

- 12 F. Kröhnke, *Angew. Chem.* 65, 605 (1953).
- 13 R. Kwok und P. Franc, *J. Org. Chem.* 32, 738 (1967).
- 14 Vgl. auch L. C. Craig, H. Bulbrook und R. M. Hixon, *J. Am. Chem. Soc.* 53, 1831 (1931).
- 15 Vgl. S. Petersen in *Methoden der organ. Chemie* (Houben-Weyl-Müller), 4. Aufl., Bd. 8, S. 99 und 189. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1952.
- 16 C. W. Smith, D. G. Norton und S. A. Ballard, *J. Am. Chem. Soc.* 75, 3316 (1953).
- 17 H.-J. Teuber und G. Schütz, DBP. 2332 024 (1977), US-Pat. 3925 449 (1975), CH-Pat. 597163 (1977).
- 18 H. Gilman und F. Schulze, *J. Am. Chem. Soc.* 47, 2002 (1925).
- 19 P. L. Pickard und T. L. Tolbert, *J. Org. Chem.* 26, 4886 (1961).
- 20 Vgl. A. Dornow, I. Kühliche und F. Baxmann, *Chem. Ber.* 82, 254 (1949).
- 21 Vgl. auch Dissertation G. Schütz, Frankfurt a.M. 1970.

[Ph212]

Arch. Pharm. (Weinheim) 313, 858–867 (1980)

Umlagerung von Δ^1 -pyrrolinsubstituierten α -Acetylenalkoholen¹⁾

Gerd Dannhardt* und Richard Obergrusberger

Fakultät für Chemie und Pharmazie der Universität Regensburg, Lehrstuhl Pharmazeutische Chemie I, Postfach 397, 8400 Regensburg 2
Eingegangen am 17. Dezember 1979

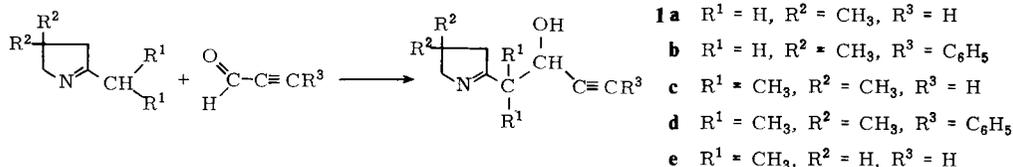
Durch 1,2-Addition von 2-Alkyl- Δ^1 -pyrrolinen an Propargylaldehyde entstehen Δ^1 -Pyrrolin-substituierte α -Acetylenalkohole. Diese Verbindungen lagern sich thermisch zu vinylogenen Formamiden und Meyer-Schuster-Produkten um.

Rearrangement of α -Acetylenic Alcohols Substituted with Δ^1 -Pyrroline

α -Acetylenic alcohols substituted with Δ^1 -pyrroline are formed by 1,2-addition of 2-alkyl- Δ^1 -pyrrolines to propargylic aldehydes. Thermolytic rearrangement of the products leads to vinylogous formamides and Meyer-Schuster products.

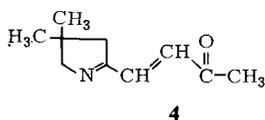
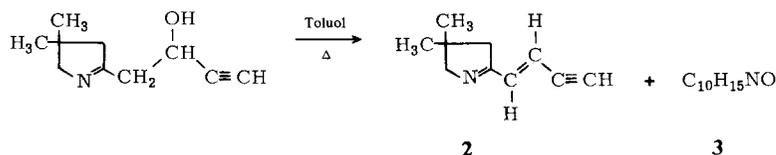
Die Anlagerung von Nucleophilen an aktivierte Acetylene, wie z. B. α -Acetylenketone, -aldehyde oder -carbonsäureester, erfolgt in der Mehrzahl der untersuchten Fälle als 1,4-Addition zur α,β -ungesättigten Carbonylverbindung²⁾. Nach Untersuchungen russischer Autoren³⁾ ist bei der Reaktion von Mercaptanen mit 1-Butin-3-on bei -70° dem thermodynamisch stabilen 1,4-Addukt eine 1,2-Additionsverbindung vorgelagert, die sich mit Erhöhung der Temp. zum 1,4-Produkt umlagert. In Übereinstimmung mit diesen Ergebnissen haben wir gefunden, daß sich 2-Alkyl- Δ^1 -pyrroline über den CH-aciden Alkylrest an das Carbonyl-C-Atom der Propargylaldehyde zu den α -Acetylenalkoholen **1**

addieren. Entsprechend den molaren Verhältnissen läßt sich aus 2,4,4-Trimethyl- Δ^1 -pyrrolin und Propargylaldehyd neben **1b** auch ein 1:2-Addukt erhalten, das von uns bereits beschrieben wurde⁴⁾.

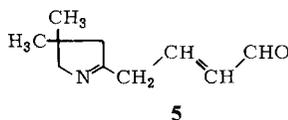


Die Strukturen von **1** werden gesichert durch die acetylenische CH-Valenzschwingung bei 3300 cm^{-1} , sowie die Hydroxyl- und Iminvalenzschwingung bei 3100 bzw. 1635 cm^{-1} . Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum weist ein Dublett für das acetylenische Proton ($R^3 = H$) bei 2,5 ppm mit einer Kopplungskonstanten von 2,1 Hz aus und zeigt die Signale für den unveränderten Δ^1 -Pyrrolinring.

Die Umlagerung von α -Acetylenalkoholen zu α,β -ungesättigten Carbonylverbindungen unter 1,2- bzw. 1,3-Verschiebung der Sauerstoff-Funktion ist als *Rupe-* bzw. *Meyer-Schuster-Reaktion* bekannt⁵⁾; wir haben daher die Alkinole **1** auf ihre Möglichkeit zur Umlagerung untersucht. Bei der Thermolyse von **1a** in siedendem Toluol werden 2 Hauptprodukte gebildet: Das durch Dehydratisierung entstandene Vinylacetylen **2**³⁾ und eine Verbindung **3**, die isomer mit dem Ausgangsprodukt ist.



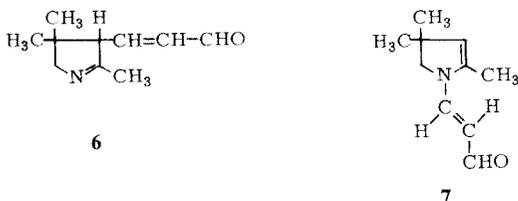
Rupe-



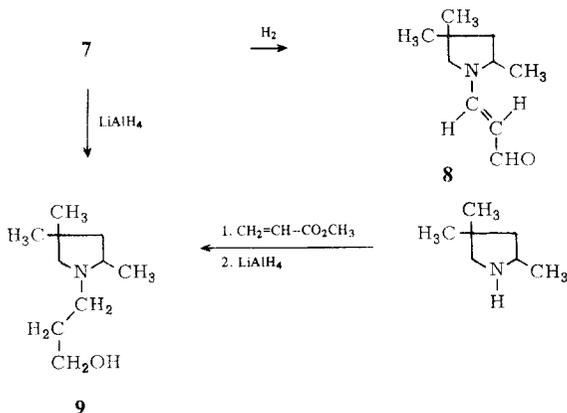
Meyer-Schuster-Produkt

Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **3** ist durch ein Aldehyd-Dublett bei 9,18 ppm und ein AB-System vinylicher Protonen bei 7,27 und 5,15 ppm charakterisiert; die Signale für die OH-Gruppe und das acetylenische Proton fehlen. Die Lage der C-O-Valenzschwingungsbande im IR-Spektrum steht mit einer α,β -ungesättigten Carbonylstruktur in Einklang. Das Keton **4** als Produkt der *Rupe*-Umlagerung kann somit ausgeschlossen werden, und es erschien Struktur **5** plausibel. Die Analyse des $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums macht jedoch deutlich, daß nicht 2, sondern 3 Methylgruppen vorliegen, von denen eine durch allylische Kopplung zum Dublett aufgespalten ist; weiterhin fehlt das für die Methylenprotonen an C-3 im Fünfring zu erwartende Multipllett. Der breitbandentkoppelten und off-resonance

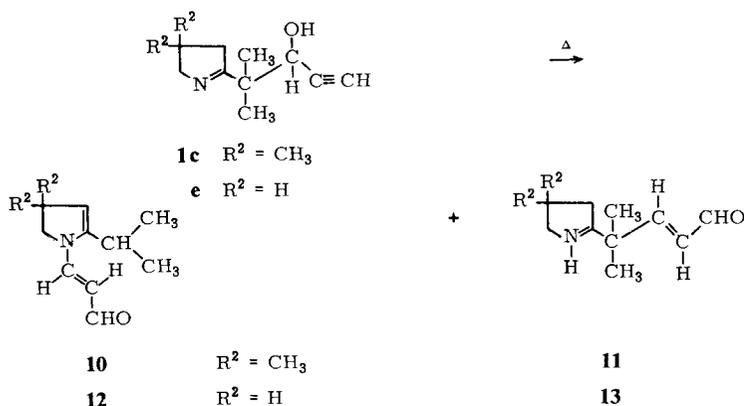
^{13}C -Aufnahme von **3** lassen sich folgende Strukturmerkmale entnehmen: ein Aldehyd-C-Atom, ein tertiäres sp^3 -C-Atom, 4 sp^2 -hybridisierte C-Atome, davon drei durch H-Kopplung zum Dublett aufgespalten, eine CH_2 -Gruppe und 3 CH_3 -Reste. Die genannten ^1H - und ^{13}C -NMR-spektroskopischen Aussagen lassen sich mit Struktur **5** nicht in Einklang bringen. Als alternative Möglichkeit stellen wir daher die Umlagerung von **1a** unter Einbeziehung von C-3 zu **6**, bzw. des N-Atomes zum vinylogenen Formamid **7** zur Diskussion.



Aufgrund des ^{13}C -NMR-Spektrums sind für **3** vier sp^2 -hybridisierte C-Atome zu fordern, in **6** dagegen liegen nur drei vor; weiterhin sind im ^1H -NMR-Spektrum für die beiden Methylgruppen an C-4 zwei Signale zu erwarten, da diese durch die Nachbarschaft zum chiralen C-3-Atom diastereotop sind. Das Singulett für die CH_3 -Gruppen verändert sich jedoch weder nach Wechsel des Lösungsmittels noch nach Zusatz von Shift-Reagenzien. Die vorgenannten NMR-spektroskopischen Aussagen lassen sich nicht mit Struktur **6**, jedoch vorbehaltlos mit der vinylogenen Formamidstruktur **7** erklären. Die *trans*-Konfiguration für **7** folgt aus der Kopplungskonstanten von 13,1 Hz; auch das UV-Maximum bei 320 nm harmonisiert mit der Struktur **7** und steht in Übereinstimmung mit Literaturwerten vergleichbarer Systeme⁶⁾.

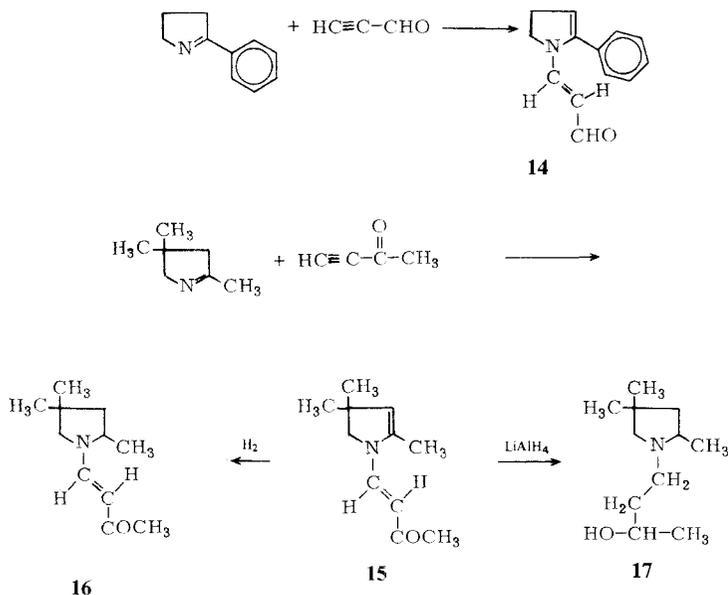


Zur Struktursicherung haben wir **7** partiell zu **8** bzw. vollständig zu **9** hydriert und den Alkohol **9** unabhängig aus Trimethylpyrrolidin und Acrylsäuremethylester mit anschließender Lithiumaluminiumhydrid-Reduktion synthetisiert.



Um eine Dehydratisierung der α -Acetylenalkohole als Primärreaktion der *Rupe*-Umlagerung auszuschließen, bzw. die Möglichkeit zur Bildung eines *Meyer-Schuster*-Produktes zu prüfen, haben wir den α,α -dimethylsubstituierten Alkohol **1c** dargestellt. Bei der NMR-kontrollierten Thermolyse in d_8 -Dioxan sind ab 80° 2 Aldehyddubletts und 2 vinyliche AB-Systeme zu erkennen, deren Signale bei 95° deutlich hervortreten und sich nach 20 Minuten bei dieser Temperatur nicht mehr verändern. Im Spektrum lassen sich je 1 Aldehyd-Dublett und ein AB-System für vinyliche Protonen einander zuordnen. Die Kopplungskonstanten für die Vinylprotonen mit 13 Hz bzw. 16 Hz entsprechen den *trans*-konfigurierten Produkten und es wird deutlich, daß zwei Umlagerungsprodukte entstanden sein müssen: das vinyloge Formamid **10** und das *Meyer-Schuster*-Produkt **11**; ein Gemisch von *cis-trans*-Isomeren ist auszuschließen. Die im NMR-Röhrchen durchgeführte Umlagerung von **1c** kann wie bei **1a** auch in Toluol realisiert werden. Aus der analytischen Hochdruckflüssigkeitschromatographie folgt, daß **10** und **11** im Verhältnis 24:1 vorliegen; durch präparative Niederdruckflüssigkeitschromatographie lassen sich die beiden Umlagerungsprodukte trennen; ihre Strukturen wurden über die spektroskopischen Daten gesichert. Bemerkenswert ist die ausgeprägte Shift-Differenz von 2,2 ppm der Vinylprotonen bei einer Kopplungskonstanten von 13 Hz für **10** gegenüber einer Shift-Differenz von 0,9 ppm und einer Kopplungskonstanten von 16 Hz für **11**. Unter den genannten Reaktionsbedingungen werden entsprechend aus **1e** die Verbindungen **12** und **13** erhalten, die über ihre Eigenschaften (s. exp. Teil) charakterisiert werden.

Verbindungen mit vinyloger Formamidstruktur entstehen ohne Umlagerung auf direktem Wege, wenn die 1,2-Addition zum Acetylenalkohol zwischen Propargylaldehyd und $\Delta 1$ -Pyrrolin ausgeschlossen wird, wie z. B. beim 2-Phenyl- $\Delta 1$ -pyrrolin. Das auf diesem Wege synthetisierte Addukt **14** zeigt in allen Eigenschaften Übereinstimmung mit den durch Umlagerung erhaltenen Formamiden **7**, **10** und **12**. Abweichend von den Ergebnissen mit Propargylaldehyd konnten wir bei der Umsetzung von 2,4,4-Trimethyl- $\Delta 1$ -pyrrolin mit 1-Butin-3-on und einer Reaktionstemp. -30° nur das N-verknüpfte



1,4-Additionsprodukt **15** isolieren, dessen Eigenschaften wiederum zur Struktursicherung der durch Umlagerung erhaltenen vinylogen Formamide herangezogen werden können. **15** wird mit Pd-C partiell zum α,β -ungesättigten Keton **16** hydriert bzw. mit Lithiumaluminiumhydrid zum sekundären Alkohol **17** reduziert.

Analogie zu sigmatropen [3,3]-Reaktionen läßt für die unkatalysierte Umlagerung der Acetylenalkohole zu vinylogen Formamiden einen intramolekularen Ablauf erwarten. Kreuzungsexperimente unter NMR-Kontrolle geben keinen Hinweis auf eine intermolekulare Reaktion. Führt man die Thermolyse von **1a** jedoch in Gegenwart äquimolarer Mengen des 2-Phenyl- bzw. 2-Ethyl- $\Delta 1$ -pyrrolins durch, so finden sich im Massenspektrum des Rohproduktes neben dem Molekülion $m/e = 165$ für das vinyloge Formamid **7** mit geringerer Intensität die Molekülionen $m/e = 199$ für **14**, bzw. $m/e = 151$ für das aus dem 2-Ethyl- $\Delta 1$ -pyrrolin gebildete vinyloge Formamid. Nach der HPLC-Analyse entfallen auf die Kreuzungsprodukte 25 % bzw. 31 %. Die Frage: Intramolekularer Verlauf einer sigmatropen Reaktion bzw. intermolekulare Umwandlung von **1** unter Retro-Aldoladdition kann somit nicht abschließend beantwortet werden. Weiterführende Untersuchungen unter Einbeziehung markierter Verbindungen sollen den Mechanismus der aufgezeigten Umlagerung klären.

Herrn Prof. Dr. W. Wiegrebe danken wir herzlich für seine Unterstützung bei der Durchführung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil

Die Ausgangsmaterialien wurden durch Umkrist., Dest. oder GC gereinigt. Alle Umsetzungen wurden im Schlenkkolben unter N_2 durchgeführt. *Schmp.*: Apparatur nach Tottoli, unkorrt. *IR*: Beckman Acculab III; *UV*: Shimadzu 210, Beckman DB-GT; *NMR*: Varian EM 360 A (60 MHz), Bruker WH (90 MHz); *MS*: Varian MAT CH 5 und 311 A; *Elementaranalysen*: Mikroanalytisches Labor der Universität Regensburg.

Die UV- bzw. IR-Messungen wurden, wenn nicht anders angegeben, in MeOH bzw. mit der KBr-Preßtechnik durchgeführt. Bei den 1H -NMR-Untersuchungen handelt es sich, wenn nicht gesondert angeführt, um 60 MHz-Spektren, die in $CDCl_3$ mit TMS als int. Stand. aufgenommen wurden. Entsprechend gelten für die Massenspektren 70eV als Anregungsenergie.

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der α -Acetylenalkohole **1**

Zu 20 mmol $\Delta 1$ -Pyrrolin in 5 ml absol. Ether wird bei -15° die gekühlte Lösung von 20 mmol Acetylenaldehyd in 5 ml absol. Ether zugetropft. Man rührt 8 h bei dieser Temp. und saugt den Niederschlag ab bzw. stellt zur Kristallisation in den Tiefkühlschrank. Die kristallin oder ölig anfallenden α -Acetylenalkohole **1** werden wie angegeben gereinigt.

3-Hydroxy-4-(4',4'-dimethyl- $\Delta 1'$ -pyrrolin-2'-yl)-1-butin (**1a**)⁴⁾

^{13}C -NMR($CDCl_3$): δ (ppm) = 27,84 (q) CH_3 an C-4', 38,00 (s) C-4', 40,85 (t) C-4, 53,30 (t), C-3', 59,15 (d) C-3, 72,01 (d) C-1, 73,52 (t) C-5', 84,82 (s) C-2, 176,37 (s) C-2'. Die Verbindung **1b** ist unter ⁴⁾ beschrieben.

3-Hydroxy-4-methyl-4-(4',4'-dimethyl- $\Delta 1'$ -pyrrolin-2'-yl)-1-pentin (**1c**)

Nach einer Woche im Tiefkühlschrank fällt **1c** aus; Sublimation bei 50° , 10^{-5} Torr liefert 1,8 g (47 %) **1c**, *Schmp.* $98-99^\circ$. $C_{12}H_{19}NO$ (193,3) Ber.: C 74,6 H 9,91 N 7,3 Gef.: C 74,2 H 9,80 N 7,3. *IR*: 3300 ($\equiv CH$), 3095 (OH), 1630 cm^{-1} (C=N). *UV*: λ_{\max} ($\log \epsilon$) = 218 (2,56), 204 nm (2,86) *MS*: m/e (rel. Int.) = 193 (27 % M^+), 178 (83 % $M^+ - CH_3$), 176 (48 % $M^+ - OH$), 139 (100 %, $C_9H_{17}N$), 124 (46 %, 139 $-CH_3$). *NMR* (d_8 -Dioxan): δ (ppm) = 0,90 (s, 6 H, CH_3 an C-4'), 0,95 (s, 3 H, CH_3), 1,00 (s, 3 H, CH_3), 2,12–2,26 (m, 2 H, CH_2 , C-3'), 2,51 (d, 1 H, J = 2,1 Hz, C-1), 3,21–3,44 (m, 2 H, CH_2 , C-5'), 4,15 (d, 1 H, J = 2,1 Hz, C-3), 4,50–4,93 (breit OH, austauschb.)

1-Phenyl-3-hydroxy-4-methyl-4-(4',4'-dimethyl- $\Delta 1'$ -pyrrolin-2'-yl)-1-pentin (**1d**)

Über Nacht kristallisieren 2,8 g (52 %) **1d**, *Schmp.* $105-106^\circ$ (Ether). $C_{18}H_{23}NO$ (269,4) Ber.: C 80,3 H 8,61 N 5,2 Gef.: C 80,1 H 8,55 N 5,1. *IR*: 3300 ($\equiv CH$), 3120 (OH), 1630 cm^{-1} (C=N) *UV*: λ_{\max} ($\log \epsilon$) = 249 (4,13), 240 (4,20), 207 nm (4,14) *MS*: m/e (rel. Int.) = 269 (20 % M^+), 254 (18 % $M^+ - CH_3$), 252 (12 % $M^+ - OH$), 226 (13 % $M^+ - C_3H_7$), 139 (91 % $M^+ - C_9H_9O$), 124 (100 %, 139 $-CH_3$). *NMR*: δ (ppm) = 1,02 (s, 6 H, CH_3 , C-4'), 1,18 (s, 3 H, CH_3), 1,27 (s, 3 H, CH_3), 2,22–2,50 (m, 2 H, CH_2 , C-3'), 3,40–3,62 (m, 2 H, CH_2 , C-5'), 4,60 (s, 1 H, C-3), 5,40–5,72 (breit, OH, aust.), 7,10–7,57 (m, 5 H, C_6H_5).

3-Hydroxy-4-methyl-4-($\Delta 1'$ -pyrrolin-2'-yl)-pentin (**1e**)

Durch Sublimation bei 50° , 10^{-2} Torr erhält man 1,45 g (44 %) **1e**, *Schmp.* $71-72^\circ$. $C_{10}H_{15}NO$ (165,2)

Ber.: C 72,7 H 9,15 N 8,5 Gef.: C 72,9 H 9,05 N 8,3. IR: 3260 (\equiv CH), 3150 (OH), 1640 cm^{-1} (C=N). NMR: δ (ppm) = 1,24 (s, 3 H, CH_3), 1,29 (s, 3 H, CH_3), 1,53–2,14 (m, 2 H, CH_2 , C-4'), 2,17–2,86 (m, 3 H, CH_2 , C-3' und CH, C-1), 3,59–4,04 (m, 2 H, CH_2 , C-5'), 4,44 (d, 1 H, J = 2,1 Hz, C-3), 5,47–6,05 (breit, OH, austauschb.)

4-(4',4'-Dimethyl- Δ 1'-pyrrolin-2'-yl)-1-butin-3-en (2)⁴⁾

¹³C-NMR (CDCl_3): δ (ppm) = 27,89 (q) CH_3 an C-4', 38,42 (s) C-4', 48,27 (t) C-3', 74,91 (t) C-5', 81,45 (s) C-2, 83,37 (d) C-1, 116,96 (d) C-4, 139,46 (m) C-3, 172,43 (s) C-2'.

3-(2',4',4'-Trimethyl- Δ 2'-pyrrolin-1'-yl)-acrolein (7)

1,65 g (10 mmol) **1a** werden in 10 ml absol. Toluol 2 h zum Sieden erhitzt. Man dest. Toluol bei 20 Torr ab und reinigt das schwarze Öl durch Kugelrohrdest.: bei 10^{-2} Torr, 25° dest. 0,35 g (24 %) **2**. Danach sublimiert **7** bei 120° und gleichem Druck. Nach zweimaliger Sublimation erhält man 0,94 g (57 %) **7**, Schmp. 71,5–72,5°. $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{NO}$ (165,2) Ber.: C 72,7 H 9,15 N 8,5 Gef.: C 72,6 H 9,20 N 8,4. IR: 1650 (C=O) 1605 cm^{-1} (C=C) UV: λ_{max} (log ϵ) = 320 (4,17), 219 nm (3,77) MS: m/e (rel. Int.) = 165 (87 % M^+), 150 (100 % $\text{M}^+ - \text{CH}_3$), 136 (10 % $\text{M}^+ - \text{CHO}$), 122 (17 % $\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_7$). NMR (90 MHz): δ (ppm) = 1,17 (s, 6 H, CH_3), 1,92 (d, 3 H, J = 1,3 Hz, CH_3), 3,36 (d, 2 H, J = 0,9 Hz, CH_2 , C-5'), 4,98 (q, 1 H, J = 1,3 Hz, C-3'), 5,15 (A-Teil, 1 H, $J_{\text{AB}} = 13,1$ Hz, $^2J = 8,8$ Hz, C-2), 7,27 (B-Teil, 1 H, $J_{\text{AB}} = 13,1$ Hz, C-3), 9,18 (d, 1 H, J = 8,8 Hz, C-1). ¹³C-NMR (CDCl_3): δ (ppm) = 11,76 (q) CH_3 an C-2', 28,71 (q) CH_3 an C-4', 40,86 (s) C-4', 61,71 (t) C-5', 103,03 (d) C-2, 120,76 (d), C-3', 136,81 (s) C-2', 147,33 (d) C-3, 188,91 (d) C-1.

3-(2',4',4'-Trimethyl-pyrrolidin-1'-yl)acrolein (8)

0,248 g (1,5 mmol) **7** werden in 50 ml absol. Ethanol über Pd/C hydriert. Nach Aufnahme der berechneten Menge H_2 wird Ethanol abdest. und der Rückstand kugelrohrdest., 10^{-2} Torr 120–130°. Die farb. Flüssigkeit krist. bei RT. Schmp. 66–67°, 0,23 g (92 %) **8**. $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{NO}$ (167,2) Ber.: C 71,8 H 10,25 N 8,4 Gef.: C 71,6 H 10,23 N 8,2. IR: 1650 (C=O), 1610 cm^{-1} (C=C) UV: λ_{max} (log ϵ) = 282 (4,32), 204 nm (3,22). MS: (m/e rel. Int.) = 167 (80 % M^+), 152 (100 % $\text{M}^+ - \text{CH}_3$), 138 (12 % $\text{M}^+ - \text{CHO}$), 124 (24 % $\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_7$). NMR: δ (ppm) = 1,00 (s, 3 H, CH_3), 1,12 (s, 3 H, CH_3), 1,31 (d, 3 H, J = 6,5 Hz, CH_3), 1,66–2,23 (m, 2 H, CH_2 , C-3'), 2,89–3,17 (m, 2 H, CH_2 , C-5'), 3,41–4,04 (m, 1 H, C-2'), 5,03 (A-Teil, 1 H, $J_{\text{AB}} = 13$ Hz, $^2J = 9$ Hz, C-2), 7,20 (B-Teil, 1 H, $J_{\text{AB}} = 13$ Hz, C-3), 9,05 (d, 1 H, J = 9 Hz, C-1).

3-(2',4',4'-Trimethyl-pyrrolidin-1'-yl)-1-propanol (9)

Zu 0,38 g (10 mmol) LiAlH_4 in 5 ml absol. Ether werden unter Eiskühlung 0,248 g (1,5 mmol) **7** in 5 ml absol. Ether zugetropft. Man bringt auf RT und erhitzt 2 h zum Sieden. Danach wird mit H_2O zersetzt, der Ether abgetrennt und die H_2O -Phase mehrmals mit CH_2Cl_2 extrahiert. Aus den org. Phasen erhält man 0,197 g (77 %) **9**, Sdp. 100°, 10^{-2} Torr (Kugelrohr). $\text{C}_{10}\text{H}_{21}\text{NO}$ (171,3) Ber.: C 70,1 H 12,36 N 8,2 Gef.: C 70,3 H 12,12 N 8,2. IR: 3350 cm^{-1} (OH). UV: λ_{max} (log ϵ) = 204 nm (3,08). MS: m/e (rel. Int.) = 171 (12 % M^+), 170 (5 % $\text{M}^+ - \text{H}$), 156 (61 % $\text{M}^+ - \text{CH}_3$), 126 (100 % $\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_5\text{O}$), 112 (21 %, 156 $-\text{C}_2\text{H}_4\text{O}$). NMR: δ (ppm) = 1,00 (s, 3 H, CH_3), 1,04 (s, 3 H, CH_3), 1,17 (s, 3 H, CH_3), 1,32–3,32 (m, 9 H, CH_2 und CH), 3,66–3,75 (m, 2 H, CH_2 , C-5'), 4,61–4,98 (breit, OH, austauschb.)

3-(2',4',4'-Trimethyl-pyrrolidin-1'-yl)-propionsäure-methylester (**9a**)

Zu 2,26 g (20 mmol) 2,4,4-Trimethylpyrrolidin in 10 ml absol. Methanol werden bei RT 1,54 g (18 mmol) Acrylsäuremethylester zugetropft. Man rührt 24 h bei dieser Temp. und erhitzt dann 2 h zum Sieden. Bei 1 Torr, 80–90° (Kugelrohr) dest. **9a**, 0,30 g (84 %). $C_{11}H_{21}NO_2$ (199,3) Ber.: C 66,3 H 10,62 N 7,0 Gef.: C 66,5 H 10,51 N 7,1. IR: 1740 cm^{-1} (C=O). UV: λ_{max} (log ϵ) = 210 nm (2,98). MS: m/e (rel. Int.) = 199 (17 % M^+), 184 (100 % $M^+ - CH_3$), 126 (84 % $M^+ - CH_2CO_2CH_3$), 110 (21 %, 184 - $C_3H_6O_2$). NMR: δ (ppm) = 1,05 (s, 6 H, CH_3), 1,11–3,38 (m, 12 H, CH_2 , CH, CH_3), 3,80 (s, 3 H, CO_2CH_3).

3-(2'-Isopropyl-4',4'-dimethyl- Δ 2'-pyrrolin-1'-yl)-acrolein (**10**) und 4-Methyl-4-(4',4'-dimethyl- Δ 1'-pyrrolin-2'-yl)-2-penten-1-al (**11**)

3,87 g (20 mmol) **1e** werden in 20 ml absol. Toluol 2 h zum Sieden erhitzt. Toluol wird bei 20 Torr abdest., den öligen Rückstand reinigt man durch LPLC an Lichroprep Si 60, 15–25 μm (Säule 500 \times 40 mm, 10 bar) mit CH_3CN/CH_2Cl_2 65:35. Man isoliert 1,6 g (41 %) **10**, Schmp. 63,5–65° (zweimalige Subl., 45°, 10⁻² Torr) und 0,068 g (1,7 %) **11**, Sdp. 90°, 10⁻² Torr (Kugelrohr).

10: $C_{12}H_{19}NO$ (193,3) Ber.: C 74,6 H 9,91 N 7,3 Gef.: C 74,4 H 9,86 N 7,2. IR: 1650 (C=O), 1605 cm^{-1} (C=C). UV: λ_{max} (log ϵ) = 324 (4,32), 231 (3,66), 211 nm (3,70). MS: m/e (rel. Int.) = 193 (56 % M^+), 178 (100 % $M^+ - CH_3$), 164 (11 % $M^+ - CHO$), 150 (10 % $M^+ - C_3H_7$), 136 (89 % 178 - C_3H_6). NMR (90 MHz): δ (ppm) = 1,16 (s, 6 H, CH_3 , C-4'), 1,17 (d, 6 H, J = 6,7 Hz, CH_3), 2,37–2,60 (m, 1 H, CH), 3,37 (d, 2 H, J = 0,75 Hz, CH_2 , C-5'), 4,95 (d, 1 H, J = 1,0 Hz, C-3'), 5,16 (A-Teil, 1 H, J_{AB} = 12,3 Hz, 2J = 9,3 Hz, C-2) 7,33 (B-Teil, 1 H, J_{AB} = 12,3 Hz, C-3), 9,15 (d, 1 H, J = 9,3 Hz, C-1). ^{13}C -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 20,86 (q) CH_3 , 24,32 (d) $CH(CH_3)_2$, 28,71 (q) CH_3 an C-4', 40,38 (s) C-4', 62,36 (t) C-5', 102,97 (d) C-2, 117,74 (d) C-3', 147,22 (m) C-3 und C-2', 189,01 (d) C-1.

11: $C_{12}H_{19}NO$ (193,3) IR: 1685 (C=O), 1620 cm^{-1} (C=N). UV: λ_{max} (log ϵ) = 300 (sh, 2,56), 219 nm (4,02). MS: m/e (rel. Int.) = 193 (10 % M^+), 178 (35 % $M^+ - CH_3$), 165 (36 % $M^+ - CO$), 150 (100 % $M^+ - C_3H_7$). NMR (90 MHz): δ (ppm) = 1,08 (s, 6 H, CH_3), 1,35 (s, 6 H, CH_3), 2,36 (t, 2 H, J = 1,5 Hz, CH_2 , C-3'), 3,56 (t, 2 H, J = 1,5 Hz, CH_2 , C-5'), 6,11 (A-Teil, 1 H, J_{AB} = 16,0 Hz, 2J = 8,0 Hz, C-2), 7,03 (B-Teil, 1 H, J_{AB} = 16,0 Hz, C-3), 9,58 (d, 1 H, J = 8,0 Hz, C-1). ^{13}C -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 24,79 (q) CH_3 , 27,49 (q) CH_3 an C-4', 38,45 (s) C-4', 42,37 (s), C-4, 48,88 (t) C-3', 73,84 (t) C-5', 129,93 (d) C-2, 163,04 (d), C-3, 180,45 (s), C-2', 193,81 (d) C-1.

3-(2'-Isopropyl- Δ 2'-pyrrolin-1'-yl)-acrolein (**12**) und 4-Methyl-4-(Δ 1'-pyrrolin-2'-yl)-2-penten-1-al (**13**)

Analog dem vorangehenden Versuch werden 20 mmol **1e** thermolysiert. Nach Abdest. von Toluol wird der Rückstand bei 10⁻² Torr, 150–170° im Kugelrohr dest.; das erhaltene Öl kristallisiert nach 3 d im Tiefkühlschrank. Der Feststoff wird aus Essigester umkrist., Schmp. 105–106°, 1,3 g (39 %) **12**. Die Mutterlauge reinigt man gc (SE 30 auf Chromosorb PN/AW 60/80 mesh, 190°, Säule 2000 \times 10 mm) und erhält 0,06 g (1,8 %) **13**, Sdp. 120°, 10⁻² Torr.

12: $C_{10}H_{15}NO$ (165,2) Ber.: C 72,7 H 9,15 N 8,5 Gef.: C 72,3 H 9,05 N 8,3. IR: 1640 (C=O), 1595 cm^{-1} (C=C). UV: λ_{max} (log ϵ) = 319 (4,56), 234 (3,59), 214 nm (3,64). MS: m/e (rel. Int.) = 165 (100 % M^+), 150 (25 % $M^+ - CH_3$), 122 (54 % $M^+ - C_3H_7$). NMR (90 MHz) δ (ppm) = 1,19 (d, 6 H, J = 6,7 Hz, CH_3), 2,45–2,77 (m, 3 H, CH_2 , C-4' und CH), 3,69 (t, 2 H, J = 8,5 Hz, CH_2 , C-5'), 5,04–5,11 (m, 1 H, C-3'), 5,18 (A-Teil, 1 H, J_{AB} = 13,0 Hz, 2J = 9,5 Hz, C-2), 7,35 (B-Teil, 1 H, J_{AB} = 13,0 Hz, C-3), 9,18 (d, 1 H, J = 9,5 Hz, C-1).

13: C₁₀H₁₅NO (165,2) IR: 1680 (C=O), 1630 cm⁻¹ (C=N). NMR: δ (ppm) = 1,39 (s, 6H, CH₃), 1,55–2,21 (m, 2H, CH₂, C-4'), 2,25–2,81 (m, 2H, CH₂, C-3'), 3,57–4,10 (m, 2H, CH₂, C-5'), 6,10 (A-Teil, 1H, J_{AB} = 16 Hz, ²J = 8 Hz, C-2) 7,07 (B-Teil, 1H, J_{AB} = 16 Hz, C-3), 9,60 (d, 1H, J = 8,0 Hz, C-1).

3-(2'-Phenyl- Δ 2'-pyrrolin-1'-yl)-acrolein (14)

Zu 2,8 g (19,3 mmol) 2-Phenyl- Δ 1-pyrrolin in 5 ml absol. Ether werden bei -15° 1,08 g (20 mmol) Propargylaldehyd in 5 ml absol. Ether getropft. Nach 8 h bei dieser Temp. wird der Ether abdest. und der Rückstand im Kugelrohr dest. Nachdem bei 10⁻² Torr, 100°, unumgesetztes Pyrrolin abdest. geht bei 170–200°, 10⁻⁵ Torr, ein hellgelbes Öl über, das aus Essigester kristallisiert. 0,853 g (21 %) **14**, Schmp. 77–78° (Essigester). C₁₃H₁₃NO (199,2) Ber.: C 78,4 H 6,58 N 7,0 Gef.: C 78,3 H 6,42 N 7,1. IR: 1640 (C=O), 1600 cm⁻¹ (C=C). UV: λ_{\max} (log ϵ) = 317 (4,50), 228 (3,89), 205 nm (4,08). MS: m/e (rel. Int.) = 199 (62 % M⁺), 170 (36 % M⁺ - CHO), 156 (13 % M⁺ - C₃H₇), 122 (14 % M⁺ - C₆H₅), 77 (100 % C₆H₅). NMR: δ (ppm) = 2,83 (d vom t, 2H, ³J = 9 Hz, ²J = 3 Hz, CH₂, C-4'), 3,88 (t, 2H, J = 9 Hz, CH₂, C-5'), 5,25 (A-Teil, 1H, J_{AB} = 14 Hz, ²J = 9 Hz, C-2), 5,36 (t, 1H, J = 3 Hz, C-3'), 7,20–7,70 (m, 7H, C₆H₅ und B-Teil), 9,12 (d, 1H, J = 9 Hz, C-1). ¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 28,10 (t) C-4', 48,53 (t), C-5', 103,21 (d) C-2, 111,76 (d), C-3', 127,41–129,99 (m) Aromaten-C, 144,23 (s), C-2', 148,33 (d) C-3, 188,65 (d), C-1.

4-(2',4',4'-Trimethyl- Δ 2'-pyrrolin-1'-yl)-3-buten-2-on (15)

Bei -30° werden 1,36 g (20 mmol) 1-Butin-3-on in 10 ml absol. Ether zur Lösung von 2,22 g (20 mmol) 2,4,4-Trimethyl- Δ 1-pyrrolin in 10 ml absol. Ether zugetropft. Nach 1 h wird eine Probe gezogen und NMR-spektroskopisch untersucht. Da bereits **15** vorliegt, werden der Ether und das unumgesetzte Pyrrolin abdest. und der Rückstand bei 100°, 10⁻⁵ Torr im Kugelrohr dest.; das gelbe Öl erstarrt und wird aus Petrolether/Ether 50/70 umkrist. und anschließend sublimiert (10⁻² Torr, 60°), Schmp. 71–72°, 1,2 g (33 %) **15**. C₁₁H₁₇NO (179,3) Ber.: C 73,7 H 9,56 N 7,8 Gef.: C 73,5 H 9,49 N 7,7. IR: 1655 (C=O), 1600 cm⁻¹ (C=C). UV: λ_{\max} (log ϵ) = 335 (4,41), 236 (3,50), 214 nm (3,57). MS: m/e (rel. Int.) = 179 (48 % M⁺), 164 (100 % M⁺ - CH₃), 122 (62 % M⁺ - C₄H₉). NMR (90 MHz): δ (ppm) = 1,15 (s, 6H, CH₃), 1,90 (d, 3H, J = 1,25 Hz, CH₃), 2,13 (s, 3H, C-1), 3,31 (m, 2H, CH₂, C-5'), 4,89 (q, 1H, J = 1,25 Hz, C-3'), 5,09 (A-Teil, 1H, J_{AB} = 12,7 Hz, C-3), 7,62 (B-Teil, 1H, J_{AB} = 12,7 Hz, C-4). ¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 11,90 (q), C-1, 28,76 (q), CH₃ an C-4', 40,73 (s), C-4', 61,65 (t), C-5', 98,81 (d), C-3, 119,44 (d), C-3', 137,37 (s), C-2', 140,30 (d), C-4, 195,04 (s) C-2.

4-(2',4',4'-Trimethyl-pyrrolidin-1'-yl)-3-buten-2-on (16)

Durchführung analog **8**. Ausb.: 0,24 g (88 %) **16**, Sdp. 100°, 10⁻² Torr (Kugelrohr). C₁₁H₁₉NO (181,3) Ber.: C 72,9 H 10,57 N 7,7 Gef.: C 72,9 H 10,51 N 7,6. IR: 1655 (C=O), 1600 cm⁻¹ (C=C). UV: λ_{\max} (log ϵ) = 308 nm (4,05). NMR: δ (ppm) = 1,02 (s, 3H, CH₃), 1,14 (s, 3H, CH₃), 1,28 (d, 3H, J = 6,5 Hz, CH₃), 1,48–2,02 (m, 2H, CH₂, C-3'), 2,11 (s, 3H, C-1), 2,80–3,16 (m, 2H, CH₂, C-5'), 3,45–3,86 (m, 1H, >CH-CH₃), 4,78 (A-Teil, 1H, J_{AB} = 13 Hz, C-3), 7,65 (B-Teil, 1H, J_{AB} = 13 Hz, C-4).

4-(2',4',4'-Trimethyl-pyrrolidin-1'-yl)-2-butanol (17)

Durchführung analog **9**. Ausb.: 0,23 g (83 %) **17**, Sdp. 130°, 10⁻² Torr (Kugelrohr). C₁₁H₂₃NO (185,3) Ber.: C 71,3 H 12,51 N 7,6 Gef.: C 71,1 H 12,39 N 7,5. IR: 3380 cm⁻¹ (OH). UV: λ_{\max} (log ϵ)

= 204 nm (3,18). MS: m/e (rel. Int.) = 185 (8 % M⁺), 170 (40 % M⁺ - CH₃), 168 (6 % M⁺ - OH), 126 (100 % M⁺ - C₃H₇O), 112 (37 %, 170 - C₃H₆O). NMR: δ (ppm) = 1,01 (s, 3 H, CH₃), 1,05 (s, 3 H, CH₃), 1,20 (s, 3 H, CH₃), 1,24 (s, 3 H, CH₃), 1,25-2,80 (m, 7 H, CH₂ und CHO), 2,82-3,28 (m, 2 H, CH₃, C-5'), 3,63-4,17 (m, 1 H, >CH-CH₃), 4,47-4,92 (breit, OH, austauschb.)

Literatur

- 1 Auszugsweise vorgetragen als Kurzreferat auf der Vortragsveranstaltung der D.Ph.G., Hamburg, Sept. 1979.
- 2 E. Winterfeldt, *Angew. Chem.* 79, 389 (1967).
- 3 I. L. Mikhelashvili-Fioliya, V. S. Bogdanov, N. D. Chuvylkin und E. N. Prilezhaeva, *Izv. Akad. Nauk SSSR Ser. Khim.*, 1975, 890; *C.A.* 83, 27378c (1975).
- 4 G. Dannhardt und R. Obergrusberger, *Arch. Pharm. (Weinheim)* 311, 977 (1978).
- 5 S. Swaminathan und K. V. Narayanan, *Chem. Rev.* 71, 429 (1971).
- 6 R. Huisgen, K. Herbig, A. Siegl und H. Huber, *Chem. Ber.* 99, 2526 (1966).

[Ph 213]

Arch. Pharm. (Weinheim) 313, 867-878 (1980)

Reaktion von Cyansäureestern mit N- und N'-substituierten Carbonsäurehydraziden

Michael Neitzel* und Gerwalt Zinner

Institut für Pharmazeutische Chemie der Technischen Universität Braunschweig, Beethovenstraße 55, D-3300 Braunschweig

Eingegangen am 19. Dezember 1979

N-substituierte Carbonsäurehydrazide addieren Aryl- bzw. 2,2,2-Trihalogenalkylcyanate **2** glatt und ergeben 1-Acylisosemicarbazide **7** (N'-Carbimidoylcarbonsäurehydrazide). Die Additionsprodukte **9** aus Hydraziden mit geeigneter N'-Substitution (**8**) und den Cyansäureestern erfahren spontane Cyclisierung unter Phenol-(Alkohol-)Abspaltung zu 2-Imino-1,3,4-oxadiazolinen **10**. Andere Synthesewege (Einwirkung von Bromcyan auf **8**, Kernalkylierung von 2-Amino-1,3,4-oxadiazolen **5** zu 1,3,4-Oxadiazolin-2-iminium-Salzen **12**) führen ebenfalls zu **10**; in zwei Derivaten von **10** wird Bildung von Dimeren **17** festgestellt.

Reaction of Cyanates with N- and N'-Substituted Carboxylic Hydrazides

N-Substituted carboxylic hydrazides react with aryl cyanate, 2,2,2-trichloroethyl cyanate and 2,2,2-trifluoroethyl cyanate **2** to form the 1-acylisosemicarbazides **7**. On treatment of the N'-substituted (aralkyl, alkyl) carboxylic hydrazides **8** with the cyanates listed, the 2-imino-1,3,4-oxa-

0365-6233/80/1010-0867 \$ 02.50/0

© Verlag Chemie. GmbH. Weinheim 1980