

246. Synthese und Eigenschaften von Spiro[1,3-benzodioxol-2,3'-pyrrolidin]

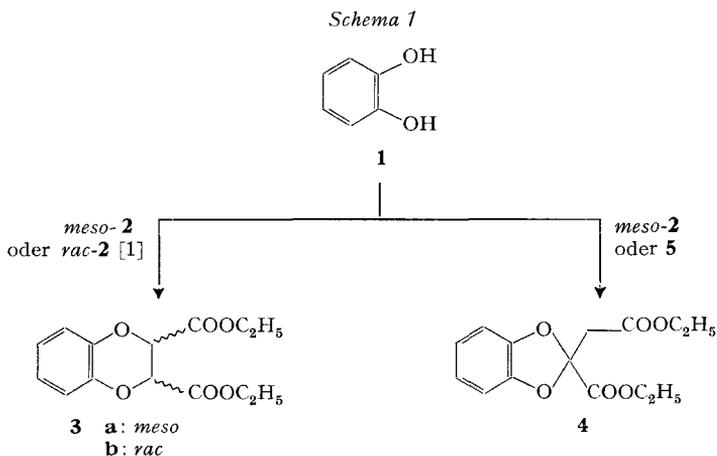
von **R. Berthold, J. Gmünder¹⁾** und **F. Troxler**

Pharmazeutisch-chemische Forschungslaboratorien, *SANDOZ AG*, Basel

(30. VI. 72)

Summary. Spiro[1,3-benzodioxole-2,3'-pyrrolidine] was synthesized in several steps from ethyl 2-ethoxycarbonyl-1,3-benzodioxole-2-acetate, prepared by condensation of pyrocatechol with either diethyl *meso*-dibromosuccinate, diethyl acetylenedicarboxylate or diethyl bromomaleate. The structural factors leading to the formation of the benzodioxole rather than the benzodioxan and some possible reaction mechanisms are discussed.

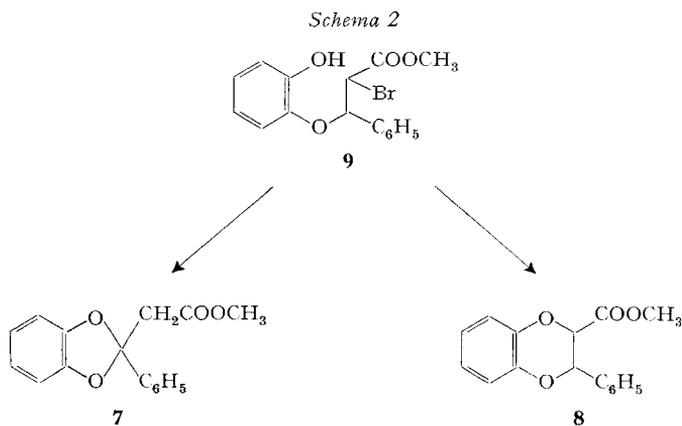
1. *Kondensation von Brenzcatechin (1) mit 2,3-Dibrombernsteinsäure-diäthylester (2) oder Acetylendicarbonsäure-diäthylester (5).* Nach *Cheng-Heng Kao et al.* [1] liefert die Kondensation des Dinatriumsalzes von **1** mit *meso*- oder *rac*-**2** die entsprechenden Benzodioxan-dicarbonsäureester **3**. In unseren Händen [2] dagegen führte die Umsetzung von **1** mit *meso*-**2** in Gegenwart von 2 Mol-Äqu. Natriumäthylat zu einem einheitlichen Produkt (75%), dem nur Formel **4** zukommen kann, da es in 72% Ausbeute auch durch Einwirkung von **1** auf **5**, einer Reaktion, über die kürzlich auch *Nagarajan et al.* [3] berichtet haben (vgl. auch *Rosnati et al.* [4]), zugänglich war (Schema 1). Struktur **4** steht in vollem Einklang mit dem NMR.-Spektrum der Verbindung und mit dem Verlauf der damit angestellten chemischen Umsetzungen.



Ob 1,2-Dibromverbindungen des Typs R-CHBr-CHBr-R' mit **1** zu Benzodioxan- oder Benzodioxol-Verbindungen reagieren, hängt von der Art der Reste R und R' ab: Sind weder R noch R' aktivierende Gruppen, bilden sich Benzodioxanderivate [5]. Nach *Koo* [6] bilden sich Benzodioxane in mässiger Ausbeute auch bei der Umsetzung

¹⁾ Neue Adresse: *Hoffmann-La Roche*, Basel.

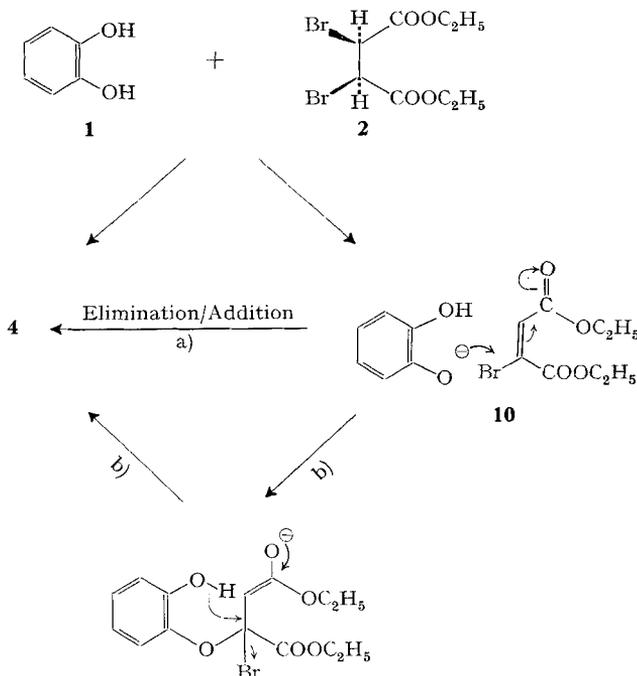
von **1** mit 1,2-Dibrompropionsäure- oder 1,2-Dibrombuttersäure-ester in Gegenwart von Kaliumcarbonat in Aceton. Sind R und R' aktivierende Gruppen, kann der Verlauf der Reaktion durch die Reaktionsbedingungen gesteuert werden: 2,3-Dibromhydrozimtsäure-methylester (**6**) liefert nach *Rosnati* [7] mit **1** in Gegenwart von Natriumhydrid ausschliesslich das Benzodioxol **7**. Als Zwischenprodukt wird Phenylpropionsäureester postuliert. In Gegenwart von Kaliumcarbonat dagegen bildet sich in niedriger Ausbeute ein Gemisch von **7** und der Benzodioxanverbindung **8**. Unter diesen Bedingungen nehmen die italienischen Autoren einen nucleophilen Angriff des Brenzcatechin-Anions auf **6** unter Bildung von **9** an, aus dem sich entweder in einer zweiten S_N -Reaktion **8** oder nach einem Eliminations-Additions-Mechanismus **7** bilden kann. Bromzimtsäureester als Zwischenprodukte werden nicht in Erwägung gezogen (Schema 2).



Zur Klärung der Frage, welche Zwischenstufen bei der Bildung von **4** aus **2** unter unseren Versuchsbedingungen durchlaufen werden, setzten wir **1** mit *meso*-**2** in Gegenwart von nur 1 Mol-Äqu. Natriumäthylat um und isolierten in 80% Ausbeute Brommaleinsäure-diäthylester **10** [8]. Dieser reagierte mit **1** und einem weiteren Mol Natriumäthylat in 76% Ausbeute zu **4**. Bei der Bildung von **4** aus **2** darf demnach **10** als Zwischenprodukt angenommen werden. Nicht entscheiden können wir, ob nachher Weg *a* oder *b* zu **4** führt (Schema 3).

Da aus dem uns zugänglichen Referat der Arbeit [1] die genauen Reaktionsbedingungen nicht ersichtlich sind, bleibt unseres Erachtens, im Hinblick auf die vorstehend diskutierten Ergebnisse, die Frage offen, ob es sich bei den dort beschriebenen Cyclisierungsprodukten tatsächlich um Benzodioxane handelt. Es fällt auf, dass die Schmelzprodukte aller Verbindungen der sogenannten *meso*-Reihe praktisch identisch mit den analogen Stoffen der sogenannten *racemischen* Reihe sind. Tatsächlich wären aus *meso*- und *rac*-Dibrombernsteinsäureester ein und dieselben Benzodioxole zu erwarten. Das durch uns aus **4** gewonnene Dicarbonsäurediamid (Exp. Teil, Abschnitt 2) schmilzt bei fast gleicher Temperatur wie die Produkte, die *Chen-Heng Kao* aus den mutmasslichen Verbindungen **3a** und **3b** erhalten hat. Insbesondere aber sind die Eigenschaften der Verbindungen, die *Funke & Paulsen* [9] aus dem in [1] beschriebenen Cyclisierungsprodukt hergestellt haben, besser zu ver-

Schema 3



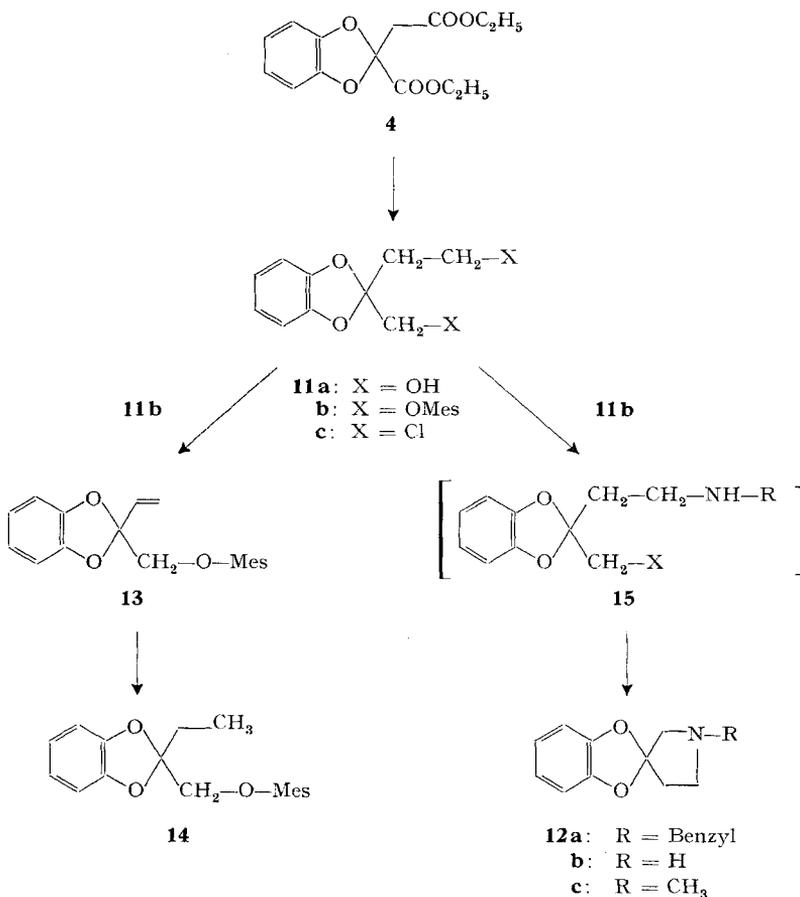
stehen, wenn man diesem Struktur **4** statt Struktur **3a** zuordnet. (Diskussion siehe Abschnitt 2.)

2. *Synthese von Spiro[benzodioxol-pyrrolidin] aus 4*. Reduktion von **4** mit LiAlH_4 lieferte das bereits von Nagarajan *et al.* [3] beschriebene Diol **11a**. Erhitzen des Dimesylns **11b** mit Benzylamin führte in 77% zur Spiroverbindung **12a**, die zu **12b** entbenzyliert werden konnte. In analoger Weise war **12c** in 70% Ausbeute aus **11b** und Methylamin zugänglich. Im Gegensatz zu diesen Befunden waren Versuche Nagarajan's, **12a** und **12b** aus dem Dichlorid **11c** und den entsprechenden Aminen herzustellen, erfolglos. Möglicherweise wurde unter den angegebenen Bedingungen aus **11c** HCl eliminiert. Wir fanden nämlich, dass **11b** beim Erwärmen mit $\text{NaOC}_2\text{H}_5/\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ unter Elimination einer Mesyloxygruppe das Olefin **13** liefert, das sich katalytisch zu **14** hydrieren liess. Die in **13** und **14** verbliebene Mesyloxygruppe liess sich weder mit Benzylamin noch mit Methylamin zur Reaktion bringen. Sie erwies sich also erwartungsgemäss ebenso reaktionsträge wie das Halogen eines β -Halogenäthers²⁾. Die Bildung von **12a** und **12c** dürfte somit einer intramolekularen S_N -Reaktion der entsprechenden Monomesylate **15** zu verdanken sein (Schema 4).

Ein dem **15** analoges Monomesylat ($\text{R} = \text{-N} \begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$) konnten wir beim Umsatz von **11b** mit N,N-Dimethylhydrazin isolieren (Exp. Teil, Abschnitt 9).

²⁾ Im Gegensatz zu den sehr reaktionsfähigen α -Halogenäthern zeichnen sich (cf. [10]) die β -Halogenäther durch ungewöhnliche Reaktionsträgheit aus. Erst durch längeres Erhitzen mit ein bis drei Mol-Äqu. fein pulverisiertem KOH gelingt die Abspaltung von HCl.

Schema 4

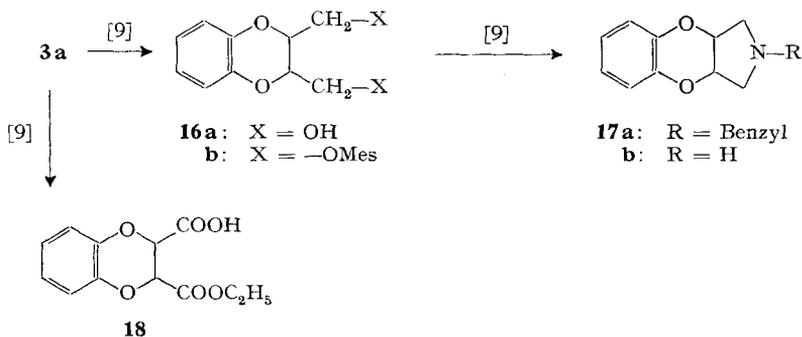


Funke & Paulsen [9] haben den nach [1] hergestellten Diester **3a** in analoger Weise in ein Endprodukt übergeführt, dem sie folgerichtig Struktur **17** zuordnen. **3a** soll sich nach diesen Autoren ausserdem zu dem Halbester **18** verseifen lassen (Schema 5).

Wir haben schon in Abschnitt 1 darauf hingewiesen, dass die von *Cheng-Heng Kao et al.* [1] beschriebenen Benzodioxane ebensogut die Benzodioxolstruktur haben könnten. Da sich die Zuordnung der Strukturen **16** bis **18** durch *Funke & Paulsen* [9] auf die oben erwähnte Arbeit stützt, bleibt es auch hier offen, ob es sich tatsächlich um Benzodioxane handelt oder ob nicht **16** bis **18** richtig als Benzodioxolverbindungen formuliert werden sollten.

Die Schmelzpunkte unserer Verbindungen **11b**, **12a**, des Methojodids von **12a**, des Pikrats von **12b** einerseits, und die Schmelzpunkte der entsprechenden Substanzen, denen *Funke et al.* Formeln **16b**, **17a**, **17a**-Methojodid, **17b**-Pikrat zuschreiben, stimmen überein. Das Hydrochlorid unserer Substanz **12b** schmolz allerdings 35° höher als das von *Funke et al.* beschriebene Hydrochlorid von **17b**.

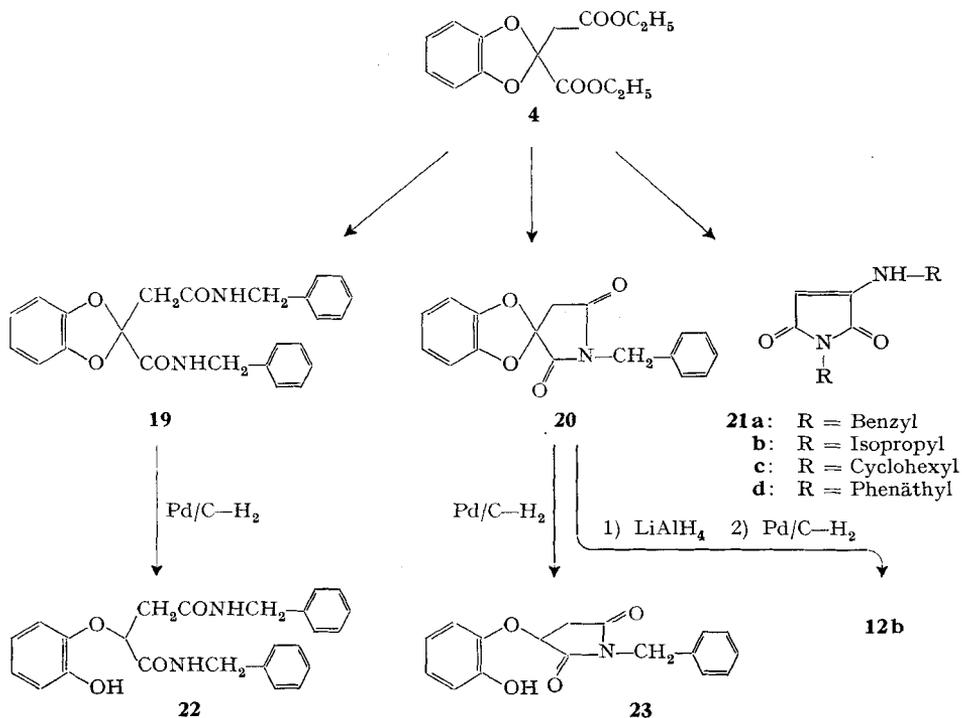
Schema 5



3. *Reaktion von 4 mit organischen Basen.* Die Umsetzung von **4** mit Benzylamin führte je nach Bedingungen zu wechselnden Gemischen von **19**, **20** und **21a**.

Benzylamin in Überschuss bei 150° führte überwiegend zum Diamid **19**. Bei Reaktion bei 220° mit molaren Mengen Benzylamin konnte **20** in 37% Ausbeute

Schema 6



isoliert werden, neben ca. 20% **21a**. Eine ähnliche Brenzcatechinabspaltung beobachteten Nagarajan *et al.* [3] bei der Einwirkung von Hydrazin auf **4**. Bei der Reaktion von **4** mit Isopropylamin, Cyclohexylamin und Phenäthylamin konnten die dem **19**

und **20** entsprechenden Verbindungen nicht erhalten werden. Dagegen wurden **21b** in 41%, **21c** in 68% und **21d** in 52% Ausbeute isoliert.

Reduktion von **19** und **20** mit Wasserstoff an einem Pd-Katalysator bewirkte keine Entbenzylierung, sondern führte unter Öffnung des Dioxolrings zu **22** bzw. **23** (Schema 6) (vgl. auch [11]).

Reduktion von **20** mit Lithiumaluminiumhydrid und nachfolgender katalytischer Debenzylierung führte zu **12b**. Auf analoge Art haben *Nagarajan et al.* [3] **12c** hergestellt.

Die Strukturen der Verbindungen **19** bis **23** wurden mit Hilfe der NMR.-Spektren eindeutig gesichert (vgl. exp. Teil, Abschnitte 10 bis 14).

Experimenteller Teil

NMR.-Spektren wurden auf einem 60-MHz-Spektrometer aufgenommen. Bezugssignal Tetramethylsilan, $\delta_{TMS} = 0$ ppm. Anordnung der Daten: δ -Wert (Anzahl H), Signalform, *s* Singulett, *d* Dublett, *t* Triplett, *q* Quadruplett, *qui* Quintuplett, *m* Multipllett, *br* breit.

1. *2-Äthoxycarbonyl-1,3-benzodioxol-2-essigsäure-äthylester (4)*. – a) *Aus meso-2*: Eine Lösung von 28,3 g Na in 750 ml Äthanol abs. wurde mit 140 g **1** in 300 ml Äthanol abs., dann tropfenweise mit 203,5 g *meso-2* in 450 ml Äthanol versetzt und über Nacht unter Rückfluss gekocht. Man filtrierte, dampfte das Filtrat ein und schüttelte den Rückstand zwischen Wasser und Methylenchlorid aus. Nach üblicher Aufarbeitung, Destillation bei 170–175°/0,5 Torr. Ausbeute: 75%. $C_{14}H_{16}O_6$ (280,4). NMR. ($CDCl_3$): 1,20 (3) *t* und 1,28 (3) *t*: OCH_2CH_3 ; 3,3 (2) *s*: CH_2 ; 4,24 (4) *qui*: OCH_2CH_3 ; 6,82 (4) *s*.

b) *Aus 5*: 26,5 g **5**, 17,2 g **1** und eine Spatelspitze NaH in 150 ml Äthanol abs. rührte man unter N_2 15 Std. bei 15–20°. Der Alkohol wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand im Hochvakuum destilliert. Sdp. 156°/0,02 Torr. Ausbeute 72% (enthält ca. 15% 2-*o*-Hydroxyphenoxymaleinsäure-diäthylester).

c) *Aus Brommaleinsäure-diäthylester (10)*: Aus 17,1 g **10**, 7,5 g **1** und 1,56 g Na wie unter 1 a. Aufarbeitung: Chromatographie an Kieselgel mit Petroläther/Äther 7:1 (Ausbeute 76%).

2. *2-Carbamoyl-1,3-benzodioxol-2-acetamid*. 50 g **4** liess man im Autoklaven mit 480 ml flüssigem Ammoniak 24 Std. bei Raumtemperatur reagieren. Das Rohprodukt kristallisierte aus Methanol. Ausbeute: 95,7%. Smp. 206–207°. $C_{10}H_{10}N_2O_4$ (222,2).

3. *2-(2-Hydroxyäthyl)-2-hydroxymethyl-1,3-benzodioxol (11a)*. Eine Lösung von 130 g **4** in 1,2 l siedendem Tetrahydrofuran kochte man mit 60 g $LiAlH_4$ 6 Std. unter Rückfluss. Nach üblicher Aufarbeitung erhielt man 83,5 g (83%) Öl, Sdp. 150–160°/0,1 Torr. $C_{10}H_{12}O_4$ (196,2).

4. *2-(2-Mesyloxyäthyl)-2-mesyloxymethyl-1,3-benzodioxol (11b)*. Zu einer Lösung von 81,3 g **11a** und 83,7 g Triäthylamin in 250 ml Methylenchlorid tropfte man bei 20° 94 g Methansulfonchlorid, gelöst in 50 ml Methylenchlorid. Nach 20 Std. Rühren bei Raumtemperatur wurde mit Wasser erschöpfend extrahiert. Das aus der organischen Phase gewonnene Rohprodukt lieferte beim Kristallisieren aus Äther 82,3% **11b** vom Smp. 99–101°. $C_{12}H_{16}O_8S_2$ (352,3). NMR. ($CDCl_3$): 2,52 (2) *t*: $CH_2CH_2OSO_2CH_3$; 2,91 (3) *s* und 3,02 (3) *s*: CH_3 ; 4,36 (2) *s*: $CH_2OSO_2CH_3$; 4,44 (2) *t*: $CH_2CH_2OSO_2CH_3$; 6,82 (4) *s*.

5. *1'-Benzyl-spiro[1,3-benzodioxol-2,3'-pyrrolidin] (12a)*. Eine Lösung von 38 g **11b** in 300 ml Toluol versetzte man mit 58,5 g Benzylamin, kochte 2 Std. unter Rückfluss und schüttelte dann mit Wasser aus. Das aus der organischen Phase gewonnene Rohprodukt lieferte aus Isopropanol 77,2% **12a** vom Smp. 49–51°. $C_{17}H_{17}NO_2$ (267,3).

Hydrogenmaleinat: Smp. 153–155°; *Methojodid*: Smp. 170–172°.

6. *Spiro[1,3-benzodioxol-2,3'-pyrrolidin] (12b)*. 16,8 g **12a** wurden in 130 ml Äthanol gelöst und an 1,7 g Pd/C (10proz.) debenzyliert. Nach beendigter Wasserstoffaufnahme wurde filtriert, eingedampft und der Rückstand im HV. bis 81–83°/0,01 Torr destilliert (96% Ausbeute). $C_{10}H_{11}NO_2$ (177,1).

Hydrochlorid: Smp. 235–237°; *Pikrat*: Smp. 193–195°.

7. *1'-Methyl-spiro[1,3-benzodioxol-2,3'-pyrrolidin] (12c)*. 15 g **11b** und 13,2 g Methylamin wurden 3 Std. im Autoklav auf 100° erhitzt, dann wurde das Gemisch mit 2N NaOH versetzt,

mit Äther erschöpfend extrahiert und das resultierende Öl im HV. bei 120°/0,2 Torr destilliert (70% Ausbeute). $C_{11}H_{19}NO_2$ (191,2).

Hydrogenmaleinat: Smp. 164–165° (nach [3], Smp. 166–168°).

8. *2-Mesyloxymethyl-2-vinyl-1,3-benzodioxol (13)*. Man kochte eine Suspension von 50 g **11b** in einer Lösung von 3,26 g Natrium in 700 ml Äthanol abs. 2 Std. unter Rückfluss. Der Eindampfrückstand wurde zwischen Wasser und Methylenchlorid verteilt. Die Methylenchloridphase enthielt 29,1 g (80%) **13**, das aus Äther-Petroläther kristallisierte. Smp. 61–62°. $C_{11}H_{12}O_5S$ (256,2).

9. *2-[2-(β , β -Dimethylhydrazino)-äthyl]-2-mesyloxymethyl-1,3-benzodioxol*. 10 g **11b** erwärmte man mit 3,4 g N,N-Dimethylhydrazin und 50 ml Äthanol 21 Std. auf 50°. Der Eindampfrückstand lieferte aus Isopropanol-Essigester 78,7% Kristalle eines Methansulfonates + $\frac{1}{2}$ Mol Wasser, $C_{13}H_{20}N_2O_5S$ (316,4) · $CH_3SO_3H \cdot \frac{1}{2}H_2O$, vom Smp. 120–121°.

10. *2-Benzylcarbamoyl-1,3-benzodioxol-2-essigsäure-benzylamid (19)*. 20 g **4** und 30 g Benzylamin erhitzte man auf 150°, verdünnte dann mit 100 ml Wasser und extrahierte erschöpfend mit Chloroform. Die Chloroformextrakte wurden mit 1N Salzsäure, dann mit Wasser gewaschen. Übliche Aufarbeitung und Kristallisation des Rückstandes aus Methanol ergab 5 g (17,6%) **19** vom Smp. 148–149°. $C_{24}H_{32}N_2O_4$ (402,4). NMR. ($(CD_3)_2SO$): 3,2 (2) s: CH_2 ; 4,28 (2) *d* und 4,34 (2) *d*: CH_2 -Phenyl; 6,92 (4) s; 7,25 (10) *d*; 8,53 (1) *t* und 8,93 (1) *t*: NH.

11. *2-(o-Hydroxyphenoxy)-bernsteinsäure-bis-benzylamid (22)*. 5 g **19** wurden in 15 ml Äthanol an 0,3 g Pd/C (10proz.) bis 50° und 5 Atm. Druck hydriert. Nach üblicher Aufarbeitung erhielt man aus Methanol-Äther 1,11 g (16,5%) **22** vom Smp. 135–136°. $C_{24}H_{24}N_2O_4$ (404,4).

12. *1'-Benzyl-spiro[1,3-benzodioxol-2,3'-pyrrolidin]-2',5'-dion (20)* und *1-Benzyl-3-benzylamino-2,5-pyrrolindion (21)*. 25 g **4** und 13,4 g Benzylamin liess man 6 Std. bei 220° im Autoklaven reagieren. Nach dem Abkühlen versetzte man mit Chloroform und dann mit Petroläther bis zur beginnenden Kristallisation. Man erhielt 13,6 g (37,1%) **20** vom Smp. 136–137°, $C_{17}H_{13}NO_4$ (295,3), und 3 g **21**, das noch durch einige Prozente **20** verunreinigt war. Smp. 120–121°.

NMR. von **20** ($(CD_3)_2SO$): 3,51 (2) s: CH_2 ; 4,67 (2) s: CH_2 -Phenyl; 6,98 (4) s; 7,31 (5) s.

13. *1-Benzyl-3-(o-hydroxyphenoxy)-2,5-pyrrolindion (23)*. 10 g **20** hydrierte man in 100 ml Äthanol an 1,5 g Pd/C (10proz.) bei 50° unter 5 Atm. Druck. Aus Methanol-Äther kristallisierten 4 g (39,8%) **23** vom Smp. 152–153°. $C_{17}H_{15}NO_4$ (297,3). NMR. ($(CD_3)_2SO$): 3,05 (2) *ABX*-System; 4,61 (2) s: CH_2 -Phenyl; 5,38 (1) *q*: $CHCH_3$; 6,66 bis 7,34 (9) *m*; 8,83 (1) s: OH.

14. *1-Isopropyl-3-isopropylamino-2,5-pyrrolindion (21b)*. 15 g **4** wurden mit 15 g Isopropylamin im Autoklaven 6 Std. auf 150° erhitzt. Nach Entfernen des überschüssigen Isopropylamins kristallisierten aus Äther 4,3 g (41,2%) **21b** vom Smp. 110–112°. $C_{10}H_{16}N_2O_2$ (196,2). NMR. ($(CD_3)_2SO$): 1,22 (12) *t*: CH_3 ; 3,49 (1) *m br* und 4,2 (1) *m br*: $CH(CH_3)_2$; 4,82 (1) s: $CH=C$; 7,51 (1) *d* NH.

15. *1-Cyclohexyl-3-cyclohexylamino-2,5-pyrrolindion (21c)*. Aus **4** mit Cyclohexylamin, nach 14. Aus Methanol 68,2% Kristalle vom Smp. 221–224°. $C_{16}H_{24}N_2O_2$ (276,4).

16. *1-Phenäthyl-3-phenäthylamino-2,5-pyrrolindion (21d)*. Aus **4** mit Phenäthylamin, nach 14. 52,4% Kristallisation direkt aus dem Gemisch; Smp. 128–129° (nach Waschen mit Äther). $C_{20}H_{20}N_2O_2$ (320,4).

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] *Chen-Heng Kao, I-Hsin-Chang & Chen-Ming Lai*, Hua Hsüeh Hsüeh Pao 23, 480 (1957) [Chem. Abstr. 52, 16356h (1958)].
- [2] *SANDOZ AG*, Schweiz. Pat. 497454.
- [3] *K. Nagarajan, V. Ranga Rao & R. K. Shah*, Indian J. Chemistry 9, 532 (1971).
- [4] *V. Rosnati, F. Sannicolò & G. Zecchi*, Gazz. chim. ital. 100, 3 (1970).
- [5] *R. Berthold, P. Niklaus, André P. Stoll & F. Troxler*, Helv. 53, 1128 (1970).
- [6] *J. Koo, S. Avakian & G. J. Martin*, J. Amer. chem. Soc. 77, 5373 (1955); *J. Koo*, J. org. Chemistry 26, 339 (1961).
- [7] *V. Rosnati, F. Sannicolò & G. Pagani*, Gazz. chim. ital. 98, 1069 (1968).
- [8] *G. Pum*, Mh. Chem. 9, 446 (1888).
- [9] *A. Funke & A. Paulsen*, C. r. Séances hebd. Ac. Sci. 253, 1172 (1961).
- [10] *Houben-Weyl*, «Methoden der Organischen Chemie», 4. Aufl., Bd. 6/3, S. 102, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1965.
- [11] *W. L. Howard & J. H. Brown Jr.*, J. org. Chemistry 26, 1026 (1961).