

Heinrich Wamhoff und Friedhelm Korte

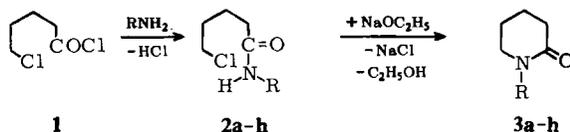
Notiz zur Synthese von δ -Lactamen aus 5-Chlor-valeriansäure-amiden

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Universität Bonn

(Eingegangen am 3. Januar 1967)

Für systematische Untersuchungen benötigten wir ein einfaches Laboratoriums-Verfahren zur Herstellung von δ -Lactamen mit verschiedenen Substituenten am Stickstoff.

In den letzten Jahrzehnten sind zahlreiche Lactamsynthesen bekannt geworden¹⁾, u. a. durch die Einwirkung von Basen auf Halogen-carbonsäure-amide²⁻⁴⁾. In Anlehnung an die Synthese des 1-Methyl-3-phenyl-3-cyan-piperidons-(2) durch Eliminierung von HCl aus 5-Chlor-2-phenyl-2-cyan-valeriansäure-methylamid⁵⁾ und die Synthese von α -Cyan-lactamen⁶⁾



	R	%		R	%
2a	H ^{7, 9)}	—	3a	H ^{1, 3, 10)}	82
b	CH ₃	66	b	CH ₃ ^{1, 11, 12)}	48
c	C ₂ H ₅	71	c	C ₂ H ₅ ¹¹⁻¹³⁾	33
d	n-C ₃ H ₇	90	d	n-C ₃ H ₇	28
e	n-C ₄ H ₉	82	e	n-C ₄ H ₉ ¹³⁾	36
f	n-C ₆ H ₁₇	49	f	n-C ₆ H ₁₇	37
g	c-C ₆ H ₁₁	80	g	c-C ₆ H ₁₁ ¹³⁾	11
h	C ₆ H ₅ ⁷⁻⁹⁾	—	h	C ₆ H ₅ ¹³⁻¹⁶⁾	96

- H. Schnell und J. Nentwig in: Methoden der organ. Chemie (Houben-Weyl), Bd. 11/2, S. 529, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1958, und dort zit. Literatur.
- Anorgana GmbH (Erf. K. Fischer und H. Oberrauch), Dtsch. Bundes-Pat. 935485 (1953), C. 1956, 7660.
- Chemische Werke Hüls AG (Erf. W. Franke und F. Baxmann), Dtsch. Bundes-Pat. 930445 (1953), C. 1956, 263.
- Badische Anilin- & Soda-Fabrik AG (Erf. H. Hopff, H. Spärnig und G. Triem), Dtsch. Bundes-Pat. 850007 (1950), C. 1954, 1354.
- A. W. D. Avison und A. L. Morrison, J. chem. Soc. [London] 1950, 1474.
- F. Korte und H. Wamhoff, Chem. Ber. 97, 1970 (1964).
- H. Normant und G. Voreux, C. R. hebdom. Séances Acad. Sci. 231, 703 (1950).
- N. G. Clark und A. F. Hams, Biochem. J. 55, 839 (1953).
- R. Chrétien, Ann. Chimie [13] 2, 682 (1957).
- C. Schotten, Ber. dtsh. chem. Ges. 21, 2235 (1888); J. v. Braun und A. Heymons, ebenda 63, 502 (1930); O. Wallach, Liebigs Ann. Chem. 312, 171 (1900), und zwar S. 187; ebenda 346, 249 (1906).
- L. Ruzicka, Helv. chim. Acta 4, 472 (1921); L. Ruzicka, C. F. Seidel und F. Liebl, ebenda 7, 995 (1924), und zwar S. 1002; T. B. Grave, J. Amer. chem. Soc. 46, 1460 (1924), und zwar S. 1468; J. Renault, Ann. Chimie [12] 10, 135 (1955).
- N. J. Leonard und E. Barthel, J. Amer. chem. Soc. 71, 3098 (1949).
- Badische Anilin- & Soda-Fabrik AG (Erf. O. v. Schickh), Engl. Pat. 919404 (1963), C. A. 59, 1600a (1963).
- B. Sakurai, Bull. chem. Soc. Japan 13, 482 (1938), C. A. 32, 8281⁸ (1938).

sollten sich auch einfache, nur am Stickstoff substituierte δ -Lactame darstellen lassen. Aus 5-Chlor-valeriansäure-chlorid^{7,8)} erhält man durch Umsetzung mit primären Aminen in Äther, Alkohol oder Wasser die 5-Chlor-valeriansäure-amide **2a–h**. Mit Natriumäthylat bilden sich in Äthanol unter Ringschluß die δ -Lactame **3a–h**.

5-Chlor-valeriansäure-anilid (**2h**) reagiert nahezu quantitativ zum Lactam **3h**. Die Ausbeuten bei den alkylsubstituierten Amiden **2a–g** sinken deutlich mit steigender Kettenlänge. Überschuß an Cyclisierungsbase steigert die Ausbeute nur gering. Zur Erklärung für dieses Verhalten könnten neuere Beobachtungen über Kettenlängeneffekte in Paraffinen dienen¹⁷⁾, in denen durch Delokalisation der σ -Elektronen die Acidität des Amidprotons verändert wird.

Wir danken Herrn cand. chem. *W. Pinske* für seine geschickte Mithilfe bei der Durchführung der Versuche.

Beschreibung der Versuche

Die IR-Spektren wurden in Lösung mit dem Perkin-Elmer-Spektrophotometer 237 aufgenommen. Alle flüssigen Produkte wurden gaschromatographisch (Dr. Virus K. G. Mod. 300 B – analyt. 2-m-Säule mit LAC-2-R 446 + 2% Phosphorsäure auf Chromosorb) auf ihre Reinheit geprüft. Die Schmelzpunkte sind nicht korrigiert. Die Analysen wurden vom Mikroanalytischen Laboratorium A. Bernhardt, Mülheim-Ruhr, ausgeführt.

Die Herstellung der 5-Chlor-valeriansäure-amide **2a, h** ist in l. c.^{7–9)} beschrieben.

Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der Amide 2a–2g: 15.5 g (100 mmol) 5-Chlor-valeriansäure-chlorid (**1**)^{7,8)} werden unter gutem Rühren und Kühlen langsam in 300 g 30-proz. wäbr., äthanol. oder äther. Ammoniak- oder Amin-Lösung getropft. Nach 1 stdg. Rühren wird bei Verwendung von Wasser und Äthanol zur Trockne eingedampft, mit Chloroform aufgenommen und filtriert. Führt man die Reaktion in Äther aus, so wird nach Eintropfen von **1** 1 Stde. zum Sieden erhitzt, mit 100 ccm Wasser versetzt, die äther. Schicht abgetrennt und mit 10-proz. wäbr. Salzsäure, 10-proz. wäbr. Natronlauge und Wasser geschüttelt. Nach Verdampfen der getrockneten Chloroform- bzw. Ätherlösungen hinterbleibt das Amid, das durch Umkristallisation oder Destillation gereinigt werden kann.

5-Chlor-valeriansäure-Sdp./Ton	IR-Banden (cm ⁻¹) 2b–f in CCl ₄ 2g in CHCl ₃	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analyse			
			C	H	Cl	N
-methylamid (2b) 81–85°/0.01	NH 3480, 3310, 3100 Amid 1660, 1560	C ₆ H ₁₂ ClNO (149.6)	Ber. 48.17 Gef. 48.07	8.09 8.10	23.70 23.65	9.36 9.24
-äthylamid (2c) 83°/0.01	NH 3460, 3300, 3090 Amid 1660, 1550	C ₇ H ₁₄ ClNO (163.6)	Ber. 51.39 Gef. 51.28	8.62 8.70	21.67 21.79	8.56 8.76
-propylamid (2d) 110–112°/0.01	NH 3470, 3320, 3080 Amid 1660, 1550	C ₈ H ₁₆ ClNO (177.7)	Ber. 54.08 Gef. 54.40	9.07 9.28	19.95 20.10	7.89 7.78
-butylamid (2e) 115–120°/0.01	NH 3470, 3310, 3090 Amid 1660, 1550	C ₉ H ₁₈ ClNO (191.7)	Ber. 56.39 Gef. 56.46	9.46 9.62	18.50 18.73	7.31 7.29
-octylamid (2f) 130–135°/0.01	NH 3470, 3320, 3080 Amid 1660, 1550	C ₁₃ H ₂₆ ClNO (247.8)	Ber. 63.01 Gef. 62.85	10.58 10.67	14.31 14.35	5.66 5.61
-cyclohexylamid (2g) Schmp. 66°	NH 3440, 3325 Amid 1670, 1530	C ₁₁ H ₂₀ ClNO (217.7)	Ber. 60.68 Gef. 60.53	9.26 9.25	16.28 16.48	6.44 6.62

15) *Farbenfabriken Bayer AG* (Erf. *H. Krimm, K. Bauer* und *K. Hamann*), Dtsch. Bundes-Pat. 943 228 (1952), C. 1957, 6896; *H. Krimm*, Chem. Ber. 91, 1057 (1958).

16) *M. A. Butt, J. A. Elvidge* und *A. B. Foster*, J. chem. Soc. [London] 1963, 3069.

17) *F. Korte, W. Klein* und *E. D. Schmid*, Tetrahedron [London] Suppl. 8, 93 (1966).

Allgemeine Vorschrift für den Lactam-Ringschluß

a) 100 mMol *Amid* in 100 ccm absol. Äthanol werden zu einer Lösung von 0.1 g-Atom *Natrium* in 70 ccm absol. Äthanol gefügt. Man erwärmt 1.5–2 Stdn. zum gelinden Sieden, filtriert nach Erkalten von NaCl ab, dampft ein und nimmt das Öl in Chloroform auf. Nach Waschen, Trocknen und Entfernen des Lösungsmittels hinterbleibt das Lactam.

b) In einigen Fällen kann durch Überschuß an *Natriumäthylat* eine geringe Verbesserung der Ausb. erzielt werden.

3a–c und 3h sind mit authent. Vergleichsproben^{10–12, 13–16}) identisch (GC, IR, Schmp., Sdp.).

-piperidon-(2)	Sdp./Torr	Lactam- bande (cm ⁻¹) (CCl ₄)	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analyse		
				C	H	N
1-Propyl- (3d)	110°/10	1650	C ₈ H ₁₅ NO (141.2)	Ber. 68.04 Gef. 67.85	10.71 10.51	9.92 9.89
1-Butyl- (3e)	43°/0.01	1650	C ₉ H ₁₇ NO (155.2)	Ber. 69.63 Gef. 69.59	11.04 10.92	9.02 9.23
1-Octyl- (3f)	88–90°/0.01	1650	C ₁₃ H ₂₅ NO (211.3)	Ber. 73.88 Gef. 73.60	11.92 11.80	6.63 6.64
1-Cyclohexyl- (3g)	83–85°/0.01	1645	C ₁₁ H ₁₉ NO (181.3)	Ber. 72.88 Gef. 72.57	10.57 10.35	7.73 7.35

[3/67]

© Verlag Chemie, GmbH, Weinheim/Bergstr. 1967 — Printed in Germany.

Verantwortlich für den Inhalt: Prof. Dr. Rudolf Criegee, Karlsruhe. Redaktion: Dr. Hermann Zahn, München. Verantwortlich für den Anzeigenteil: W. Thiel, Verlag Chemie, GmbH. (Geschäftsführer Eduard Kreuzhage), 694 Weinheim/Bergstr., Pappelallee 3, Postfach 129/149 — Fernsprecher Sammelnummer 3635 — Fernschreiber 465516 vchwh d — Telegrammadresse: Chemieverlag Weinheimbergstr.

Das ausschließliche Recht der Vervielfältigung und Verbreitung des Inhalts dieser Zeitschrift sowie seine Verwendung für fremdsprachige Ausgaben behält der Verlag sich vor. — Nach dem am 1. Januar 1966 in Kraft getretenen Urheberrechtsgesetz der Bundesrepublik Deutschland ist für die fotomechanische, xerographische oder in sonstiger Weise bewirkte Anfertigung von Vervielfältigungen der in dieser Zeitschrift erschienenen Beiträge zum eigenen Gebrauch eine Vergütung zu bezahlen, wenn die Vervielfältigung gewerblichen Zwecken dient. Die Vergütung ist nach Maßgabe des zwischen dem Börsenverein des Deutschen Buchhandels e. V. in Frankfurt/M. und dem Bundesverband der Deutschen Industrie in Köln abgeschlossenen Rahmenabkommens vom 14. 6. 1958 und 1. 1. 1961 zu entrichten. Die Weitergabe von Vervielfältigungen, gleichgültig zu welchem Zweck sie hergestellt werden, ist eine Urheberrechtsverletzung. — Preis jährlich DM 330. — zuzügl. Versandgebühren; Einzelheft DM 30. — Die Bezugsbedingungen für die Mitglieder der Gesellschaft Deutscher Chemiker werden auf Anfrage von der Geschäftsstelle, 6 Frankfurt 9, Carl-Bosch-Haus, Varrentrappstraße 40–42, Postfach 9075, mitgeteilt. — Abbestellungen nur bis spätestens 6 Wochen vor Ablauf des Kalenderjahres. Gerichtsstand und Erfüllungsort Weinheim/Bergstr. — Lieferung erfolgt auf Rechnung und Gefahr des Empfängers. — Druck: Buchdruckerei Dr. Alexander Krebs, Weinheim/Bergstr.