

WILHELM FLITSCH

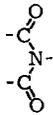
Darstellung cyclischer Imide

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Universität Münster i. W.

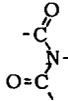
(Eingegangen am 11. Dezember 1963)

Die Darstellung bicyclischer Imide mit Stickstoff als Brückenatom wird beschrieben. An einigen Beispielen wird gezeigt, daß die Imide mit Lithium-aluminiumhydrid zu den entsprechenden Aminen reduziert werden können.

Untersuchungen über Dipolmomente und spektroskopische Eigenschaften der Imide haben ergeben, daß die Imidgruppe in verschiedenen ebenen Konformationen*) vorliegen kann¹⁾:



„cis-cis“-Imid

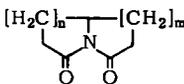


„cis-trans“-Imid



„trans-trans“-Imid

Es läßt sich errechnen, daß „trans-trans“-Imide von den beiden anderen Anordnungen durch ein beträchtlich höheres Dipolmoment unterschieden sind¹⁾. Jedoch sind derartige Imide, mit Ausnahme von Ia²⁾, bisher nicht dargestellt worden. In der vorliegenden Arbeit wird die Darstellung von „trans-trans“-Imiden des Typs I beschrieben. Zu Vergleichszwecken wurden ferner „cis-cis“-Imide der allgemeinen Formel II dargestellt.



Ia-e

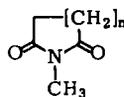
Ia: n = 1, m = 1

Ib: n = 1, m = 2

Ic: n = 1, m = 3

Id: n = 2, m = 2

Ie: n = 2, m = 3



IIa-c

IIa: n = 1

IIb: n = 2

IIc: n = 3

IIa und IIb wurden nach Literaturangaben³⁾ bereitet und durch Chromatographie gereinigt. Adipinimide sind bisher in der Literatur nicht beschrieben. IIc konnte durch mehrfache Destillation von Adipinsäure-mono-methylamid erhalten werden. Versuche zur Cyclisierung mit wasserabspaltenden Mitteln führten zu polymeren Produkten.

Die Darstellung von Ia wurde früher beschrieben²⁾. Ib wurde aus γ -Amino-korksäure- δ -lactam-methylester⁴⁾ (IIIa, R = CH₃) durch partielle Hydrolyse zum γ -Amino-korksäure- δ -lactam (IIIa, R = H) und anschließende Cyclisierung mit Acetanhy-

*) Zur Unterscheidung der Konformationen bezieht man die Richtung der mit einem Kohlenwasserstoffrest verbundenen Stickstoffvalenz auf die der beiden CO-Gruppen des Imids.

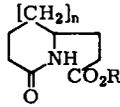
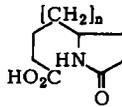
¹⁾ C. M. LEE und W. D. KUMLER, J. Amer. chem. Soc. **83**, 4586 [1961]; **84**, 565, 571 [1962].

²⁾ F. MICHEEL und H. ALBERS, Liebigs Ann. Chem. **581**, 225 [1953]; F. MICHEEL und W. FLITSCH, Chem. Ber. **88**, 509 [1955].

³⁾ H. K. HALL, M. K. BRANDT und R. M. MASON, J. Amer. chem. Soc. **80**, 6420 [1958].

⁴⁾ L. BIRKOFER und C. D. BARNIKEL, Chem. Ber. **91**, 1996 [1958].

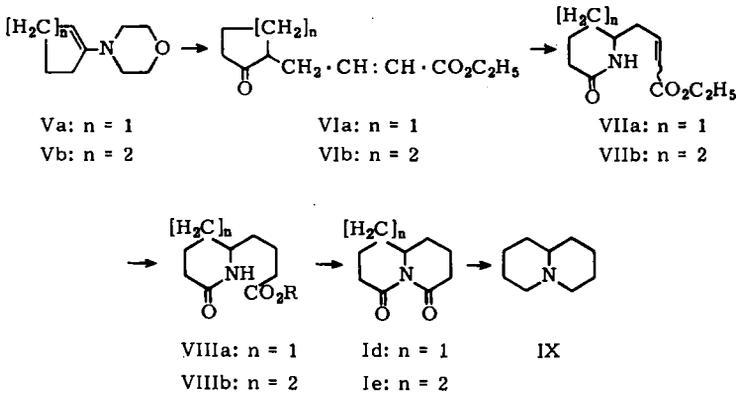
drid gewonnen. Hydrolyse von Ib führte in guter Ausbeute zu dem mit IIIa isomeren γ -Amino-korksäure- γ -lactam (IVa).

IIIa: $n = 1$ IIIb: $n = 2$ IVa: $n = 1$ IVb: $n = 2$

Ein Vergleich der IR-Spektren der Verbindungen IIIa ($R = H$) und IVa bestätigt ihre Struktur: Die der Lactamgruppe zuzuordnende CO-Valenzschwingungsbande liegt für IIIa bei 1640/cm, während das Maximum für IVa bei 1670/cm zu finden ist. In Übereinstimmung mit der allgemeinen Erfahrung liegt die CO-Bande des γ -Lactams bei höheren Wellenzahlen⁵⁾.

Entsprechend der Darstellung von Ib war Ic aus γ -Amino-azelainsäure- ϵ -lactam-methylester⁴⁾ (IIIb, $R = CH_3$) erhältlich. Bei der alkalischen Hydrolyse von Ic erfolgt zu 16% d. Th. (rein isoliert) Öffnung des Siebenringes. Die so gebildete Lactamsäure IVb konnte durch Kristallisation rein erhalten werden. Die Struktur der isomeren Lactamsäuren IIIb ($R = H$) und IVb wird ebenfalls durch die IR-Spektren bestätigt (IVb: ν_{CO} 1662/cm; IIIb ($R = H$): ν_{CO} 1611/cm).

Id und Ie wurden nach folgendem Reaktionsschema dargestellt:

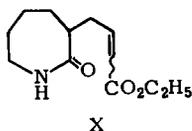


Eine Alkylierung der Enamine 1-Morpholino-cyclopenten bzw. -cyclohexen mit γ -Brom- und γ -Jod-buttersäure-äthylester gelang auch unter drastischen Reaktionsbedingungen nicht. Ähnliche Ergebnisse beschrieben G. STORK und Mitarbb.⁶⁾ Erst mit dem reaktiveren γ -Brom-crotonsäureester fand Alkylierung statt. Das Halogen reagiert also leichter mit dem Enamin als die zur Estergruppe konjugierte Doppelbindung.

⁵⁾ L. J. BELLAMY, Ultrarotspektren und chemische Konstitution, S. 168, Verlag D. Steinkopff, Darmstadt 1955.

⁶⁾ J. Amer. chem. Soc. 78, 5128 [1956]; 85, 207 [1963].

Die Ketoester VIa und VIb wurden durch Schmidt-Reaktion⁷⁾ zu den Lactamestern VIIa und VIIb umgesetzt. Dabei tritt die NH-Gruppe zwischen die Ketogruppe und dasjenige C-Atom des Ringes, welches die Seitenkette trägt, in Übereinstimmung mit Befunden an anderen Cyclanonen^{4,7)}. Die Richtung des Schmidt-Abbaus wurde auf folgende Weise bewiesen: Id konnte mit Lithiumaluminiumhydrid zum bekannten Chinolizidin⁸⁾ reduziert werden. Der Reduktion der Imide zu Aminen kommt allgemeinere Bedeutung zu. Schon früher wurde über die Reduktion von Ia zum Pyrrolizidin berichtet²⁾, Ic ist beispielsweise zum 1-Aza-bicyclo-[5.3.0]-decan⁹⁾ reduzierbar.



Für die Richtung des Schmidt-Abbaus spricht ferner, daß bei der alkalischen Hydrolyse von Id nur *eine* Lactamsäure entsteht, die in guter Ausbeute isolierbar ist. Bei der Umsetzung von VIb mit Stickstoffwasserstoffsäure wäre neben der Bildung von VIIb die von X denkbar.

Die Konstitution von VIIb wurde bewiesen durch Verseifung des Lactamesters VIIIb (R = C₂H₅) mit konz. Salzsäure zum δ -Amino-sebacinsäure-hydrochlorid. Umsetzung des Hydrochlorids mit salpetriger Säure ergab Dehydrosebacinsäure, die sich katalytisch zur Sebacinsäure hydrieren ließ.

Die Ringschlußreaktion überführte die aus VIIa und VIIb leicht reaktiv zugänglichen Säuren VIIIa und VIIIb in die cyclischen Imide Id und Ie.

Ich danke der DEUTSCHEN FORSCHUNGSGEMEINSCHAFT für eine Sachbeihilfe.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Die Äquiv.-Gewichte der beschriebenen Säuren und Imide wurden durch konduktometrische Titration mit $n/10$ NaOH bestimmt. Als Kationenaustauscher wurde „Lewathit S 100“, zur Chromatographie Aluminiumoxyd „Woelm, neutral“ verwendet.

N-Methyl-succinamidsäure: 5.25 g *Bernsteinsäureanhydrid* werden unter Kühlung in 25 ccm 17-proz. wäßrige *Methylaminlösung* eingetragen und durch Schütteln in Lösung gebracht. Anschließend wird das überschüss. Methylamin i. Vak. abgezogen und die Säure am Kationenaustauscher in Freiheit gesetzt. Umkristallisiert wird aus Aceton. Ausb. 5.62 g (82% d. Th.). Schmp. 111° (Lit.¹⁰⁾: 107.7—108.2°).

C₅H₉NO₃ (131.1) Ber. N 10.66 Gef. N 10.49

N-Methyl-succinimid (IIa) wird durch zweifache Destillation von *N-Methyl-succinamidsäure* bei Normaldruck dargestellt. Es werden die Fraktionen zwischen 225 und 227° aufgefangen. Das Rohprodukt wird aus Isopropylalkohol umkristallisiert, bis die Mutterlauge nicht mehr sauer reagiert. Anschließend wird in Essigester gelöst und durch Chromatographie an Aluminiumoxyd gereinigt. Ausb. 30—40% d. Th. Schmp. 71° (Lit.³⁾: 65.5—67.5°).

Äquiv.-Gew. Ber. 113.1 Gef. 113

Bei der alkalischen Verseifung wurde *N-Methyl-succinamidsäure* in 93-proz. Ausb. erhalten.

⁷⁾ H. WOLFF, in *Org. Reactions III*, S. 307, J. Wiley & Sons, New York 1946.

⁸⁾ K. WINTERFELD und F. HOLSCHNEIDER, *Liebigs Ann. Chem.* **499**, 109 [1932]; N. J. LEONARD und W. C. WILDMAN, *J. Amer. chem. Soc.* **71**, 3089 [1949].

⁹⁾ V. PRELOG und R. SEIWERTH, *Ber. dtsh. chem. Ges.* **72**, 1641 [1939]; N. J. LEONARD und W. C. WILDMAN, *J. Amer. chem. Soc.* **71**, 3089 [1949].

¹⁰⁾ D. PRESSMAN, J. H. BRYDEN und L. PAULING, *J. Amer. chem. Soc.* **70**, 1354 [1948].

N-Methyl-glutarimid (IIb): Das nach Literaturangaben³⁾ dargestellte Produkt wird in Benzol gelöst und durch zweifache Chromatographie an Aluminiumoxyd von sauren Bestandteilen befreit. Anschließend wird i. Vak. destilliert. Sdp.₂₀ 113.5°, n_D^{25} 1.4945 (Lit.³⁾: 1.4944).

Äquiv.-Gew. Ber. 127.1 Gef. 127

N-Methyl-adipinamidsäure: 12.2 g *Adipinsäure-methylester*¹¹⁾ werden unter Kühlung in 30 ccm 33-proz. wäßrige *Methylaminlösung* eingetragen und bei Raumtemperatur aufbewahrt. Nach 48 Stdn. wird i. Vak. eingedampft, der Rückstand mit Wasser versetzt und erneut i. Vak. eingedampft. Die freie Säure wird am Kationenaustauscher gewonnen. Umkristallisiert wird aus Essigester. Ausb. 8.94 g (74% d. Th.). Schmp. 92.5°.

C₇H₁₃NO₃ (159.2) Ber. N 8.80 Gef. N 9.07 Äquiv.-Gew. 159

N-Methyl-adipinimid (IIc): 12 g *N-Methyl-adipinamidsäure* werden im Säbelkolben bei Normaldruck zweimal destilliert. Die zwischen 250 und 260° übergehenden Fraktionen werden aufgefangan. Das Destillat wird, in Tetrachlorkohlenstoff gelöst, an Aluminiumoxyd von sauren Bestandteilen befreit. Anschließend wird i. Vak. destilliert. Ausb. 30–40% d. Th. Sdp.₁₈ 119°.

C₇H₁₁NO₂ (141.2) Ber. C 59.57 H 7.86 N 9.92
Gef. C 59.76 H 7.60 N 10.22 Äquiv.-Gew. 141

γ-Amino-korksäure-δ-lactam (IIIa, R = H): 0.95 g *γ-Amino-korksäure-δ-lactam-methylester*⁴⁾ (IIIa, R = CH₃) werden in 5.2 ccm 1 n NaOH gelöst. Nach 1/2 Stde. wird 5 Min. auf dem Dampfbade erhitzt und anschließend die freie Säure am Austauscher in Freiheit gesetzt. Umkristallisiert wird aus Wasser. Ausb. 0.77 g (89% d. Th.). Schmp. 161.5°.

C₈H₁₃NO₃ (171.2) Ber. N 8.18 Gef. N 8.64 Äquiv.-Gew. 171.5

1-Aza-bicyclo-[4.3.0]-nonan-dion-(2.9) (Ib): 2.15 g IIIa (R = H) werden mit 10 ccm *Acetanhydrid* 10 Min. zum Sieden erhitzt. Anschließend wird i. Vak. eingedampft und der Rückstand aus Essigester umkristallisiert. Ausb. 1.10 g (57% d. Th.). Schmp. 152°.

C₈H₁₁NO₂ (153.2) Ber. C 62.73 H 7.46 N 9.15 Gef. C 62.68 H 7.06 N 9.38

γ-Amino-korksäure-γ-lactam (IVa): Zur Lösung von 200 mg Ib in 10 ccm Wasser werden 1.44 ccm 1 n NaOH gegeben. Nach 1/2 Stde. wird IVa am Kationenaustauscher gewonnen. Umkristallisiert wird aus Essigester/Petroläther. Ausb. 135 mg (60% d. Th.). Schmp. 110°.

C₈H₁₃NO₃ (171.2) Ber. N 8.18 Gef. N 8.69 Äquiv.-Gew. 171

γ-Amino-azelaensäure-ε-lactam (IIIb, R = H): 6.0 g *γ-Amino-azelaensäure-ε-lactam-methylester*⁴⁾ (IIIb, R = CH₃) werden in 34 ccm 1 n NaOH gelöst. Nach 24 Stdn. wird die Säure am Kationenaustauscher in Freiheit gesetzt. Umkristallisiert wird aus Wasser. Ausb. 4.8 g (86% d. Th.). Schmp. 154°.

C₉H₁₅NO₃ (185.2) Ber. N 7.56 Gef. N 7.60 Äquiv.-Gew. 185.5

1-Aza-bicyclo-[5.3.0]-decan-dion-(2.10) (Ic): 2.80 g IIIb (R = H) werden mit 10 ccm *Acetanhydrid* 30 Min. rückfließend erhitzt. Anschließend wird i. Vak. eingedampft und der Rückstand aus Essigester/Benzin umkristallisiert. Ausb. 2.02 g (80% d. Th.). Schmp. 114.5°.

C₉H₁₃NO₂ (167.2) Ber. C 64.65 H 7.84 N 8.38 Gef. C 64.80 H 8.01 N 8.40

γ-Amino-azelaensäure-γ-lactam (IVb): 250 mg Ic werden in 20 ccm n/10 NaOH gelöst. Nach 3/4 Stdn. wird die Säure am Austauscher gewonnen und mehrfach aus Aceton umkristallisiert. Ausb. 45 mg (16% d. Th.). Schmp. 143.5°.

C₉H₁₅NO₃ (185.2) Ber. N 7.56 Gef. N 7.60 Äquiv.-Gew. 184

IVb ist auf Grund des IR-Spektrums frei von IIIb (R = H).

¹¹⁾ H. HUNSDIECKER und CL. HUNSDIECKER, Ber. dtsh. chem. Ges. 75, 296 [1942].

Cyclopentanon-(1)-[γ -crotonsäure]-(2)-äthylester (VIa): 111.5 g γ -Brom-crotonsäure-äthylester, 110 g 1-Morpholino-cyclopenten⁶⁾ und 200 ccm absol. Äthanol werden 2 Stdn. rückfließend erhitzt. Anschließend wird das Äthanol i. Vak. abgedampft. Der Rückstand wird auf Eis gegossen und mit so viel Salzsäure versetzt, daß die wäßr. Phase sauer reagiert. Das Reaktionsprodukt wird in Chloroform aufgenommen, die Chloroformlösung mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abdampfen des Chloroforms wird der Rückstand i. Vak. destilliert. Ausb. 27 g (24% d. Th.). Sdp._{0.7} 128°.

C₁₁H₁₆O₃ (196.2) Ber. C 67.23 H 8.12 Gef. C 67.21 H 8.14

Piperidon-(2)-[γ -crotonsäure]-(6)-äthylester (VIIa): 27.0 g VIa werden zu einer Lösung von 6.5 g Stickstoffwasserstoffsäure in 100 ccm Chloroform gegeben. Die Lösung wird bei 3–5° unter heftigem Rühren in eine Mischung von 50 ccm konz. Schwefelsäure und 175 ccm Chloroform eingetropfelt. Anschließend wird auf Eis gegossen und die Chloroformschicht abgetrennt. Die wäßr. Phase wird noch zweimal mit Chloroform ausgezogen. Die vereinigten Chloroformlösungen werden mit Hydrogencarbonatlösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingedampft. Umkristallisiert wird aus Benzol/Benzin. Ausb. 15.2 g (52% d. Th.). Schmp. 82.5°.

C₁₁H₁₇NO₃ (211.3) Ber. C 62.53 H 8.11 N 6.63 Gef. C 62.44 H 8.05 N 7.02

δ -Amino-azelainsäurelactam-äthylester (VIIIa, R = C₂H₅): VIIIa kann in üblicher Weise mit Platin in Äthanol hydriert werden. Umkristallisiert wird aus Benzin. Ausb. 88% d. Th. Schmp. 57°.

C₁₁H₁₉NO₃ (213.3) Ber. C 61.93 H 8.97 N 6.57 Gef. C 61.74 H 8.78 N 6.51

δ -Amino-azelainsäurelactam (VIIIa, R = H): 2.2 g VIIIa (R = C₂H₅) werden in 11 ccm 1 n NaOH gelöst und nach 24 Stdn. kurz auf dem Wasserbade erhitzt. Die Säure wird anschließend am Austauschergewonnen. Umkristallisiert wird aus Wasser. Ausb. 1.3 g (68% d. Th.). Schmp. 143°.

C₉H₁₅NO₃ (185.2) Ber. N 7.56 Gef. N 7.89 Äquiv.-Gew. 185

1-Aza-bicyclo-[4.4.0]-decan-dion-(2.10) (Id): 6.5 g VIIIa (R = H) werden mit 20 ccm Acetanhydrid 15 Min. zum Sieden erhitzt. Anschließend wird i. Vak. eingedampft und der Rückstand aus Essigester/Benzin umkristallisiert. Ausb. 3.92 g (70% d. Th.). Schmp. 111°.

C₉H₁₃NO₂ (167.2) Ber. C 64.66 H 7.83 N 8.38 Gef. C 64.22 H 7.46 N 8.56

1-Aza-bicyclo-[4.4.0]-decan (Chinolizidin, IX): 0.3 g Id werden in eine Soxhlet-Hülse gegeben. Im Kolben des Soxhlet-Apparates befindet sich eine Lösung von 0.5 g LiAlH₄ in 50 ccm absol. Äther. Nach 1stdg. Lauf ist das Imid aus der Hülse extrahiert. Die Lösung wird unter Rühren und Kühlen mit 1.5 ccm Wasser zersetzt, filtriert und über NaOH getrocknet. Die Ausb. (durch Titration ermittelt) beträgt etwa 60% d. Th. Von der Base wurden folgende Derivate dargestellt: Pikrat, Schmp. 194° (Lit.⁸⁾: 194°; Jodmethylat, Schmp. 332–334° (Lit.⁸⁾: 333–335°; Bromid, Schmp. 257° (Lit.⁸⁾: 255–256°.

Cyclohexanon-(1)-[γ -crotonsäure]-(2)-äthylester (VIb): 138 g 1-Morpholino-cyclohexen⁶⁾, 160 g γ -Brom-crotonsäure-äthylester und 500 ccm Dioxan werden 3 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Die Lösung reagiert dann nach Zugabe von Wasser neutral. Das Dioxan wird i. Vak. abgedampft und der Rückstand auf Eis gegossen. Das Reaktionsprodukt wird in Äther aufgenommen, die äther. Lösung mit verd. Schwefelsäure, Hydrogencarbonatlösung und Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen wird der Äther abgedampft und der Rückstand zweimal i. Vak. destilliert. Ausb. 31.5 g (18% d. Th.). Sdp._{0.35} 118.5°.

C₁₂H₁₈O₃ (210.3) Ber. C 68.53 H 8.63 Gef. C 68.50 H 8.45

2-Oxo-hexamethylenimin-[\gamma-crotonsäure]-(7)-äthylester (VIIb): VIIb wird, wie bei der Darstellung von VIIa beschrieben, umgesetzt und aufgearbeitet. Umkristallisiert wird aus Tetrachlorkohlenstoff/Benzin. Ausb. 75% d. Th. Schmp. 102°.

$C_{12}H_{19}NO_3$ (225.3) Ber. C 63.97 H 8.50 N 6.08 Gef. C 63.96 H 8.35 N 6.46

δ -Amino-sebacinsäure- ϵ -lactam-äthylester (VIIIb, $R = C_2H_5$) wird aus VIIb durch katalyt. Hydrierung mit Platin in Äthanol dargestellt. Umkristallisiert wird aus Benzol/Benzin. Ausb. 88% d. Th. Schmp. 96.5°.

$C_{12}H_{21}NO_3$ (227.3) Ber. C 63.42 H 9.31 N 6.16 Gef. C 63.61 H 9.20 N 6.28

δ -Amino-sebacinsäure- ϵ -lactam (VIIIb, $R = H$) wird gewonnen durch partielle Verseifung von VIIIb ($R = C_2H_5$), wie bei VIIIa ($R = H$) beschrieben. Umkristallisiert wird aus Aceton/Benzin. Ausb. 87% d. Th. Schmp. 103°.

$C_{10}H_{17}NO_3$ (199.3) Ber. N 7.03 Gef. N 7.37 Äquiv.-Gew. 198

δ -Amino-sebacinsäure-hydrochlorid: 0.55 g VIIIb ($R = C_2H_5$) werden in 20-proz. Salzsäure 5 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wird die Salzsäure i. Vak. abgedampft und der Rückstand i. Vak. über NaOH getrocknet. Umkristallisiert wird aus Äthanol/Aceton. Ausb. 0.55 g (89% d. Th.). Schmp. 161°.

$C_{10}H_{19}NO_4 \cdot HCl$ (253.7) Ber. Cl 13.97 Gef. Cl 13.51

Sebacinsäure: 0.30 g δ -Amino-sebacinsäure-hydrochlorid werden zusammen mit 0.10 g Natriumnitrit in 4 ccm Wasser gelöst. Die Lösung wird 5 Stdn. auf dem Dampfbad erhitzt und durch gelegentliche Zugabe von verd. Essigsäure und Natriumnitrit sauer gehalten; sie enthält stets einen geringen Überschuß an Nitrit. Anschließend wird mit verd. Schwefelsäure angesäuert. Es scheiden sich 0.10 g einer Substanz ab, die eine stark positive Baeyer-Probe gibt. Schmp. 94–96°. Die Substanz wird durch katalyt. Hydrierung mit Platin in Eisessig in Sebacinsäure übergeführt. Schmp. 134°. Misch-Schmp. 134°. Die Sebacinsäure wurde ferner durch Dünnschichtchromatographie identifiziert.

1-Aza-bicyclo-[5.4.0]-undecan-dion-(2.11) (Ic): 1.0 g VIIIb ($R = H$) werden in 10 ccm Essigsäure 15 Min. unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wird i. Vak. eingedampft und der Rückstand, in Essigester gelöst, durch mehrfache Chromatographie an Aluminiumoxyd von sauren Bestandteilen befreit. Nach dem Abdampfen des Essigesters verbleibt ein Sirup, der nach einiger Zeit kristallisiert. Die Kristalle werden durch Behandlung mit Äther von anhaftendem Sirup befreit und aus Essigester/Benzin umkristallisiert. Ausb. 60 mg (7% d. Th.). Schmp. 75°.

$C_{10}H_{15}NO_2$ (181.2) Ber. C 66.26 H 8.34 N 7.82

Gef. C 66.02 H 8.33 N 8.25 Äquiv.-Gew. 181

1-Aza-bicyclo-[5.3.0]-decan: 0.50 g Ic wurden, wie bei der Darstellung von IX beschrieben, reduziert. Ausb. an freier Base (durch Titration ermittelt) 64% d. Th. Pikrat, Schmp. 213° (Lit.⁹): 213–214°; Pikrolonat, Schmp. 191° (Lit.⁹): 191.5°.