

Reduktone von Maleinimiden

Reductones of Maleinimides

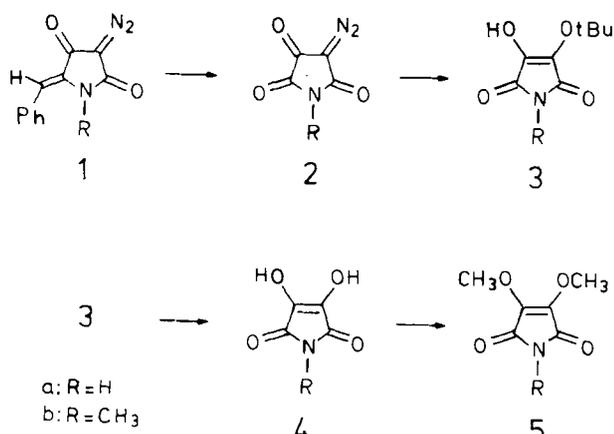
Hermann Poschenrieder und Hans-Dietrich Stachel*

Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität München, Sophienstraße 10, D-8000 München 2

Eingegangen am 5. Dezember 1988

Reduktone sind chemisch und physiologisch interessante Verbindungen. Aus der Reihe der Maleinimide sind jedoch nur wenige Vertreter dieses Verbindungstyps bekannt¹⁾. Uns ist jetzt die Synthese des Grundkörpers, des Dihydroxymaleinimids **4a** und der N-Methylverbindung **4b** gelungen.

Aus 5-Benzyliden-2,4-pyrrolidindion²⁾ läßt sich nach bekanntem Verfahren in guter Ausbeute die Diazotetraamtsäure **1a** herstellen. Die relativ große Stabilität dieser Substanz erlaubt die nachträgliche N-Alkylierung z.B. zu **1b**. Durch Ozonisierung der Diazoverbindungen **1** erhält man, auch ohne reduktive Aufarbeitung, die gut kristallisierenden Trione **2**. Beim Erhitzen in tert.-Butanol in Gegenwart von Rhodium(II)-acetat entstehen aus den Diazoverbindungen **2** die tert.-Butylether **3**. Etherspaltung mit Trifluoressigsäure liefert dann die analysenreinen Reduktone **4**.



Die neuen Substanzen sind relativ stabil. Sie zeigen die typischen Reaktionen der aci-Reduktone wie Entfärbung von Jodlösung und Tillmans Reagens. In Methanol/Pyridin geben sie eine schwarzgrüne Eisen(III)-chlorid-Reaktion und bilden mit Blei(II)-Salzen orange-rote, schwerlösliche Komplexe. Verdünnte alkalische Lösungen sind intensiv rot gefärbt. Die gut wasserlöslichen Verbindungen **4a** und **b** haben pK_{S1}-Werte von 4.4 und 5.3. Bei Einwirkung von Diazomethan erhält man die Dimethylether **5**.

Wir prüfen zur Zeit, in wie weit das Verfahren auf andere Diazodiketone, zur Herstellung weiterer cyclischer Reduktone, übertragbar ist.

Experimenteller Teil

Ozonquelle: Ozongenerator Fischer 502, Kapazität: 4.3 g Ozon/h bei einer Sauerstoffströmungsgeschwindigkeit von 60 l/h.

5-Benzyliden-3-diazo-pyrrolidin-2,4-dion (**1a**)

5.61 g (30 mmol) 5-Benzyliden-2,4-pyrrolidindion²⁾ werden unter Zusatz von 7 ml Triethylamin in 50 ml trockenem MeOH gelöst. Nachdem man unter Eiskühlung eine Lösung von 9.0 g (40 mmol) Toluolsulfonsäureazid in 25 ml MeOH zugetropft hat, läßt man 2 h bei Raumtemp. rühren. Die Suspension wird in das Eisfach gestellt, am nächsten Tag wird das rote Rohprodukt abgesaugt. Zur Reinigung erhitzt man unter Zusatz von Aktivkohle 10 min in MeOH. Beim Abkühlen der filtrierten Lösung kristallisiert reines **1a** aus. Ausb. 80%. Zers. 218 °C; Lit.³⁾; Zers. 226 °C.

5-Benzyliden-3-diazo-1-methyl-pyrrolidin-2,4-dion (**1b**)

Eine Lösung von 4.26 g (20 mmol) **1a** (Rohprodukt) in 50 ml Dimethylformamid wird unter Kühlung portionsweise mit 1.0 g (20 mmol) NaH (als 50-proz. ölige Suspension) versetzt. Nach 30 min werden 1.25 ml (20 mmol) CH₃I zur Suspension gegeben. Man läßt 1 h rühren, verdünnt mit Eiswasser und saugt das rote Rohprodukt ab. Zur Reinigung erhitzt man unter Zusatz von Aktivkohle 1 h in Diisopropylether/EtOH. Beim Abkühlen der filtrierten Lösung kristallisiert **1b** rein aus. Gelbe Kristalle, Schmp. 95 °C, (Diisopropylether/EtOH), Ausb. 70%. - C₁₂H₉N₃O₂ (227.2) Ber. C 63.4 H 3.99 N 18.5 Gef. C 63.4 H 4.08 N 18.5. - UV (MeOH): λ max = 207; 251; 282 nm. - IR (KBr): 2920; 2140; 1700; 1640 cm⁻¹. - ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) = 7.43 (s, 5H), 6.77 (s, 1H), 2.87 (s, 3H).

4-Diazo-pyrrolidin-2,3,5-trion (**2a**)

1.06 g (5 mmol) **1a** (rotes Rohprodukt) werden in 65 ml CHCl₃ und 10 ml MeOH suspendiert. Bei -12 °C leitet man in die Suspension Ozon ein, bis nach ca. 3-4 min eine farblose Lösung entstanden ist. Man engt i. Vak. ein, bis Kristallisation eintritt und läßt im Eisfach abkühlen. Nach 10 h wird der Niederschlag abgesaugt und mit wenig MeOH gewaschen. Farblose Nadeln, Schmp. 177 °C (MeOH), Ausb. 70%. - C₄H₃N₃O₃ (139.1) Ber. C 34.5 H 0.72 N 30.2 Gef. C 34.6 H 0.87 N 30.1. - UV (MeOH): λ max = 230; 296 nm. - IR (KBr): 3200; 2160; 1780; 1700; 1675 cm⁻¹.

4-Diazo-1-methyl-pyrrolidin-2,3,5-trion (**2b**)

1.1 g (5 mmol) **1b** (rotes Rohprodukt) werden wie **1a** mit Ozon umgesetzt. Die farblose Lösung wird zweimal mit Wasser geschüttelt. Nach dem Trocknen über Na₂SO₄ entfernt man das org. Lösungsmittel und kristallisiert den öligen Rückstand um. Feine farblose Nadeln, Schmp. 125 °C (MeOH), Ausb. 70%. - C₅H₃N₃O₃ (153.1) Ber. C 39.2 H 1.97 N 27.4. - Gef. C 39.0 H 2.02 N 27.6. - UV (MeOH): λ max = 239; 309 nm. - IR (KBr): 2160; 1780; 1690 cm⁻¹. - ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) = 3.1 (s, 3H).

3-tert.-Butyloxy-3-hydroxy-1H-pyrrol-2,5-dion (**3a**)

0.98 g (7 mmol) **2a** werden in 50 ml tert.-Butanol unter Zusatz einer Spatelspitze Rh(OAc)₂ 3 h unter Rückfluß erhitzt. Der Verdampfungsrückstand wird über eine Kieselgel-Säule gereinigt. Eluierungsmittel: Ether/Petrolether = 1/1. Nach Entfernung des Lösungsmittels kristallisiert der ölige Rückstand. Hellgelbe Kristalle, Schmp. 128 °C, Ausb. 50%. - C₈H₁₁NO₄

(185.2) Ber. C 51.9 H 5.99 N 7.6 Gef. C 51.9 H 6.01 N 7.5. - UV (MeOH): λ max = 223; 339 nm. - IR (KBr): 3200-2900 breit; 1785; 1700 cm^{-1} . - $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 7.9 (breit, 1H), 6.5 (breit, 1H), 1.47 (s, 9H).

2-tert.-Butyloxy-3-hydroxy-1-methyl-1H-pyrrol-2,5-dion (3b)

Die Herstellung erfolgt analog **3a** aus 0.9 g (6 mmol) **2b**. Hellgelbe Kristalle, Schmp. 90 °C, Ausb. 75%. - $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{NO}_4$ (199.2) Ber. C 54.2 H 6.58 N 7.0 Gef. C 54.4 H 6.62 N 6.9. - UV (MeOH): λ max = 231; 354 nm. - IR (KBr): 3300; 1785; 1700 cm^{-1} . - $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 3.0 (s, 3H), 1.47 (s, 9H).

3,4-Dihydroxy-1H-pyrrol-2,5-dion (4a)

a: 0.55 g (3 mmol) **3a** werden unter Erwärmen in 50 ml Toluol gelöst. Kurz nach Zugabe von 0.06 g p-Toluolsulfonsäure setzt Kristallisation ein. Nach dem Abkühlen wird das Rohprodukt abgesaugt. Ausb. 80%. - b: 0.55 g (3 mmol) **3a** werden mit 5 ml Trifluoressigsäure versetzt. Es entsteht zunächst eine Lösung, aus der unmittelbar **4a** rein ausfällt. Ausb. 50%. - Hellgelbe Kristalle, Zers. 180 °C. - $\text{C}_4\text{H}_3\text{NO}_4$ (129.1) Ber. C 37.2 H 2.34 N 10.8 Gef. C 37.4 H 2.36 N 10.5. - UV (MeOH): λ max = 221; 352 nm. - IR (KBr): 3340; 1800; 1720; 1690 cm^{-1} .

3,4-Dihydroxy-1-methyl-1H-pyrrol-2,5-dion (4b)

Die Herstellung erfolgt analog **4a** aus 0.6 g (3 mmol) **3b**. Gelbe Kristalle, Zers. 80 °C. Ausb. a: 80%. - b: 50%. - $\text{C}_5\text{H}_5\text{NO}_4$ (143.1) Ber. C 42.0 H 3.52 N 9.8 Gef. C 40.9 H 3.50 N 9.5. - UV (MeOH): λ max = 228; 368 nm. - IR (KBr): 3320; 1760; 1680 cm^{-1} . - $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 7.3 (breit, 2H, D_2O -Austausch), 2.9 (s, 3H).

3,4-Dimethoxy-1H-pyrrol-2,5-dion (5a)

0.65 g (5 mmol) **4a** werden mit überschüssiger etherischer Diazomethanlösung versetzt. Der Verdampfungsrückstand wird über eine Kieselgelsäule gereinigt. Eluierungsmittel: Ether/Petrolether = 1/1. Nach Entfernung des Lösungsmittels wird umkristallisiert. Schwach gelbliche Kristalle, Zers. 108 °C (Ether), Ausb. 30%. - $\text{C}_6\text{H}_7\text{NO}_4$ (157.1) Ber. C 45.9 H 4.49 N 8.9 Gef. C 45.9 H 4.55 N 8.9. - UV (MeOH): λ max = 224; 312 nm. - IR (KBr): 3240; 1800; 1720; 1690 cm^{-1} . - $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 7.5 (breit, 1H, D_2O -Austausch), 4.12 (s, 6H).

3,4-Dimethoxy-1-methyl-1H-pyrrol-2,5-dion (5b)

0.72 g (5 mmol) **4b** werden mit überschüssiger Diazomethanlösung versetzt. Der Verdampfungsrückstand wird bei 50 °C i. Wasserstrahlvak. sublimiert. Hellgelbe Nadeln, Schmp. 60 °C, Ausb. 40-60%. - $\text{C}_7\text{H}_9\text{NO}_4$ (171.2) Ber. C 49.1 H 5.30 N 8.2 Gef. C 49.1 H 5.33 N 8.2. - UV (MeOH): λ max = 233; 346 nm. - IR (KBr): 3000; 2950; 1710; 1680 cm^{-1} . - $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 4.17 (s, 6H), 3.0 (s, 3H).

Literatur

- a) M.L. Stolowitz, US-Pat. 4665037 (28. 2. 1986); C.A. 107, 93079y (1987); b) A.J. Crovetti und D. Lynch, US-Pat. 3816451 (2. 11. 1971); C.A. 81, 91231n (1974); c) D. Lynch und A.J. Crovetti, J. Heterocycl. Chem. 9, 1027 (1972); d) Y. Katsuda, Jap.-Pat. 7571829 (2. 11. 1973); C.A. 83, 173946e (1975); e) J.C. Nnadi und P.S. Landis, US-Pat. 4049565 (31. 10. 1975); C.A. 87, 204158p (1977); f) H.M. Relles und R.W. Schluenz, J. Org. Chem. 23, 3637 (1972); g) R.R. Schmitt, J. Talbiersky und R. Betz, Chem. Ber. 115, 2674 (1982).
- H.-D. Stachel, K.K. Harigel, H. Poschenrieder und H. Burghard, J. Heterocycl. Chem. 17, 1195 (1980).
- H.-D. Stachel, H. Poschenrieder und H. Burghard, Z. Naturforsch. 35b, 724 (1980). [KPh492]