} .- 250 MHz- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 ; -30°C): 1.65-1.82 (m, n.a., 6H, $(\text{CH}_2)_3\text{-CH}$), 2.95 (t; J = 12 Hz, 1H e.R., N- CH_2 -ax), 3.17-3.28 (m, 1H e.R.), 3.35-3.70 (m, 2H, CH_2 -CO), 3.73 (d, breit, J = 13 Hz, 1H e.R., N- CH_2 -eq), 4.62-4.73 (m, n.a., 1H e.R., N- CH_2 -eq und 1H e.R., N-CH), 5.40-5.48 (m, n.a., 1H e.R., N-CH), 7.43-7.80 (m, 7H, arom.), 7.80 (d, J = 6.8 Hz, 2 o-H e.R., arom.), 8.16 (d, J = 6.8 Hz, 2 o-H e.R., arom.) Rotamerenverhältnis 6/4.

(RS)-[2-(2-Oxo-2-phenylethyl)piperidino](2,3,4,5,6-pentafluorphenyl)-keton (8b)

0.753 mg (0.24 mmol) **4b** in 1.5 ml CH_2Cl_2 , 0.038 g (0.24 mmol) **5**; 0.240 ml 1M SnCl_4 -Lösung und 0.050 g (0.26 mmol) **6** bei 0°C .- SC-Reinigung (n-Hexan/Ether 1:1).- Schwachgelber Feststoff, Schmp. 112°C , Ausb. 0.485 g (45%).- $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{F}_5\text{NO}_2$ (397.3) Ber. C 60.5 H 4.06 N 3.5 Gef. C 60.2 H 4.35 N 3.6.- Mol.-Masse 397 (ms).- IR: 2932; 1676; 1648; 1500; 1436 cm^{-1} .- 300 MHz- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.40-2.00 (m, 6H, $(\text{CH}_2)_3\text{-CH}$), 2.91 (dt, J = 3/13 Hz, 1H e.R., N- CH_2 -ax), 3.2-3.5 (m, 1H e.R., N- CH_2 -ax; 2H, CH_2 -CO; 1H e.R., N- CH_2 -eq), 4.43 (mc, 1H e.R., N-CH), 4.72 (d, J = 13 Hz, 1H e.R., N- CH_2 -eq), 5.45 (zentr. m, 1H e.R., N-CH), 7.44-7.49 (m, 2 m-H, Ph), 7.52-7.59 (m, 1 p-H, Ph), 7.89 (d, J = 7.4 Hz, 1 o-H, Ph), 8.05 (d, J = 7.3 Hz, 1 o-H, Ph) Rotamerenverhältnis 1/1.

(RS)-[2-(2-Oxo-2-phenylethyl)piperidino](3-nitrophenyl)-keton (8c)

0.757 g (0.33 mmol) **4a** in 2.0 ml CH_2Cl_2 , 0.052 g (0.33 mmol) **5**, 0.350 ml 1M- SnCl_4 -Lösung und 0.071 g (0.37 mmol) **6** bei -78°C .- Reinigung durch SC und Zentrifugalchromatographie (n-Hexan/Ethylacetat 4:6).- Schwach gelber Feststoff, Schmp. 111°C , Ausb. 0.628 g (54%).- $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4$ (352.4) Ber. C 68.2 H 5.72 N 7.9 Gef. C 68.0 H 5.40 N 8.2.- Mol.-Masse 352 (ms).- IR: 3009; 2938; 1626; 1531; 1349; 1215 cm^{-1} .- 250 MHz- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 ; -30°C): 1.4-2.0 (m, n.a., 6H, N- CH_2 - $(\text{CH}_2)_3$), 2.98 (t, J = 12 Hz, 1H e.R., N- CH_2 -ax), 3.25-3.60 (m, 1H e.R., N- CH_2 -ax und 2H, CH_2 -CO, 1H e.R., N- CH_2 -eq), 4.58-4.68 (m, n.a., 1H e.R., N- CH_2 -eq; 1H e.R., N-CH), 5.7 (mc, 1H e.R., N-CH), 7.4-7.85 (m, 5H, arom.), 7.91 (d, J = 7.2 Hz, 2H e.R., arom.), 8.10 (d, J = 7.3 Hz, 2H e.R., arom.), 8.27-8.35 (m, 2H, arom.), Rotamerenverhältnis 6/4.

(RS)-(3,5-Dinitrophenyl)[2-(2-oxo-2-phenylethyl)-piperidino]-keton (8d)

0.674 g (0.24 mmol) **4c** in 1.5 ml CH_2Cl_2 , 0.038 g (0.24 mmol) **5**; 0.240 ml 1M SnCl_4 -Lösung und 0.050 ml (0.26 mmol) **6** bei -78°C .- SC-Reinigung (n-Hexan/Ethylacetat 6:4).- Hellgelber Feststoff, Schmp. $162-163^\circ\text{C}$, Ausb. 0.037 g (39%).- $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_6$ (397.4) Ber. C 60.5 H 4.82 N 10.6 Gef. C 59.9 H 4.76 N 10.4.- Mol.-Masse: 397 (ms).- IR: 1678; 1629; 1532; 1447; 1428 cm^{-1} .- 250 MHz- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 ; -30°C): 1.5-2.1 (m, n.a., 6H, N- CH_2 - $(\text{CH}_2)_3$), 2.98 (t, J = 13 Hz, 1H e.R., N- CH_2 -ax), 3.11 (dd, J = 5/17 Hz, 1H e.R.), 3.39-3.50 (m, 2H), 3.72 (dd, J = 8/17 Hz, 1H e.R.), 4.50-4.62 (m, n.a., 1H e.R., N- CH_2 -eq und 1H e.R., N-CH), 5.46 (mc, 1H e.R., N-CH), 7.45-7.75 (m, 3H, CO-Ph), 7.92 (d, J = 7.4 Hz, 2 o-H e.R., CO-Ph), 8.06 (d, J = 7.4 Hz, 2 o-H e.R., CO-Ph), 8.60 (s, 2 o-H e.R., N-CO-Aromat.), 8.67 (s, 2 o-H e.R., N-CO-Aromat.), 9.14 (s, 1 p-H e.R., N-CO-Aromat.), 9.15 (s, 1 p-H e.R., N-CO-Aromat.), Rotamerenverhältnis 45/55.

(RS)-6-(2-Oxo-2-phenylethyl)-2-piperidon (12)

Eine Mischung aus 0.420 g (0.43 mmol) **10** und 0.074 g (0.47 mmol) **5** in 2 ml CH_2Cl_2 wurde 15 min bei Raumtemp. gerührt und anschließend auf -78°C gekühlt. Dann wurden 0.430 ml (0.43 mmol) 1M SnCl_4 -Lösung und nach 10 min langsam 0.085 g (0.44 mmol) **6** zugegeben. Nach 45 min bei -78°C wurde wie bei "Allgemeine Arbeitsvorschrift **8a-d**" aufgearbeitet. SC-Reinigung ($\text{CH}_3\text{OH}/\text{Ether}$ 15:85).- Weißes Pulver, Schmp. $152-153^\circ\text{C}$, Ausb. 0.293 g (31%).- $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{NO}_2$ (217.3) Ber. C 71.9 H 6.96 N 6.5 Gef. C 71.3 H 7.05 N 6.3.- Mol.-Masse 217 (ms).- IR: 3183; 3046; 2947; 2920; 2891; 1680; 1659; 1446; 1355 cm^{-1} .- 300 MHz- $^1\text{H-NMR}$: 1.45-1.60 (m, 1H), 1.70-2.1 (m, 3H), 2.25-2.50 (m, 2H), 3.15 (dd, J = 9.1/17.8 Hz, 1H, CH_2 -CO), 3.24 (dd, J = 3.6/17.8 Hz, 1H, CH_2 -CO, bei 3.15 und 3.24 Auswertung nach 1. Ordnung), 4.0-4.15 (m, 1H, N-CH), 6.44 (s, breit, 1H, NH), 7.43-7.55 (m, 2 m-H, arom.), 7.55-7.67 (m, 1 p-H, arom.), 7.94 (d, J = 8 Hz, 2 o-H, arom.).

Literatur und Fußnoten

- Übersichtsartikel zu diesem Thema: H.E. Zaugg, *Synthesis* **1984**, 85-110 und 181-212; W.N. Speckamp, H. Hiemstra, *Tetrahedron* **1985**, 41, 4367-4416.
- A.L. Campbell, G.R. Lenz, *Synthesis* **1987**, 421-451.
- J.K. Stille, Y. Becker, *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 2139-2145.
- K.Th. Wanner, A. Kärtner, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **1987**, 320, 1050-1058.
- K.Th. Wanner, A. Kärtner, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **1987**, 320, 1253-1267; K.Th. Wanner, A. Kärtner, E. Wadenstorfer, *Heterocycles* **1988**, 27, 2549-2555.
- K.Th. Wanner, E. Wadenstorfer, A. Kärtner, *Synlett* **1991**, 797-799.
- Unveröffentlichte Ergebnisse.
- K. Nyberg, *Synthesis* **1976**, 545-546.
- J.C. Hubert, J.B.P.A. Wijnberg, W.N. Speckamp, *Tetrahedron* **1975**, 31, 1437-1441.
- Es wurde nicht untersucht, ob dies Folge einer Gleichgewichts-, einer Nebenreaktion oder einer Fehldosierung ist.
- W.C. Still, M. Kahn, A. Mitra, *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 2923-2925.
- W.H. Davies, L.L. McGee, *J. Chem. Soc.* **1950**, 678-680.
- J.E. Saavedro, *J. Org. Chem.* **1979**, 44, 4516-4518.
- M. Mitzlaff, K. Warning (Hoechst AG), Ger. Offenl. 2718 666, 1978; *Chem. Abstr.* **1979**, 90, P 121424h.
- H. Schwarz, F. Bohlmann, *Org. Mass. Spectrom.* **1973**, 7, 1197-1202.

[Ph108]