

114. 4-Amino-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one aus Bortrifluorid-katalysierten Umsetzungen von 3-Amino-2H-azirinen mit Carbonsäure-Derivaten

von Martin Hugener¹⁾ und Heinz Heimgartner*

Organisch-chemisches Institut der Universität Zürich, Winterthurerstrasse 190, CH-8057 Zürich

(17.VII.95)

4-Amino-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-ones from Boron Trifluoride Catalyzed Reactions of 3-Amino-2H-azirines with Carboxylic Acid Derivatives

Reaction of 3-amino-2H-azirines **1** with ethyl 2-nitroacetate (**6a**) in refluxing MeCN affords 4-amino-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-ones **7** and 3,6-diamino-2,5-dihydropyrazines **8**, the dimerization product of **1** (Scheme 2). Thus, **6a** reacts with **1** as a CH-acidic compound by C–C bond formation via C-nucleophilic attack of deprotonated **6a** onto the amidinium-C-atom of protonated **1** (Scheme 5). The scope of this reaction seems to be rather limited as **1** and 2-substituted 2-nitroacetates do not give any products besides the azirine dimer **8** (see Table 1). Sodium enolates of carboxylic esters and carboxamides **11** react with **1** under BF₃ catalysis to give 4-amino-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-ones **12** in 50–80% yield (Scheme 3, Table 2). In an analogous reaction, 3-amino-2H-pyrrole **13** is formed from **1c** and the Li-enolate of acetophenone (Scheme 4). A reaction mechanism for the ring enlargement of **1** involving BF₃ catalysis is proposed in Scheme 6.

1. Einleitung. – Reaktionen von 3-Amino-2H-azirinen **1** mit NH-, OH- und SH-aciden Verbindungen wurden intensiv untersucht (s. [1] und dort zit. Lit. sowie [2–5]). Dabei zeigte sich, dass nur Verbindungen mit $pK_s < 8$ eine Reaktion eingehen. Offenbar ist nur dann die für die Aktivierung von **1** notwendige Protonierung zu **A** möglich²⁾. Im zweiten Schritt erfolgt ein nucleophiler Angriff des entstandenen Anions unter Bildung des Aziridin-Zwischenproduktes **B** (Scheme 1), das sich dann zu den Produkten umlagert.

Umsetzungen von **1** mit CH-aciden Verbindungen wurden dagegen kaum untersucht. Damit der pK_s -Wert einer CH-Gruppe unter 8 liegt, und dadurch eine Reaktion mit **1** möglich ist, sind mindestens zwei Akzeptor-Gruppen notwendig [7]³⁾. Tatsächlich gingen cyclische 1,3-Diketone **2** (pK_s ca. 5) und 2-Oxocycloalkane-1-carbaldehyde **4** (pK_s ca. 6) schon bei Raumtemperatur mit **1** eine Reaktion ein [9] [10] (Scheme 1). Allerdings zeigte die Struktur der Produkte, dass **2** und **4** nicht als CH-acide Verbindungen reagierten, sondern vielmehr über die Enol-Form **2b** bzw. **4b** als vinyloge Säuren. Der nucleophile Angriff am Amidinium-C-Atom des protonierten Azirins **A** erfolgte nicht über das C-, sondern über das O-Atom⁴⁾.

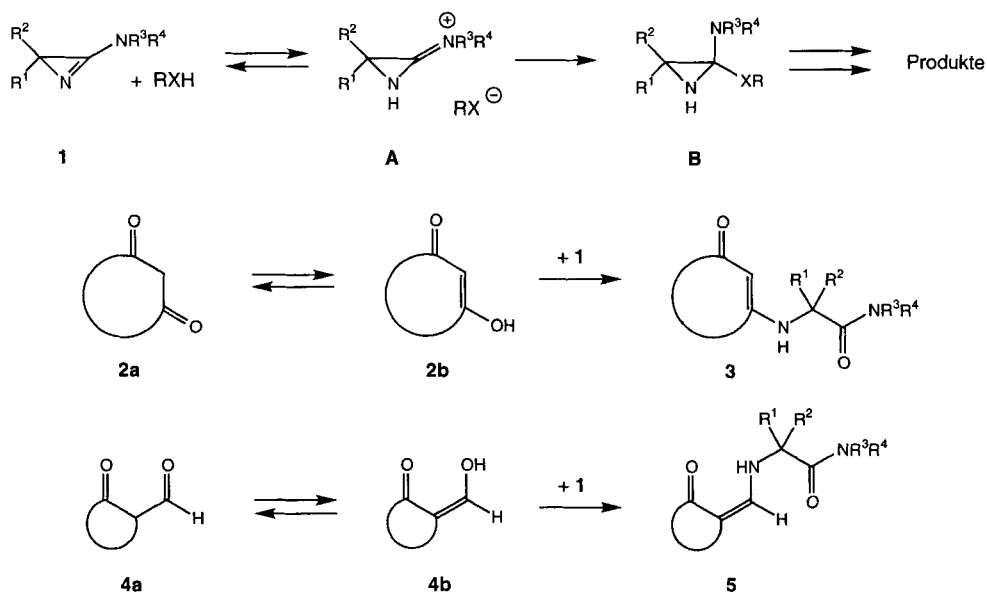
¹⁾ Teil der Dissertation von M. H., Universität Zürich, 1991.

²⁾ Der pK_b -Wert von 3-(Dimethylamino)-2,2-dimethyl-2H-azirin (**1a**) beträgt 7,1 [6].

³⁾ Der pK_s -Wert von Nitromethan beträgt 10,3 [8], derjenige von Dinitromethan 3,6. Nitroessigsäure-ethylester und Nitroacetamid zeigen pK_s -Werte von 5,7 bzw. 5,2 [7].

⁴⁾ Über einen nucleophilen Angriff des C-Atoms einer Enolat-Struktur verlief möglicherweise die Umsetzung von 2,4-Diphenyl-1,3-oxazol-5(4H)-on mit **1a** ($R^1-R^4 = \text{Me}$) [11].

Schema 1



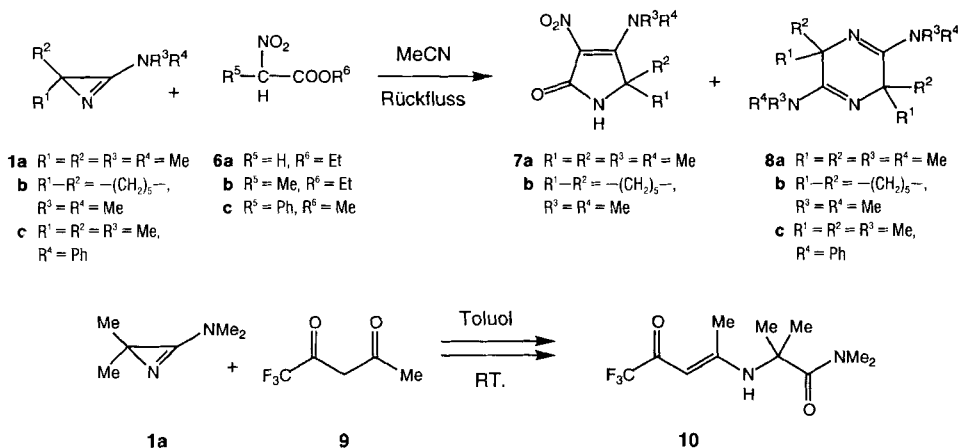
Vor kurzem zeigten wir [12], dass **1** nicht nur durch Protonierung, sondern auch durch Komplexierung mit BF_3 für einen nucleophilen Angriff aktiviert werden kann. Auf diese Weise liessen sich Carboxamide (in *N*-deprotonierter Form) mit **1** zu 4*H*-Imidazolen umsetzen.

In der vorliegenden Arbeit sollen Umsetzungen von **1** mit 2-Nitrocarbonsäure-estern als CH-acide Verbindungen und solche mit nicht aktivierten Carbonsäure-Derivaten unter BF_3 -Katalyse beschrieben werden.

2. Resultate. – 2.1. *Umsetzungen mit 2-Nitrocarbonsäure-estern.* Die Umsetzung von **1a** mit Nitroessigsäure-ethylester (**6a**) in MeCN lieferte nach 6 h Erhitzen unter Rückfluss eine gelb-orange Lösung, aus der nach chromatographischer Aufarbeitung **7a** als leuchtend gelbes, kristallines Produkt erhalten wurde (Schema 2, Tab. 1). Im DC liessen sich neben einer grossen Zahl nicht identifizierter Nebenprodukte auch das bekannte **8a** ($\text{R}^1\text{--R}^4 = \text{Me}$) [6] [10], ein Dimerisierungsprodukt des Azirins **1a**, nachweisen. Ähnliche Ergebnisse wurden bei der Umsetzung von **6a** mit dem spirocyclischen Azirin **1b** erhalten, während mit 2,2-Dimethyl-3-(*N*-methyl-*N*-phenylamino)-2*H*-azirin (**1c**) kein Pyrrolon vom Typ **7** gefunden werden konnte; als Hauptprodukt lag in diesem Falle **8c** vor. Auch die Umsetzungen von **1a** mit den 2-Nitropropanensäure- und 2-Nitro-2-phenylessigsäure-estern **6b** bzw. **6c** lieferten kein **7**, sondern in 68 bzw. 85% Ausbeute **8a** neben vielen Produkten, die in sehr geringen Mengen vorlagen.

Offensichtlich stellt Nitroessigsäure-ethylester (**6a**) bezüglich der Reaktion mit **1** einen Sonderfall dar, und eine Verallgemeinerung der Reaktion scheint nicht möglich zu sein. Andere acide Carbonsäure-ester wie Acetessigester und Cyanoessigester mit $\text{p}K_s$ -Werten > 8 gingen erwartungsgemäss keine Reaktion mit **1a** ein. Trifluoroacetylaceton (**9**; $\text{p}K_s = 4,3$ [13]) war eine der wenigen offenkettigen CH-aciden Verbindungen, mit der

Schema 2

Tab. 1. Umsetzung von **1** mit 2-Nitrocarbonsäure-estern **6**

Edukte	1a + 6a	1b + 6a	1c + 6a	1a + 6b	1a + 6c
Produkte	7a (20%) + 8a ^{a)}	7b (32%) + 8b ^{a)}	8c ^{a)}	8a (68%)	8a (85%)

^{a)} Die Ausbeuten wurden nicht bestimmt.

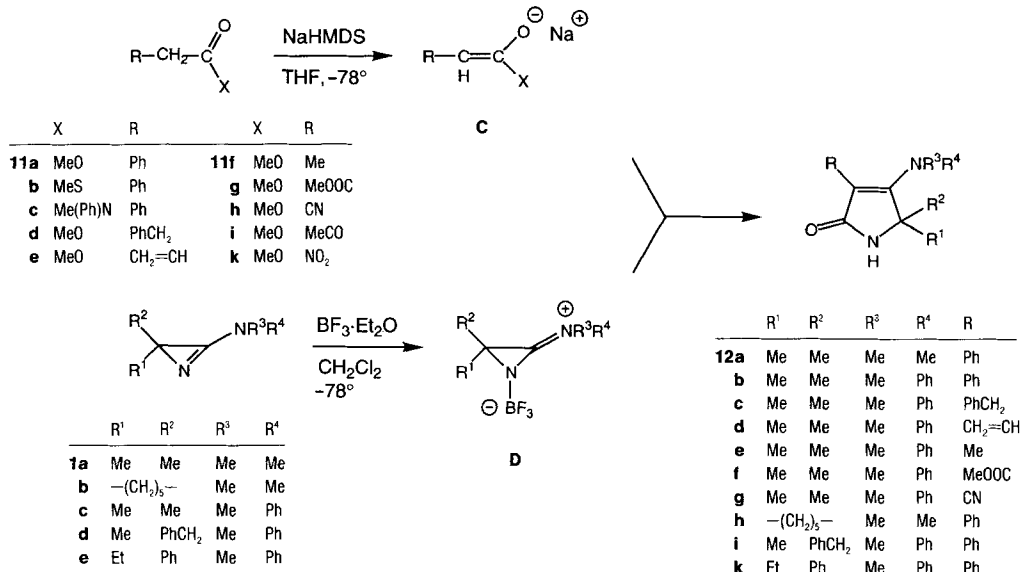
sich **1a** umsetzen liess. Allerdings reagierte **9** ausschliesslich über die Enol-Form, d. h. als vinyloge Carbonsäure, unter selektiver Bildung von **10** (Schema 2).

2.2. Umsetzungen mit Carbonsäure-Derivaten unter BF_3 -Katalyse. Vorversuche, bei denen **1** in CH_2Cl_2 durch Umsetzung mit $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ bei -78° komplexiert und anschliessend mit OH- oder CH-aciden Verbindungen versetzt wurde, führten zu keinen Produkten. Andererseits lieferte die entsprechende Umsetzung mit Cäsium-carboxylaten dieselben Kupplungsprodukte, wie sie aus **1** und den entsprechenden Carbonsäuren erhalten werden; die Ausbeuten waren allerdings niedriger [14]. Daraus wurde der Schluss gezogen, dass der Azirin $\cdot \text{BF}_3$ -Komplex mit dem Carbanion der CH-aciden Verbindung, d. h. mit dem Enolat, umgesetzt werden sollte. Nach langwieriger Optimierung erwies sich das folgende Verfahren als geeignet: Die Lösung des Ester-enolats **C** in THF, hergestellt durch Deprotonierung des Esters **11** mit Natrium-hexamethyldisilazanid (NaHDMS), wurde bei -78° in 1,5-fachem Überschuss mit der Lösung des BF_3 -Komplexes von **1** in CH_2Cl_2 vereinigt. Nach 5 min Rühren bei -78° wurde das Kühlbad entfernt, 1 h weitergeführt, mit NH_4Cl - oder Zitronensäure-Lösung gequenchet und chromatographisch aufgearbeitet. Die als Hauptprodukte gebildeten 1,5-Dihydro-2H-pyrrol-2-one **12** (Schema 3) wurden in der Regel in Ausbeuten um 60% erhalten (Tab. 2).

Tab. 2. Umsetzung von Ester- und Amid-enolaten mit BF_3 -komplexiertem **1**

Edukte	1a	1c	1c	1c	1c	1c	1c	1c	1c	1c	1c	1b	1d	1e
	11a	11a	11b	11c	11d	11e	11f	11g	11h	11i	11k	11a	11a	11a
Produkt	12a	12b	12b	12b	12c	12d	12e	12f	12g	–	–	12h	12i	12k
	(65%)	(71%)	(52%)	(59%)	(53%)	(50%)	(25%)	(52%)	(72%)			(82%)	(53%)	(59%)

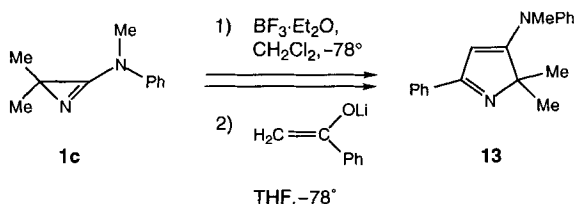
Schema 3



Wie aus *Tab. 2* hervorgeht, reagieren Phenylessigsäure-methylester (**11a**), Phenylthioessigsäure-*S*-methylester (**11b**) und *N*-Methyl-*N*,2-diphenylacetamid (**11c**) mit **1c** alle unter Bildung von **12b** in vergleichbaren Ausbeuten. Auch der Rest R des Ester-enolats **C** sowie das Azirin **1** können variiert werden, ohne dass eine Änderung der Reaktion eintritt⁵⁾. Einzig bei den Umsetzungen von **1c** mit Acetessigester **11i** und Nitroessigester **11k** wurde kein Produkt vom Typ **12** gebildet. Eine mögliche Erklärung ist die geringe Nucleophilie dieser Enolate, die offenbar mit dem komplexierten Azirin nicht mehr zu reagieren vermögen.

In einem kursorischen Versuch wurde das Li-Enolat von Acetophenon in THF bei -78° mit einer Lösung von **1c**·BF₃ in CH₂Cl₂ umgesetzt. Nach 2 h Rühren bei Raumtemperatur wurde mit wässriger Zitronensäure-Lösung gequenchet. Als Hauptprodukt wurde in 42% Ausbeute 2,2-Dimethyl-3-(*N*-methyl-*N*-phenylamino)-5-phenyl-2H-pyrrol (**13**) erhalten (*Schema 4*).

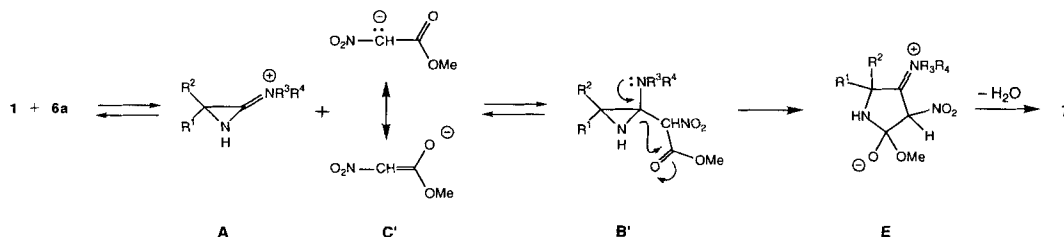
Schema 4



⁵⁾ Im Falle des Propansäure-methylesters (**11f**) scheint das Produkt unter den Reaktionsbedingungen nicht stabil zu sein. Deshalb wurde die Reaktion schon bei tiefer Temperatur und nach kurzer Zeit gequenchet.

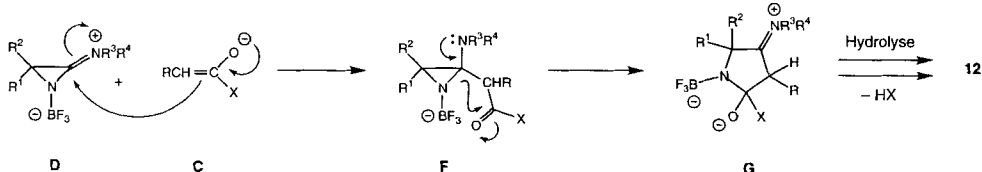
3. Diskussion. – Die Versuche mit 2-Nitroessigsäure-ethylester (**6a**) zeigen, dass 3-Amino-2*H*-azirine **1** grundsätzlich mit CH-aciden Verbindungen unter Bildung einer (C–C)-Bindung reagieren können (Bildung von **7**, *Schema 5*). Dabei erfolgt die (C–C)-Verknüpfung durch nucleophilen Angriff des Ester-enolats **C'** am Amidinium-C-Atom des protonierten Azirins **A**. Die Ringerweiterung des Aziridins **B'** zu **E** verläuft dann in Analogie zu den Reaktionen mit NH- und OH-aciden Verbindungen. Das Zwitterion **E** stabilisiert sich im vorliegenden Falle aber nicht durch Ringöffnung, sondern durch Abspaltung von MeOH. Offenbar sind aber die Grenzen dieser Reaktion sehr eng; ausser **6a** reagierte keine weitere Verbindung unter (C–C)-Verknüpfung.

Schema 5



Alle Reaktionen von **1** mit aciden Verbindungen wurden *via* Protonierung des Ring-N-Atoms von **1** formuliert (vgl. [1]). Bei Umsetzungen mit Elektrophilen erfolgte der Angriff ebenfalls über das N(1)-Atom von **1** (vgl. dazu [12] und dort zit. Lit.). Die einzige bisher gefundene Lewis-Säure, die **1** für nucleophile Angriffe am Amidin-C-Atom zu aktivieren vermag, ist BF_3 . Allerdings setzte sich der Komplex $\mathbf{1} \cdot \text{BF}_3$ nur mit relativ starken Nucleophilen, wie z. B. *N*-deprotonierten Carboxamiden um [12]. Die vorliegenden Ergebnisse zeigen, dass auch Na-Enolate von Estern und Amiden dazu in der Lage sind⁶⁾7). Die (C–C)-Bindung wird zwischen dem Enolat **C** und dem Amidinium-C-Atom von **D** unter Bildung des Aziridins **F** geknüpft, Ringerweiterung führt dann zum 5gliedrigen

Schema 6



gen Zwitterion **G** (*Schema 6*). Unter Abspaltung von HX und Dekomplexierung während der Aufarbeitung wird dann **12** gebildet.

Die hier beschriebenen Umsetzungen von **1** mit Ester- und Amid-Enolaten sowie mit dem Enolat von Acetophenon zeigen, dass 3-Amino-2*H*-azirine **1** mit Enolaten unter

⁶⁾ Orientierende Versuche mit Li-Enolaten, die mit Lithium-diisopropylamid (LDA) aus den Estern hergestellt wurden, verliefen negativ. Es konnten keine Produkte vom Typ **12** nachgewiesen werden.

⁷⁾ Die sehr gut stabilisierten Enolate von Acetessigester **11i** und Nitroessigester **11k** gingen keine Reaktion ein.

Bildung einer (C–C)-Bindung reagieren können. Dabei muss zur Aktivierung von **1** die Lewis-Säure BF_3 verwendet werden. Diese erfolgreich verlaufende BF_3 -katalysierte Umsetzung erweitert das Spektrum der Reaktionsmöglichkeiten des Synthons **1** erheblich und soll für weitere Synthesen eingesetzt werden.

Wir danken den analytischen Abteilungen unseres Instituts, insbesondere Herrn H. Frohofer für Elementaranalysen, Frau E. Patterson-Vykoukal für IR-Spektren, den Herren M. Vöhler und D. Nanz für NMR-Spektren und Frau Dr. A. Lorenzi und Herrn N. Bild für Massenspektren. Dem Stipendienfonds der Basler Chemischen Industrie zur Unterstützung von Doktoranden auf dem Gebiete der Chemie sei für ein Stipendium (M.H.) und dem Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung sowie der F. Hoffmann-La Roche AG, Basel, für finanzielle Unterstützung des Forschungsprojektes gedankt.

Experimenteller Teil

Allgemeines. S. [15]. Der 2-Nitroessigsäure-ethylester (**6a**) wurde bei Fluka AG gekauft und ohne weitere Reinigung eingesetzt. Wenn nicht anders angegeben, Säulenchromatographie (SC) an SiO_2 mit $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 20:1, IR-Spektren in CHCl_3 , NMR-Spektren in CDCl_3 (^1H 300 MHz, ^{13}C 50,4 MHz, ^{15}N 40,6 MHz), EI-MS bei 70 eV, und CI-MS mit NH_3 .

1. Nitrocarbonsäure-ester. 1.1. 2-Nitropropansäure-ethylester (**6b**) [16]. Zu einer Lsg. von 6,0 g (87 mmol) NaNO_2 und 8,7 g (53 mmol) Phloroglucin (Benzol-1,3,5-triol) in 42 ml DMSO wurden unter Rühren 9,1 g (50 mmol) 2-Bromopropansäure-ethylester gegeben ($\rightarrow$ stark braune Suspension). Nach 2,5 h wurde das Gemisch auf 100 ml Eiswasser gegossen, das mit 30 ml Et_2O überschichtet war, die wässr. Phase 4× mit je 15 ml Et_2O extrahiert, die vereinigte org. Phase 4× mit 16 ml H_2O gewaschen, getrocknet (MgSO_4) und eingedampft und das bräunliche Rohprodukt bei 100–120°/ca. 20 Torr (Vigreux-Kolonnen) destilliert: 3,1 g (36%) **6b**. Farblose Flüssigkeit. IR (Film): 1750s, 1565s, 1450m, 1315m, 1200m, 1090m, 870m. ^1H -NMR: 5,14 (q, $J = 7,1$, CHNO_2); 4,22 (q, $J = 6,3$, MeCH_2O); 1,72 (d, $J = 7,1$, $\text{Me}-\text{C}(2)$); 1,24 (t, $J = 6,3$, MeCH_2O). ^{13}C -NMR: 165,1 (s, C=O); 83,2 (d, CHNO_2); 63,0 (t, MeCH_2O); 15,7 (q, $\text{Me}-\text{C}(2)$); 13,8 (q, MeCH_2O). CI-MS: 148 ($[M + 1]^+$). Anal. ber. für $\text{C}_5\text{H}_9\text{NO}_4$ (147,13): C 40,82, H 6,17, N 9,52; gef.: C 40,76, H 6,39, N 9,25.

1.2. 2-Nitro-2-phenylessigsäure-methylester (**6c**). Analog zu 1.1 wurden 1,9 g (27 mmol) NaNO_2 , 2,1 g (17 mmol) Phloroglucin und 3,6 g (16 mmol) 2-Bromo-2-phenylessigsäure-methylester in 32 ml DMF umgesetzt. Das Rohprodukt wurde mittels SC (CH_2Cl_2) gereinigt: 1,5 g (49%) **6c**. Farblose Flüssigkeit. IR (Film): 1755s, 1570s, 1500w, 1220m, 1010s, 725s, 695s. ^1H -NMR: 7,5–7,45 (m, 5 arom. H); 6,19 (s, CHNO_2); 3,88 (s, MeO). ^{13}C -NMR: 164,4 (s, C=O); 130,8 (s, 1 arom. C); 129,8, 129,1, 128,8 (3d, 5 arom. CH); 90,6 (d, CHNO_2); 53,8 (q, MeO). CI-MS: 149 ($[M - \text{NO}_2]^+$).

2. Umsetzungen von 3-Amino-2H-azirinen **1** mit 2-Nitrocarbonsäure-estern **6**. 2.1. 4-(Dimethylamino)-1,5-dihydro-5,5-dimethyl-3-nitro-2H-pyrrol-2-on (**7a**). Eine Lsg. von 399 mg (3 mmol) **6a** und 380 mg (3,3 mmol) 3-(Dimethylamino)-2,2-dimethyl-2H-azirin (**1a**) in 5 ml MeCN wurde 6 h bei 60° unter Ar gerührt. Die tiefgelbe Lsg. wurde eingedampft und der Rückstand chromatographiert ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 10:1): 118 mg (20%) **7a**. Gelbe Kristalle. Schmp. 245°. IR (KBr): 3420w (br.), 2980w, 2940w, 1690vs, 1615vs, 1465s, 1430m, 1420s, 1380m, 1350s, 1295vs, 1270s, 1210m, 1130m, 880m, 790m, 780m, 615m. ^1H -NMR ((D_6) DMSO): 7,70 (s, NH); 3,09 (s, Me_2N); 1,49 (s, Me_2C). ^{13}C -NMR ((D_6) DMSO): 167,1 (s, C(2)); 162,2 (s, C(4)); 115,4 (s, C(3)); 57,6 (s, C(5)); 43,7 (q, Me_2N); 25,5 (q, Me_2C). CI-MS: 200 ($[M + 1]^+$). Anal. ber. für $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_3$ (199,21): C 48,23, H 6,58, N 21,09; gef.: C 48,05, H 6,55, N 21,14.

2.2. 4-(Dimethylamino)-3-nitro-1-azaspiro[4.5]dec-3-en-2-on (**7b**). Eine Lsg. von 350 mg (2,6 mmol) **6a** und 480 mg (3,2 mmol) *N,N*-Dimethyl-1-azaspiro[2.5]oct-1-en-2-amin (**1b**) in 5 ml *i*-PrOH wurde 6 h bei 70° unter Ar gerührt. Der entstandene Niederschlag wurde abfiltriert und mit wenig *i*-PrOH und Et_2O gewaschen (103 mg **7b**). Die Mutterlauge wurde eingedampft und der Rückstand chromatographiert ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 10:1): 100 mg (16%) **7b**. Gesamtausbeute 203 mg (32%). Gelbe Kristalle. Schmp. 297° (Zers.). IR (KBr): 3420w (br.), 3200m (br.), 2960m, 2940m, 1690vs, 1600vs, 1480s, 1450m, 1400s, 1310vs, 1190w, 1150m, 880m, 890m, 790m, 770m. ^1H -NMR ((D_6) DMSO): 8,25 (s, NH); 3,12 (s, Me_2N); 2,2–2,05 (m, 2 H, $(\text{CH}_2)_5$); 1,7–1,2 (m, 8 H, $(\text{CH}_2)_5$). ^{13}C -NMR ((D_6) DMSO): 166,5 (s, C(2)); 162,5 (s, C(4)); 116,4 (s, C(3)); 61,1 (s, C(5)); 44,2 (q, Me_2N); 32,6, 24,0, 21,3 (3t, 5 CH_2). EI-MS: 239 (15, M^+), 96 (100). Anal. ber. für $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_3$ (239,28): C 55,22, H 7,16, N 17,56; gef.: C 55,10, H 7,36, N 17,36.

2.3. *Umsetzung mit 2,2-Dimethyl-3-(N-methyl-N-phenylamino)-2H-azirin (1c)*. In Analogie zu 2.2 wurde **6a** mit einem 1,5fachen molaren Überschuss von **1c** umgesetzt. Nach 6 h wurde als einziges Produkt 2,5-Dihydro-2,2,5,5-tetramethyl-3,6-bis(N-methyl-N-phenylamino)pyrazin (**8c**) [14] in grösserer Menge nachgewiesen.

2.4. *3,6-Bis(dimethylamino)-2,5-dihydro-2,2,5,5-tetramethylpyrazin (8a)* [10]. Die Umsetzungen der beiden substituierten 2-Nitrocarbonsäure-ester **6b** und **6c** mit überschüssigem **1a** (1,5 equiv., i-PrOH, 70°) lieferte eine grosse Zahl verschiedener Produkte in kleinen Mengen. Als Hauptprodukt wurde nach Extraktion und Chromatographie **8a** in 68 bzw. 85% Ausbeute isoliert.

3. *Umsetzung von 1a mit 1,1,1-Trifluoropentan-2,4-dion (Trifluoroacetylaceton; 9)*. Eine Lsg. von 157 mg (1,02 mmol) **9** und 120 mg (1,07 mmol) **1a** in 5 ml Toluol wurde bei RT. 24 h gerührt. Dann wurden nochmals 120 mg (0,78 mmol) **9** zugegeben und weitere 4 d gerührt. Die Lsg. wurde eingedampft und der Rückstand chromatographiert (CH₂Cl₂/AcOEt 1:1): 172 mg (63% bzgl. **1a**) N,N,2-Trimethyl-2-[N-(4,4,4-trifluoro-1-methyl-3-oxobut-1-enyl)amino]propanamid (**10**). Gelbliches Öl, das nach einiger Zeit zu einem Wachs erstarrte. IR: 3200w (br.), 1640vs, 1600vs, 1400s, 1370m, 1290s, 1250s, 1190s, 1150vs, 1120vs, 870m. ¹H-NMR: 11,7 (s, NH); 5,31 (s, -CH=); 3,01, 2,93 (2 br. s, Me₂N); 1,96 (s, Me); 1,60 (s, Me₂C). ¹³C-NMR: 176,0 (q, ²J(C,F) = 33, CF₃CO); 171,6, 169,4 (2s, CONMe₂, C(1')); 117,5 (q, ¹J(C,F) = 288, CF₃); 90,6 (d, -CH=); 59,2 (s, Me₂C); 37,7 (q, Me₂N); 27,6 (q, Me₂C); 19,2 (q, Me). EI-MS: 266 (3, M⁺), 194 (100), 176 (25), 154 (37), 112 (82), 84 (25), 72 (34), 69 (30), 42 (99). Anal. ber. für C₁₁H₁₇F₃N₂O₃ (307,49): C 49,62, H 6,44, N 10,52; gef.: C 49,23, H 6,43, N 10,73.

4. *Umsetzungen von 1 mit Carbonsäure-estern und Carboxamiden*. 4.1. *Allgemeine Vorschrift. Lösung A*: Bei -78° wurde zu einer Lsg. von 1 mmol **1** in 4 ml trockenem CH₂Cl₂ 1 ml 1M BF₃·Et₂O in CH₂Cl₂ (1 mmol) gegeben. *Lösung B*: Bei -78° wurden 1,5 mmol Carbonsäure-ester oder Carboxamid in 1 ml THF zu einer Lsg. von 1,5 ml (1,5 mmol) Natrium-hexamethyldisilazanid (NaHDMS, 1M in THF) in 2 ml THF gegeben. Die beiden Lsg. wurden 5 min bei -78° gerührt. Danach wurde *Lösung A* mit einer Spritze schnell zu *Lösung B (Methode I)* oder *Lösung B* mit einer Spritze rasch zu *Lösung A (Methode II)* gegeben. Es wurde weitere 5 min bei -78° gerührt, darauf das Kühlbad entfernt und 2 h bei RT. weitergerührt. Das Gemisch wurde mit ges. wässr. NH₄Cl-Lsg. (oder 10% Zitronensäure-Lsg.) gequenchet und mit AcOEt oder CH₂Cl₂ extrahiert. Die org. Phase wurde mit H₂O und ges. NaCl-Lsg. ausgeschüttelt, getrocknet (MgSO₄) und eingedampft und der Rückstand chromatographiert (SC).

4.2. *1,5-Dihydro-5,5-dimethyl-4-(dimethylamino)-3-phenyl-2H-pyrrol-2-on (12a)*. Umsetzung von 112 mg (1 mmol) **1a** und 225 mg (1,5 mmol) Phenyllessigsäure-methylester (**11a**), *Methode II*: 150 mg (65%) **12a**. Farblose Kristalle. Schmp. 221°. IR: 3440w, 3000m, 1670vs, 1610s, 1590s, 1500w, 1400m, 1380m, 1330w, 1120w, 900w, 700m. ¹H-NMR: 7,35–7,15 (m, 5 arom. H); 5,32 (s, NH); 2,82 (s, Me₂N); 1,58 (s, Me₂C). ¹³C-NMR: 173,2 (s, C(2)); 166,1 (s, C(4)); 134,3 (s, 1 arom. C); 130,6, 127,3 126,0 (3d, 5 arom. CH); 104,6 (s, C(3)); 59,0 (s, C(5)); 42,8 (q, Me₂N); 26,7 (q, Me₂C). CI-MS: 231 ([M + 1]⁺). Anal. ber. für C₁₄H₁₈N₂O (230,31): C 73,01, H 7,88, N 12,16; gef.: C 73,30, H 7,88, N 12,18.

4.3. *1,5-Dihydro-5,5-dimethyl-4-(N-methyl-N-phenylamino)-3-phenyl-2H-pyrrol-2-on (12b)*. Umsetzung von 220 mg 80% **1c** (1 mmol) und 225 mg (1,5 mmol) **11a**, *Methode I*: 207 mg (71%) **12b**. Farblose Kristalle. Schmp. 217°. IR: 3430w, 3000m, 1680vs, 1620w, 1590s, 1490s, 1380s, 1365s, 1120m, 700m. ¹H-NMR: 7,5–7,45 (m, 2 arom. H); 7,3–7,2 (m, 5 arom. H); 7,05–6,95 (m, 3 arom. H); 5,90 (s, NH); 3,08 (s, MeN); 1,33 (s, Me₂C). ¹³C-NMR: 171,7 (s, C(2)); 164,0 (s, C(4)); 146,4, 131,9 (2s, 2 arom. C); 129,0, 128,9, 127,8, 127,3, 122,9, 122,0 (6d, 10 arom. CH); 119,4 (s, C(3)); 61,1 (s, C(5)); 42,4 (q, MeN); 27,9 (q, Me₂C). ¹⁵N-NMR (CDCl₃ + [Cr(acac)₃]): -247,0 (d, J = 92,5, NH); -315,0 (s, Me(Ph)N). CI-MS: 293 ([M + 1]⁺). Anal. ber. für C₁₉H₂₀N₂O (292,38): C 78,05, H 6,90, N 9,58; gef.: C 78,21, H 6,92, N 9,60.

4.4. *3-Benzyl-1,5-dihydro-5,5-dimethyl-4-(N-methyl-N-phenylamino)-2H-pyrrol-2-on (12c)*. Umsetzung von 182 mg 96% **1c** (1 mmol) und 246 mg (1,5 mmol) Dihydrozimtsäure-methylester (**11d**), *Methode II*⁸⁾, SC mit CH₂Cl₂/MeOH 40:1: 162 mg (53%) **12c**. Farblose Kristalle. Schmp. 172°. IR: 3440w, 3000m, 1680vs, 1600m, 1490m, 1430w, 1410m, 1380m, 1370m, 1110w, 700w. ¹H-NMR: 7,25–7,1 (m, 5 arom. H); 6,95–6,9 (m, 3 arom. H); 6,75–6,7 (m, 2 arom. H); 6,15 (br. s, NH); 3,37 (s, CH₂); 3,00 (s, MeN); 1,41 (s, Me₂C). ¹³C-NMR: 172,7 (s, C(2)); 163,7 (s, C(4)); 146,8, 139,7 (2s, 2 arom. C); 129,0, 128,3, 128,0, 125,7, 120,8, 117,9 (6d, 10 arom. CH); 122,8 (s, C(3)); 60,9 (s, C(5)); 38,9 (q, MeN); 29,4 (t, CH₂); 27,2 (q, Me₂C). CI-MS: 307 ([M + 1]⁺). Anal. ber. für C₂₀H₂₂N₂O (306,41): C 78,40, H 7,24, N 9,14; gef.: C 78,50, H 7,19, N 9,11.

4.5. *3-Ethenyl-1,5-dihydro-5,5-dimethyl-4-(N-methyl-N-phenylamino)-2H-pyrrol-2-on (12d)*. Umsetzung von 220 mg 80% **1c** (1 mmol) und 150 mg (1,5 mmol) Crotonsäure-methylester (**11e**), *Methode II*⁸⁾: 120 mg (50%) **12d**.

⁸⁾ Das Reaktionsgemisch wurde mit 10% wässr. Zitronensäure-Lsg. anstelle von ges. wässr. NH₄Cl-Lsg. gequenchet.

Farblose Kristalle. Schmp. 162°. IR: 3440w, 3000m, 1680vs, 1620w, 1600s, 1500s, 1380s, 1370m, 1110w, 700m. ¹H-NMR: 7,45–7,25 (m, 2 arom. H); 7,0–6,9 (m, 3 arom. H); 6,11 (d, ³J(*trans*) = 9,3, 1 H, CH₂=CH); 6,10 (d, ³J(*cis*) = 4,5, 1 H, CH₂=CH); 6,03 (s, NH); 5,22 (dd, J = 9,3, 4,5, CH₂=CH); 3,33 (s, MeN); 1,38 (s, Me₂C). ¹³C-NMR: 171,6 (s, C(2)); 163,1 (s, C(4)); 147,0 (s, 1 arom. C); 128,9, 125,9, 121,2, 118,7 (4d, 5 arom. CH, –CH=); 118,2 (t, CH₂=CH); 60,4 (s, C(5)); 40,0 (q, MeN); 27,0 (q, Me₂C)⁹. CI-MS: 243 ([M + 1]⁺). Anal. ber. für C₁₅H₁₈N₂O (242,32): C 74,35, H 7,49, N 11,56; gef.: C 74,52, H 7,44, N 11,80.

4.6. 1,5-Dihydro-3,5,5-trimethyl-4-(N-methyl-N-phenylamino)-2H-pyrrrol-2-on (**12e**). Umsetzung von 182 mg 96% **1c** (1 mmol) und 142 mg (1,5 mmol) Propansäure-methylester (**11f**, *Methode I*⁸): 58 mg (25%) **12e**. Farblose Kristalle. Schmp. 200°. IR: 3440w, 3000m, 1690vs, 1600 m, 1500m, 1390m, 1360s, 1110m, 700w. ¹H-NMR: 7,3–7,25 (m, 2 arom. H); 6,95–6,85 (m, 3 arom. H); 6,30 (s, NH); 3,28 (s, MeN); 1,51 (s, Me–C(3)); 1,43 (s, Me₂C). ¹³C-NMR: 173,3 (s, C(2)); 162,9 (s, C(4)); 147,3 (s, 1 arom. C); 128,9, 120,3, 117,2 (3d, 5 arom. CH); 120,0 (s, C(3)); 60,9 (s, C(5)); 38,7 (q, MeN); 26,8 (q, Me₂C); 9,2 (q, Me–C(3)). CI-MS: 231 ([M + 1]⁺). Anal. ber. für C₁₄H₁₈N₂O (230,31): C 73,01, H 7,88, N 12,16; gef.: C 73,27, H 8,03, N 11,94.

4.7. 2,5-Dihydro-5,5-dimethyl-4-(N-methyl-N-phenylamino)-2-oxo-1H-pyrrrol-3-carbonsäure-methylester (**12f**). Umsetzung von 220 mg 80% **1c** (1 mmol) und 225 mg (1,5 mmol) Malonsäure-dimethylester (**11g**, *Methode I*⁸). Beim Einengen der Lsg. kristallisierten 104 mg **12f** aus. Die Kristalle wurden abfiltriert und mit Et₂O gewaschen. Chromatographie (CH₂Cl₂/MeOH 20:1) der Mutterlauge lieferte weitere 40 mg **12f**. Gesamtausbeute 144 mg (52%). Farblose Kristalle. Schmp. 228°. IR: 3440w, 3000m, 1720s, 1680vs, 1600m, 1580s, 1490s, 1440m, 1400m, 1385m, 1250m, 1130m, 1110m, 700w. ¹H-NMR: 7,45–7,35 (m, 2 arom. H); 7,3–7,2 (m, 3 arom. H); 6,50 (s, NH); 3,57 (s, MeO); 3,40 (s, MeN); 1,35 (s, Me₂C). ¹³C-NMR: 171,8 (s, C(2)); 169,3 (s, COOMe); 164,2 (s, C(4)); 146,0 (s, 1 arom. C); 129,3, 127,1, 126,7 (3d, 5 arom. CH); 100,7 (s, C(3)); 60,1 (s, C(5)); 51,5 (q, MeO); 45,1 (q, MeN); 27,2 (q, Me₂C). CI-MS: 275 ([M + 1]⁺). Anal. ber. für C₁₅H₁₈N₂O₃ (274,32): C 65,68, H 6,61, N 10,21; gef.: C 65,87, H 6,86, N 10,39.

4.8. 2,5-Dihydro-5,5-dimethyl-4-(N-methyl-N-phenylamino)-2-oxo-1H-pyrrrol-3-carbonitril (**12g**). Umsetzung von 182 mg 96% **1c** (1 mmol) und 150 mg (1,5 mmol) Cyanoessigsäure-methylester (**11h**, *Methode I*⁸): 174 mg (72%) **12g**. Farblose Kristalle. Schmp. 259°. IR: 3440w, 3000m, 2310m, 1690s, 1600m, 1580vs, 1490m, 1400m, 1330w, 700w. ¹H-NMR: 7,5–7,4 (m, 3 arom. H); 7,3–7,25 (m, 2 arom. H); 7,18 (s, NH); 3,65 (s, MeN); 1,37 (s, Me₂C). ¹³C-NMR (CD₃OD): 176,6 (s, C(2)); 170,8 (s, C(4)); 146,0 (s, 1 arom. C); 130,9, 130,5, 128,8 (3d, 5 arom. CH); 115,5 (s, CN); 91,6 (s, C(3)); 61,9 (s, C(5)); 44,7 (q, MeN); 26,1 (q, Me₂C). CI-MS: 242 ([M + 1]⁺). Anal. ber. für C₁₄H₁₅N₃O (241,29): C 69,69, H 6,27, N 17,41; gef.: C 69,47, H 6,30, N 17,30.

4.9. 4-(Dimethylamino)-3-phenyl-1-azaspiro[4.5]dec-3-en-2-on (**12h**). Umsetzung von 200 mg 80% **1b** (1 mmol) und 225 mg (1,5 mmol) **11a**, *Methode II*⁸). Beim Einengen der Lsg. kristallisierten 181 mg **12h** aus. Die Kristalle wurden abfiltriert und mit Et₂O gewaschen. Chromatographie (CH₂Cl₂/MeOH 20:1) der Mutterlauge lieferte weitere 41 mg **12h**; Gesamtausbeute 222 mg (82%). Farblose Kristalle. Schmp. 238°. IR: 3410w, 3000m, 2940m, 2860w, 1665vs, 1610s, 1590vs, 1500w, 1450w, 1390s, 1140w, 705m. ¹H-NMR: 7,45–7,15 (m, 5 arom. H); 5,85 (s, NH); 2,84 (s, Me₂N); 2,1–2,0, 1,9–1,7, 1,65–1,5, 1,5–1,4, 1,3–1,2 (5m, 10 aliph. H). ¹³C-NMR: 173,6 (s, C(2)); 166,5 (s, C(4)); 134,3 (s, 1 arom. C); 130,5, 127,3, 126,1 (3d, 5 arom. CH); 106,3 (s, C(3)); 62,3 (s, C(5)); 43,3 (q, Me₂N); 34,0, 24,7, 23,2 (3d, 5 CH₂). CI-MS: 271 ([M + 1]⁺). Anal. ber. für C₁₇H₂₂N₂O (270,38): C 75,52, H 8,20, N 10,36; gef.: C 75,78, H 8,19, N 10,34.

4.10. 5-Benzyl-1,5-dihydro-5-methyl-4-(N-methyl-N-phenylamino)-3-phenyl-2H-pyrrrol-2-one (**12i**). Umsetzung von 160 mg 78% 2-Benzyl-2-methyl-3-(N-methyl-N-phenylamino)-2H-azirin (**1d**; 0,5 mmol) und 113 mg (0,75 mmol) **11a**, *Methode II*: 97 mg (53%) **12i**. Farblose Kristalle. Schmp. 193°. IR: 3440w, 3000m, 1680vs, 1620m, 1590s, 1490s, 1380s, 1370s, 1120w, 1030w, 705s. ¹H-NMR: 7,4–7,05 (m, 15 arom. H); 5,56 (s, NH); 3,04 (s, MeN); 2,86 (s, CH₂); 1,14 (s, Me–C(5)). ¹³C-NMR: 171,5 (s, C(2)); 163,3 (s, C(4)); 146,5, 136,1, 131,9 (3s, 3 arom. C); 130,3, 129,2, 129,1, 128,2, 127,7, 127,3, 126,9, 124,0, 123,5 (9d, 15 arom. CH); 119,1 (s, C(3)); 63,8 (s, C(5)); 46,0 (t, CH₂); 43,6 (q, MeN); 26,0 (q, Me–C(5)). CI-MS: 369 ([M + 1]⁺). Anal. ber. für C₂₅H₂₄N₂O (368,48): C 81,49, H 6,57, N 7,60; gef.: C 81,43, H 6,47, N 7,69.

4.11. 5-Ethyl-1,5-dihydro-4-(N-methyl-N-phenylamino)-3,5-diphenyl-2H-pyrrrol-2-on (**12k**). Umsetzung von 200 mg 70% 2-Ethyl-3-(N-methyl-N-phenylamino)-2-phenyl-2H-azirin (**1e**; 0,8 mmol) und 180 mg (1,2 mmol) **11a**, *Methode II*: 122 mg (59%) **12k**. Farblose Kristalle. Schmp. 175°. IR: 3440w, 3000m, 1680vs, 1610m, 1590s, 1490s, 1450w, 1380s, 1260w, 700s. ¹H-NMR: 7,35–7,3 (m, 2 arom. H); 7,25–7,15 (m, 8 arom. H); 7,0–6,8 (m, 3 arom. H); 6,7–6,65 (m, 2 arom. H); 5,79 (s, NH); 2,88 (s, MeN); 2,3–2,15 (m, MeCH₂); 1,06 (t, MeCH₂). ¹³C-NMR: 173,5 (s, C(2)); 162,1 (s, C(4)); 145,4, 141,4, 132,2 (3s, 3 arom. C); 129,3, 128,5, 128,3, 127,59, 127,55,

⁹) Das Signal für C(3) konnte nicht lokalisiert werden.

127,0, 126,1, 123,6, 123,4 (9d, 15 arom. CH); 115,6 (s, C(3)); 67,7 (s, C(5)); 42,8 (q, MeN); 28,5 (t, MeCH₂); 8,2 (q, MeCH₂). Cl-MS: 369 ([M + 1]⁺). Anal. ber. für C₂₅H₂₄N₂O (368,48): C 81,49, H 6,57, N 7,60; gef.: C 81,43, H 6,70, N 7,41.

4.12. *Umsetzung von 1c mit Phenylthioessigsäure-S-methylester (11b)*. Die Umsetzung von 182 mg 96% **1c** (1 mmol) mit 249 mg (1,5 mmol) **11b**¹⁰⁾ nach *Methode II*⁸⁾ ergab nach Chromatographie (CH₂Cl₂/MeOH 20:1) 152 mg (52%) **12b**.

4.13. *Umsetzung von 1c mit N-Methyl-2,N-diphenylacetamid (11c)*. Die Umsetzung von 182 mg 96% **1c** (1 mmol) mit 353 mg (1,5 mmol) **11c** nach *Methode I*⁸⁾ ergab nach Chromatographie (CH₂Cl₂/MeOH 20:1) 172 mg (59%) **12b**.

5. *Umsetzung von 1c mit Acetophenon. Lösung A*: Zu 182 mg 97% **1c** (1 mmol) in 4 ml CH₂Cl₂ wurde bei –78° 1 ml 1M BF₃·Et₂O in CH₂Cl₂ (1 mmol) gegeben. *Lösung B*: Bei –78° wurden 180 mg (1,5 mmol) Acetophenon in 1 ml THF zu einer Lsg. von 1,5 ml (1,5 mmol) LiHMDS (1M in Hexan) in 2 ml THF gegeben. Beide Lsg. wurden 5 min bei –78° gerührt und dann *Lösung B* mit einer Spritze schnell zu *Lösung A* gegeben und nochmals 5 min bei –78° gerührt. Danach wurde das Kühlbad entfernt, die Mischung 2 h bei RT. gerührt, mit 10% wässr. Zitronensäure-Lsg. gequenchet und mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die org. Phase wurde getrocknet (MgSO₄) und eingedampft: 110 mg (42%) **2,2-Dimethyl-3-(N-methyl-N-phenylamino)-5-phenyl-2H-pyrrrol (13)**. Farblose Kristalle. Schmp. 98°. IR: 1600m, 1595s, 1570s, 1520s, 1490s, 1450w, 1380m, 1360m, 1130w, 1055w, 700s, 660m. ¹H-NMR: 7,9–7,85 (m, 2 arom. H); 7,4–7,35 (m, 5 arom. H); 7,3–7,25 (m, 3 arom. H); 5,59 (s, H–C(4)); 3,32 (s, MeN); 1,30 (s, Me₂C). ¹³C-NMR: 180,1, 171,1 (2s, C(3), C(5)); 143,2 (s, 1 arom. C); 134,1, 129,9, 129,5, 129,4, 128,7, 127,3 (6d, 10 arom. CH); 126,9 (s, 1 arom. C); 92,2 (d, C(4)); 70,2 (s, C(2)); 44,4 (q, MeN); 23,3 (q, Me₂C). Cl-MS: 265 ([M + 1]⁺).

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] H. Heimgartner, *Angew. Chem.* **1991**, 103, 271.
- [2] J. M. Villalgordo, B. R. Vincent, H. Heimgartner, *Helv. Chim. Acta* **1990**, 73, 959.
- [3] J. M. Villalgordo, A. Linden, H. Heimgartner, *Helv. Chim. Acta* **1992**, 75, 2270.
- [4] A. S. Orahovats, A. Linden, H. Heimgartner, *Helv. Chim. Acta* **1992**, 75, 2515.
- [5] F. Magirus, A. Linden, H. Heimgartner, *Helv. Chim. Acta* **1993**, 76, 1980; *ibid.* **1994**, 77, 453.
- [6] P. Hoet, Dissertation, Université Catholique de Louvain, 1975.
- [7] H. G. Adolph, M. J. Kamlet, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, 88, 4761.
- [8] R. G. Pearson, R. L. Dillon, *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, 75, 2439.
- [9] P. Vittorelli, H. Heimgartner, H. Schmid, P. Hoet, L. Ghosez, *Tetrahedron* **1974**, 30, 3737.
- [10] B. P. Chandrasekhar, U. Schmid, R. Schmid, H. Heimgartner, H. Schmid, *Helv. Chim. Acta* **1975**, 58, 1191.
- [11] J. H. Bieri, H. Heimgartner, G. Germain, J.-P. Declercq, *Acta Crystallogr., Sect. C* **1983**, 39, 1064.
- [12] F. Arnhold, S. Chaloupka, A. Linden, H. Heimgartner, *Helv. Chim. Acta* **1995**, 78, 899.
- [13] J. C. Reid, M. Calvin, *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, 72, 2948.
- [14] M. Hugener, Dissertation, Universität Zürich, 1991.
- [15] P. Wipf, H. Heimgartner, *Helv. Chim. Acta* **1986**, 69, 1153; K. Dietliker, H. Heimgartner, *ibid.* **1983**, 70, 262.
- [16] N. Kornblum, R. K. Blackwood, J. W. Powers, *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, 79, 2507.

¹⁰⁾ Hergestellt aus Phenylacetyl-chlorid und Natrium-methanthiolat in CH₂Cl₂ bei RT.