

- 6 Y. Izumi und A. Tai, Stereodifferentiating Reactions, Academic Press, New York – San Francisco – London 1977.
- 7 Die Konfiguration an C-4 des Bornangerüsts ist mit Festlegung des Chiralitätszentrums C-1 ebenfalls definiert: bei einer 1*R*-Anordnung ist sie sowohl im Campher wie im Isobornylamin 4*R*.
- 8 R. F. Borch, M. D. Bernstein und H. Dupont Durst, J. Am. Chem. Soc. 93, 2897 (1971).
- 9 I. A. Kaye und J. Linsk, J. Chem. Soc. 1963, 6078.
- 10 K. Stephan und T. Hammerich, J. Prakt. Chem. 129, 285 (1931).
- 11 A. Pancrazi, J. Kaboré und Q. Khuong-Hun, Bull. Soc. Chim. Fr. 1977, 162.
- 12 J. McKenna und J. B. Slinger, J. Chem. Soc. 1958, 2729.

[Ph 884]

Arch. Pharm. (Weinheim) 318, 257–260 (1985)

Ringöffnung und Isomerisierung von Δ^1 -Pyrroliniumsalzen

Gerd Dannhardt^{*)} und Richard Obergrusberger

Naturwiss. Fakultät IV-Chemie und Pharmazie der Universität Regensburg, Postfach 397,
D 8400 Regensburg

Eingegangen am 30. November 1983

Durch alkalische Hydrolyse von 2-Methyl- Δ^1 -pyrroliniumsalzen entstehen ω -Aminopentanon-Derivative und das Δ^2 -Pyrrolin 4*c*. Eine Isomerisierung des 2-Phenyl- Δ^1 -pyrrolins zu Δ^2 - und Δ^3 -Derivaten gelingt über das N-Tosyl-iminiumsalz.

Ring Opening and Isomerisation of Δ^1 -Pyrrolinium Salts

Alkaline hydrolysis of 2-methyl- Δ^1 -pyrrolinium salts leads to ω -aminopentanone derivatives and the Δ^2 -pyrroline 4*c*. Isomerisation of 2-phenyl- Δ^1 -pyrroline to the Δ^2 - and Δ^3 -derivatives is observed when the N-tosyl compound is treated with sodium hydride.

Δ^1 -Pyrroliniumsalze sind Edukte zur Darstellung von 2.3-Dihydro-1*H*-pyrrolizinen¹⁾ und Enaminen mit endo- bzw. semicyclischer C=C-Bindung²⁾. Die Dehydratisierung und nachfolgende Ringöffnung eines Iminoalkohols der Δ^1 -Pyrrolinreihe wurde bereits beschrieben³⁾. Erwartungsgemäß entstehen aus 3.5-disubstituierten Benzoylchloriden und 1 die Salze 2*a*, *b*, die nach Zusatz von wäßr. Na₂CO₃-Lösung über nicht isolierbare Halbaminale den Ring zu ω -Aminopentanon-Derivaten 3 öffnen. Im Falle von 2*c* gelang es, 3*c* vom Δ^2 -Pyrrolin 4*c* abzutrennen; 3*c* und 4*c* entstehen etwa im Verhältnis 3 : 1. Charakteristisch für die Δ^2 -Struktur von 4*c* ist die Allylkopplung zwischen der CH₃-Gruppe und dem Vinyl-Proton an C-2 mit 1.5 Hz im ¹H-NMR-Spektrum.

^{*)} Herrn Prof. Dr. H. Schönenberger, Regensburg, mit den besten Wünschen zum 60. Geburtstag gewidmet.

Experimenteller Teil

Allg. Angaben s.¹⁾

Allg. Arbeitsvorschrift zur Darstellung der Iminiumsalze 2

Zur Lösung von 10 mmol Halogenid in 12 ml absol. CH_3CN tropft man unter Eiskühlung 10 mmol $\Delta 1$ -Pyrrolin in 8 ml absol. CH_3CN zu. Man bringt auf Raumtemp. und rührt 8 h bei dieser Temp.; mit absol. Ether wird auf das 2–3fache Vol. verdünnt und das Salz aus Ethanol/Ether umkrist.

5-(*N*-3,5-Dinitrobenzoyl)-amino-4,4-dimethyl-pentan-2-on (**3a**)

2a wird in Wasser gelöst und 24 h mit ges. Na_2CO_3 -Lösg. gerührt; man bringt auf pH = 6, schüttelt mit CH_2Cl_2 aus und trocknet die org. Phase über Na_2SO_4 , CH_2Cl_2 wird abdest., der Rückstand durch SC (SiO_2 , Ether) gereinigt, hellgelbe Nadeln **3a**, Schmp. 109° (Ether), Ausb.: 78%. $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_6$ (323.3). Ber.: C 52.0 H 5.30 N 13.0, Gef.: C 52.1 H 5.15 N 12.9. IR: 3335 (NH), 1705 (C=O) 1675 cm^{-1} (C=O). UV: λ_{max} (log ϵ) = 231 (sh, 4.28), 209 nm (4.33). MS: m/z (rel. Int.) = 323 (5% M^+), 266 (65% $\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{COCH}_3$), 265 (100% $\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_6\text{O}$), 250 (14% $265 - \text{CH}_3$), 195 (49% $\text{C}_7\text{H}_3\text{N}_2\text{O}_5$). NMR: δ (ppm) = 1.18 (s, 6H, CH_3), 2.31 (s, 3H, CH_3), 2.71 (s, 2H, CH_2), 3.53 (d, 2H, $\text{J} = 5.6\text{ Hz}$), 8.60 (t, 1H, $\text{J} = 5.6\text{ Hz}$, NH), 9.06–9.31 (m, 3H, Aromaten).

5-(*N*-3,5-Dimethoxybenzoyl)-amino-4,4-dimethyl-pentan-2-on (**3b**)

Durchführung analog **3a** jedoch mit 1 N-NaOH. Nach SC (SiO_2 , Essigester) erhält man ein farbloses Öl, Ausb.: 73%. $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{NO}_4$ (293.4). IR: 3320 (NH), 1700 (C=O), 1645 cm^{-1} (C=O). MS: m/z (rel. Int.) 293 (11% M^+), 236 (15% $\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{COCH}_3$), 235 (14% $\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_6\text{O}$), 165 (100% $\text{C}_9\text{H}_9\text{O}_3$). NMR: δ (ppm) = 1.10 (s, 6H, CH_3), 2.17 (s, 3H, CH_3), 2.53 (s, 2H, CH_2), 3.33 (d, 2H, $\text{J} = 6.1\text{ Hz}$, CH_2), 3.83 (s, 6H, OCH_3), 6.50–7.17 (m, 3H, Aromaten), 7.66 (t, 1H, $\text{J} = 6.1\text{ Hz}$, NH).

5-(*N*-trans-Cinnamoyl)-amino-4,4-dimethyl-pentan-2-on (**3c**) und 1-trans-Cinnamoyl-2-methyl-4,4-dimethyl- $\Delta 2$ -pyrrolin (**4c**)

2c wird mit 1 N-NaOH gerührt und die Lösg. nach 8 h mit CH_2Cl_2 ausgeschüttelt. Aus der org. Phase isoliert man nach SC (SiO_2 , Essigester) in den Fraktionen 1–7 **3c** und **4c**, ab Fraktion 9 wird nur noch **3c** erhalten, Schmp. 85° (Ether). Durch präp. SC (SiO_2 , Ether) läßt sich **4c** (oberes Band) von **3c** abtrennen; 33% **3c**, 12% **4c**. **3c**: $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}_2$ (259.3). IR: 3290 (NH), 1710 (C=O), 1655 cm^{-1} (C=O). MS: m/z (rel. Int.) = 259 (9% M^+), 202 (14% $\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$), 201 (12% $\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_6\text{O}$), 131 (100% $\text{C}_9\text{H}_7\text{O}$). NMR: δ (ppm) = 1.07 (s, 6H, CH_3), 2.20 (s, 3H, CH_3), 2.45 (s, 2H, CH_2), 3.36 (d, 2H, $\text{J} = 6.3\text{ Hz}$, CH_2), 6.57, 7.70 (AB-System, 2H, $\text{J}_{\text{AB}} = 16.0\text{ Hz}$, Vinyl-H), 6.54–7.67 (m, 6H, Aromaten u. NH). **4c**: $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NO}$ (241.3) IR: 1655 cm^{-1} (C=O). MS: m/z (rel. Int.) = 241 (40% M^+), 226 (19% $\text{M}^+ - \text{CH}_3$), 131 (100% $\text{C}_9\text{H}_7\text{O}$). NMR: δ (ppm) = 1.11 (s, 6H, CH_3), 2.26 (d, 3H, $\text{J} = 1.5\text{ Hz}$, CH_3), 3.74 (s, 2H, CH_2), 4.85 (t, 1H, $\text{J} = 1.5\text{ Hz}$, Vinyl-H), 6.75, 7.72 (AB-System, 2H, $\text{J}_{\text{AB}} = 16.0\text{ Hz}$, Vinyl-H), 7.24–7.72 (m, 5H, Aromaten).

2-Phenyl-1-*p*-toluolsulfonyl- $\Delta 2$ -pyrrolin (**6**), 2-Phenyl-1-*p*-toluolsulfonyl- $\Delta 3$ -pyrrolin (**7**) und 3-Chlor-2-phenyl- $\Delta 1$ -pyrrolin (**8**)

5.0 g (34.5 mmol) 2-Phenyl- $\Delta 1$ -pyrrolin werden mit 6.55 g (34.4 mmol) *p*-Toluolsulfonylchlorid in 100 ml absol. Ether **3d** bei Raumtemp. gerührt. Man gibt NaH zu bis keine Gasentwicklung mehr feststellbar ist und zentrifugiert anschließend die Lösg. Der feste Rückstand wird mehrfach mit CH_2Cl_2 ausgezogen, die org. Phasen mit H_2O gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet; die Lösungsmittel werden abdest. und das Produktgemisch sc (SiO_2) getrennt. Elution mit CH_2Cl_2 ergibt

unumgesetztes p-Toluolsulfonylchlorid (2.0 g), danach 0.8 g **6**, das aus MeOH umkrist. wird, Schmp. 133°. Durch Elution mit Ether wird zunächst **8** (1.0 g, Sdp._{0.2} = 120°) erhalten, danach eine Mischung aus 2-Phenyl- Δ 1-pyrrolin und **7**, aus der durch Umkrist. mit MeOH reines **7**, Schmp. 131° (1.05 g) isoliert wird.

6: Rf = 0.68 (SiO₂, CH₂Cl₂), C₁₇H₁₇NO₂S (299.3) Ber.: C 68.2 H 5.73 N 4.7, Gef.: C 68.3 H 5.01 N 4.7. IR: 1595 cm⁻¹ (C=C). UV: λ_{\max} (log ϵ) = 256 (4.13), 227 (4.31), 203 nm (4.47). MS: m/z (rel. Int.) = 299 (32 % M⁺), 144 (91 % M⁺-C₇H₇SO₂), 91 (100 % C₇H₇). NMR: δ (ppm) = 2.00 (d vom t, 2H, ³J = 8.0 Hz, ²J = 3.1 Hz, CH₂), 2.43 (s, 3H, CH₃), 4.07 (t, 2H, J = 8.0 Hz, CH₂), 5.53 (t, 1H, J = 3.1 Hz, Vinyl-H), 7.13–7.90 (m, 5H, Aromaten).

7: Rf = 0.14 (SiO₂, CH₂Cl₂), C₁₇H₁₇NO₂S (299.3). IR: 1610 cm⁻¹ (C=C). UV: λ_{\max} (log ϵ) 248 (4.03), 230 (4.20), 204 nm (4.41). MS: m/z (rel. Int.) = 299 (12 % M⁺), 272 (6 % M⁺-HCN), 144 (100 % M⁺-C₇H₇SO₂). NMR: δ (ppm) = 2.40 (s, 3H, CH₃), 2.49–2.80 (m, 1H, Methin-H), 3.07–4.45 (m, 3H, CH₂ u. Vinyl-H), 4.74–5.06 (m, 1H, Vinyl-H), 6.98–7.82 (m, 5H, Aromaten).

8: Rf = 0.42 (SiO₂, CH₂Cl₂), C₁₀H₁₀ClN (179.6). MS (hochauflösend) Ber.: 179.05008 Gef.: 179.05822. IR (Kap. Schicht): 1610 cm⁻¹ (C=N). UV: λ_{\max} (log ϵ) = 248 (3.10), 205 nm (3.17). MS: m/z (rel. Int.) = 179 (100 % M⁺), 144 (20 % M⁺-Cl), 143 (16 % M⁺-Cl). NMR: δ (ppm) = 2.20 (m, 2H, CH₂), 4.17 (t, 2H, J = 6.0 Hz, CH₂), 5.20 (t, 1H, J = 3.9 Hz, Methin-H), 7.23–8.17 (m, 5H, Aromaten).

2-Phenyl- Δ 2-pyrrolin (**9**)

Zur Lösg. von 2.04 g ZnCl₂ in 10 ml Eisessig und 3.5 ml conc. HCl werden 1.5 g (5.02 mmol) **6** fein gepulvert in einer Portion zugegeben und das Reaktionsgemisch 2 min in ein 110° heißes Ölbad eingetaucht. Die klare Lösg. wird abgekühlt und zur Rückgewinnung von **6** mit CH₂Cl₂ ausgeschüttelt; man bringt bei 0° auf pH = 8, extrahiert mit CH₂Cl₂ und erhält **9** als hellgelbes Öl, Ausb.: 15 mg (2 %). Reinigungsoperationen an **9**, wie SC oder Kugelrohrdest., führen zum 2-Phenyl- Δ 1-pyrrolin (**5**). C₁₀H₁₁N (145.2) MS: m/z (rel. Int.) = 145 (100 % M⁺), 144 (31 % M⁺-H), 117 (28 % M⁺-CH₂N). NMR: δ (ppm) = 1.72–2.33 (m, 2H, CH₂), 2.42 (s, 1H, NH) 2.77–3.28 (m, 2H, CH₂), 3.87–4.30 (m, 1H, Vinyl-H), 7.25–8.07 (m, 5H, Aromaten). Weitere Versuche zur Darstellung von **9** aus **6** mit n-Butanol/Na⁸⁾ bzw. 25 % HCl oder 47 % HBr⁹⁾ führen zu einem Gemisch von Δ 1- und Δ 2-Pyrrolin bzw. nur zum Δ 1-Pyrrolin und bromhaltigen, nicht näher identifizierten, Folgeprodukten.

Literatur

- 1 G. Dannhardt und R. Obergusberger, Arch. Pharm. (Weinheim) 312, 896 (1979).
- 2 G. Dannhardt und R. Obergusberger, Arch. Pharm. (Weinheim) 314, 787 (1981).
- 3 G. Dannhardt und R. Obergusberger, Arch. Pharm. (Weinheim) 312, 498 (1979).
- 4 F. B. LaForge und S. B. Soloway J. Am. Chem. Soc. 69, 2934 (1947).
- 5 E. B. Knott, J. Chem. Soc. 1948, 186; J. Murakoshi, Yakugaku Zasshi 77, 1062 (1957); CA 51, 14720b (1957); S. Gabriel und J. Colman, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 41, 517 (1908); P. Lipp und H. Seeles, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 62, 2457 (1929); J. B. Cloke, J. Am. Chem. Soc. 51, 1174 (1929).
- 6 D. Klamann und G. Hofbauer, Monatsh. Chem. 84, 62 (1953); D. Klamann und G. Hofbauer, Liebigs Ann. Chem. 581, 183 (1953).
- 7 G. Dannhardt und R. Obergusberger, Arch. Pharm. (Weinheim) 317, 143 (1984).