Arch. Pharm. (Weinheim) *319*, 38–42 (1986)

## Basisch substituierte Pyrrolidin-2,5-dione, 2. Mitt.[1]

# Konfiguration der Enantiomere

Joachim Knabe* und Horst Konrad[+]

Fachrichtung Pharmazeutische Chemie der Universität des Saarlandes, Im Stadtwald, D–6600 Saarbrücken

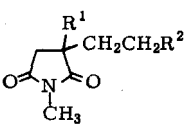
Eingegangen am 2. November 1984

Aus den ORD- und CD-Spektren der in Ethanol rechtsdrehenden Enantiomere der Pyrrolidindione **1a–1c** ergibt sich, daß sie gleiche Konfiguration besitzen. Der chemische Abbau von (+)**1c** führt zu *R*(+)-3-Ethyl-1-methyl-3-phenylpyrrolidin-2,5-dion [*R*(+)-**1i**]. Hieraus läßt sich für (+)**1a** – (+)**1c** *R*-Konfiguration ableiten. (+)**3a** und (+)**3b**, durch katalytische Hydrierung von (+)**1a** und (+)**1b** gewonnen, besitzen ebenfalls *R*-Konfiguration. Die ORD- und CD-Spektren der 3-(2-Thienyl)pyrrolidindione (+)**2a** und (+)**2b** zeigen, daß beide Verbindungen gleich konfiguriert sind.

**Pyrrolidine-2,5-diones with Basic Substituents, II: Configurations of the Enantiomers**

The ORD and CD spectra of the enantiomers (+)**1a** – (+)**1c**, which are dextrorotatory in ethanol, show that these compounds possess identical configurations. Chemical degradation of (+)**1c** leads to *R*(+)-3-ethyl-1-methyl-3-phenylpyrrolidine-2,5-dione [*R*(+)-**1i**]. Therefrom *R*-configuration is deduced for (+)**1a** – (+)**1c**. Compounds (+)**3a** and (+)**3b**, obtained by catalytical hydrogenation of (+)**1a** and (+)**1b**, possess *R*-configuration, too. From the very similar ORD and CD spectra of the 3-(2-thienyl)pyrrolidinediones (+)**2a** and (+)**2b** it can be concluded that both compounds possess identical configurations.

In der vorhergehenden Mitt.[1] wurde über die Herstellung der Racemate und der Enantiomere der N-Methylpyrrolidindione **1a–1d**, **2a–2c** und **3a–3d** berichtet.



$R^1$ = **1**: ⬡; **2**: ; **3**: ⬡

$R^2$ = **a**: ; **b**: **c**: $-N(C_2H_5)_2$; **d**: $-N(CH_3)_2$

**1-3**

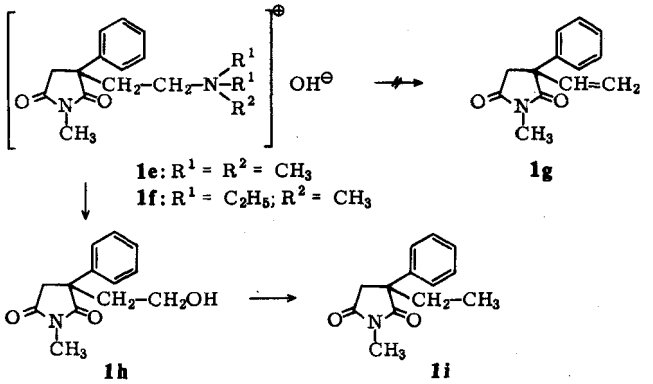
Zur Ableitung der relativen Konfiguration der gewonnenen **1–2**-Enantiomere wurden deren CD- und ORD-Spektren herangezogen. Die CD-Spektren von (+)**1a** – (+)**1c** weisen 2 Cottoneffekte auf, die in Lage und Intensität gut übereinstimmen (vgl. Abb. 1 und Exp. Teil). Auch die ORD-Spektren von (+)**1a** – (+)**1c** sind fast deckungsgleich (Abb. 2). Danach besitzen die basisch substituierten 3-Phenylpyrrolidindione (+)**1a** – (+)**1c** gleiche Konfiguration. Zur Ermittlung der absoluten Konfiguration von (+)**1a** – (+)**1c** wurde (+)**1c** zu *R*(+)-3-Ethyl-1-methyl-3-phenylpyrrolidin-2,5-dion [*R*(+)–**1i**]

0365–6233/86/0101–0038 $ 02.50/0

© VCH Verlagsgesellschaft mbH, D-6940 Weinheim, 1986

abgebaut. Da der Abbau ohne Angriff am Chiralitätszentrum erfolgt, verläuft er unter Konfigurationserhalt. (+)**1a** – (+)**1c** besitzen demnach *R*-Konfiguration. Dies trifft auch für (+)**3a** und (+)**3b** zu, die durch katalytische Hydrierung von (+)**1a** und (+)**1b** erhalten wurden.

Die Korrelierung von (+)**1c** sollte nach Quaternisierung zu **1f** durch (eventuell mehrmaligen) *Hofmann*-Abbau relativ problemlos zur Vinylverbindung **1g** führen, die dann durch katalytische Hydrierung **1i** ergeben sollte. Als dieser Abbau zunächst an racem. **1d** studiert wurde, zeigte sich, daß beim *Hofmann*-Abbau von **1e** nicht das erwartete **1g**, sondern der Alkohol **1h** entstanden war, wie dies mehrfach in der Literatur für Produkte des *Hofmann*-Abbaus beschrieben ist[2]. Auch bei Variation der Abbaubedingungen wurde stets **1h** erhalten. Da die Dehydratisierung von **1h** zu **1g** drastische Bedingungen erfordert, wurde zur Überführung von **1h** in **1i** ein Verfahren von *Hutchins*[3] angewandt, bei dem in einer Eintopfreaktion zunächst die Hydroxylgruppe durch Iod substituiert und das gebildete Iodid anschließend durch Reduktion mit Natriumcyanoborhydrid in das gewünschte Endprodukt **1i** verwandelt wird. Hierzu wurde der Alkohol **1h** in Hexamethylphosphortriamid[4] mit Methyltriphenoxyphosphoniumiodid[5][6] erwärmt. Die abgekühlte Lösung wurde mit Natriumcyanoborhydrid[7] versetzt und auf 70° erwärmt. Aus dem Etherextrakt wurde **1i** durch SC gewonnen.




Diese Abbaureaktion wurde auf **1f** übertragen, das aus (+)**1c** gewonnen wurde. Dabei trat die zusätzliche Schwierigkeit auf, daß der *Hofmann*-Abbau bis zum Erhalt von einheitlichem **1h** mehrmals durchgeführt werden mußte, da die drei Ethylsubstituenten am Stickstoff in etwa gleichberechtigt sind. Schließlich wurde *R*(+)-**1i** erhalten. Da die Rangfolge der Substituenten in (+)**1c** und in *R*(+)-**1i** nach der Sequenzregel die gleiche ist, ergibt sich für (+)**1a** – (+)**1c**, (+)**3a** und (+) **3b** *R*-Konfiguration.

Die CD- und ORD-Spektren der 3-(2-Thienyl)-Verbindungen (+)**2** unterscheiden sich erwartungsgemäß deutlich von denen der 3-Phenylpyrrolidindione (+)**1.** Sie verlaufen jedoch für (+)**2a** und (+)**2b** so ähnlich (Abb. 3 und 4), daß hieraus für diese Enantiomere gleiche Konfiguration abgeleitet werden kann. Die Frage nach der absoluten Konfiguration der optisch aktiven 3-(2-Thienyl)pyrrolidindione **2** bleibt vorläufig offen.

Wir danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie für die Förderung dieser Untersuchungen.

## Experimenteller Teil

*Allg. Angaben* vgl.[1]. *CD- und ORD-Spektren:* Automatic Recording Spectropolarimeter Jasco J-20, Japan Spectroscopic Co., Ltd., in Quarzküvetten mit 1, 0,5, 0,1 und 0,02 cm Schichtdicke bei Raumtemp. in Methanol.

*(+)-1-Methyl-3-phenyl-3-(1-piperidyl)-ethyl-pyrrolidin-2,5-dion* [*R*(+)**1a**]: CD: λnm ([Θ]) = 248 (–5200), 235 (0), 207 (+44600). ORD: λnm ([Φ]) = 281 (+1400), 268 (+400), 215 (+23200), 208 (0), 200 (–23600).

*(+)-1-Methyl-3-phenyl-3-(1-pyrrolidyl)-ethyl-pyrrolidin-2,5-dion* [*R*(+)**1b**]: CD: λnm ([Θ]) = 248 (–5200), 233 (0), 207 (+44400). ORD: λnm ([Φ]) = 284 (+1200), 270 (+800), 216 (+25200), 206 (0), 200 (–15900).

*(+)-3-Diethylaminoethyl-1-methyl-3-phenyl-pyrrolidin-2,5-dion* [*R*(+)**1c**]: CD: λnm ([Θ]) = 250 (–4000), 236 (0), 208 (+51900). ORD: λnm ([Φ]) = 276 (+2100), 263 (+800), 215 (+24100), 208 (0).

*(+)-1-Methyl-3-(1-piperidyl)-ethyl-3-(2-thienyl)-pyrrolidin-2,5-dion* [(+)**2a**]: CD: λnm ([Θ]) = 257 (–21700), 245 (0), 233 (+17600), 218 (+1400), 206 (+26200). ORD: λnm ([Φ]) = 352 (0), 264 (–15000), 256 (0), 244 (+18800), 232 (0), 223 (–9000), 216 (0), 212 (+2600), 210 (0).

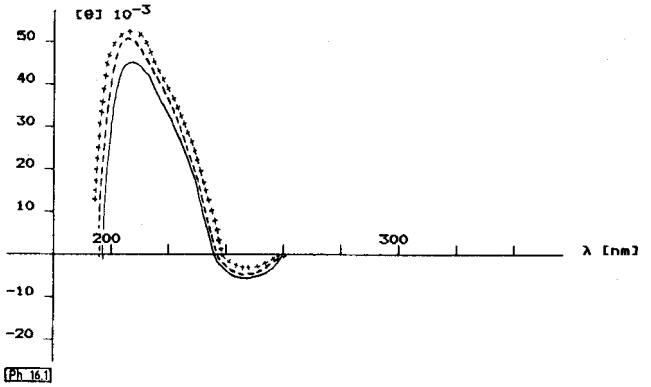



**Abb. 1:** CD-Spektren von (+) 1a [——], (+) 1b [– – –] und (+) 1c [+++++]

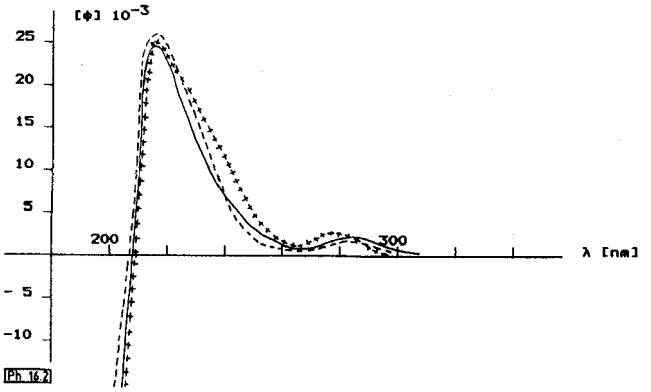



**Abb. 2:** ORD-Spektren von (+) 1a [——], (+) 1b [– – –] und (+) 1c [+++++]

*(+)-1-Methyl-3-(1-pyrrolidyl)-ethyl-3-(2-thienyl)-pyrrolidin-2,5-dion* [(+)**2b**]: CD: λnm ([Θ]) = 255 (–25600), 245 (0), 233 (+20700), 218 (+2900), 206 (+32300). ORD: λnm ([Φ]) = 500 (0), 265 (–7200), 260 (0), 245 (+34200), 225 (+3400), 212 (+18300), 206 (0).

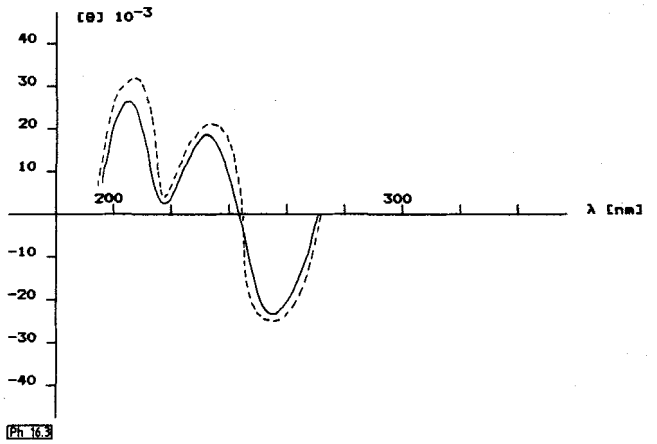



**Abb. 3:** CD-Spektren von (+) 2a [——] und (+) 2b [– – –]

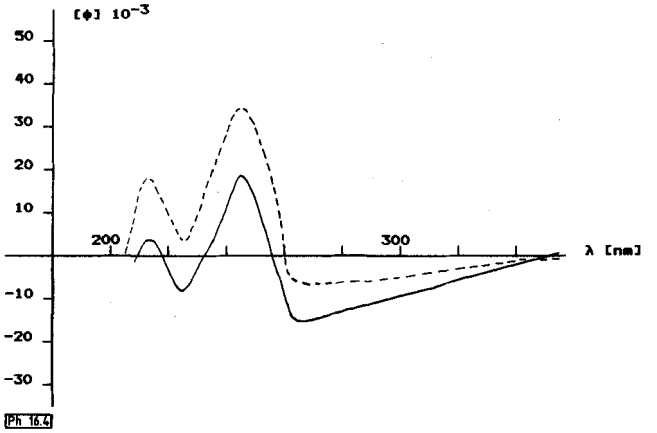



**Abb. 4:** ORD-Spektren von (+) 2a [——] und (+) 2b [– – –]

*3-Hydroxyethyl-1-methyl-3-phenyl-pyrrolidin-2,5-dion* (**1h**)

Zu einer Lösung von 3 g (10 mmol) **1d** in 10 ml Nitromethan wurden 6 g $CH_3I$ in 10 ml Nitromethan gegeben. Das Gemisch wurde 1 h stehengelassen und danach 1 h unter Rückfluß im Wasserbad erhitzt. Nach dem Abkühlen wurden das Lösungsmittel und überschüssiges Methyliodid i. Vak. entfernt. Das Methoiodid wurde aus Essigsäureethylester kristallin erhalten und aus Ethanol umkristallisiert. Ausb.: 3,4 g (85 % d. Th.). Schmp. 185°. IR (KBr): 1770, 1700 $cm^{-1}$ (CO). $^1$H-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 7,5 (s; 5H aromat.), 3,2 (s; 14H, 4 $NCH_3$ und $CH_2$), 3,0–2,6 (m; 4H, 2 $CH_2$). $C_{16}H_{23}IN_2O_2$ (402,28) Ber. C 47,8 H 5,76 N 7,0 Gef. C 47,7 H 5,77 N 7,1.

3,0 g (7,5 mmol) Methoiodid wurden in Wasser gelöst über einen stark basischen Anionenaustauscher (Ionenaustauscher III, Merck, $OH^{\ominus}$-Form) gegeben. Durch Einengen der wäßrigen Lösung in der Hitze wurde 3-Hydroxyethyl-1-methyl-3-phenyl-pyrrolidin-2,5-dion **1h** erhalten. Ausb. 1,3 g (72 % d. Th.). Schmp. 52°. IR (KBr): 3440 (OH), 1770, 1700 $cm^{-1}$ (CO). $^1$H-NMR: ($CDCl_3$) δ (ppm) = 7,3 (s; 5H aromat.), 3,6 (t; $CH_2$), 3,1 (s; $CH_2$), 3,0 (s; $NCH_3$), 2,3 (t; $CH_2$). $C_{13}H_{15}NO_3$ (233,27) Ber. C 66,9 H 6,48 N 6,0 Gef. C 67,0 H 6,52 N 6,1.

*3-Ethyl-1-methyl-3-pyrrolidin-2,5-dion* **(1i)**

1 g (4,3 mmol) **1h** wurde durch 1stdg. Erhitzen mit 3,1 g (6,8 mmol) Methyl-triphenoxyphosphoniumiodid in 20 ml Hexamethylphosphortriamid (HMPT) in 3-Iodethyl-1-methyl-3-phenyl-pyrrolidin-2,5-dion überführt, das nicht isoliert wurde. Nach dem Abkühlen wurde mit 2,2 g (35 mmol) $NaBH_3CN$ versetzt und weitere 2 h auf 70° erhitzt. Das bei der Reduktion entstandene **1i** wurde nach Versetzen des Reaktionsgemischs mit gesättigter Kochsalzlösung durch Extraktion mit Ether erhalten. Zur Reinigung von beigemischtem Methyldiphenylphosphonat wurde über Kieselgel säulenchromatographiert. Säule: Kieselgel 60, Korngröße 0,2–0,5 mm, $CH_2Cl_2$/Essigsäureethylester (19 : 1). Schmp. 31°. IR (KBr): 1770, 1700 $cm^{-1}$ (CO). $^1$H-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 7,3 (s; 5H aromat.), 3,0 (s; 5H, $NCH_3$ und $CH_2$), 2,1 (q; $CH_2$), 0,9 (t; $CH_3$).

*Optisch aktives 3-Hydroxyethyl-1-methyl-3-phenylpyrrolidin-2,5-dion* **(1h)**

Zu einer Lösung von 3 g (+)**1c** in 10 ml Nitromethan wurden 6 g $CH_3I$ in 10 ml Nitromethan gegeben. Das Gemisch wurde 1 h stehengelassen und danach 1 h unter Rückfluß im Wasserbad erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde das Lösungsmittel und überschüssiges Methyliodid i. Vak. entfernt. Das ölige Methoiodid wurde ungereinigt in Wasser gelöst und über einen stark basischen Anionenaustauscher (Ionenaustauscher III, Merck, $OH^{\ominus}$-Form) gegeben. Beim Verkochen der erhaltenen wäßrigen Lösung wurde unter Ringöffnung ein Gemisch aus Hydroxyethyl- und (Ethylmethyl)-aminoethyl-bernsteinsäureamid erhalten. Anschließender thermischer Ringschluß mit der doppelt molaren Menge Methylamin bei 215° führte wieder zu den jeweiligen Pyrrolidin-2,5-dionen. Nach Extraktion von Hydroxyethyl-pyrrolidin-2,5-dion mit Ether wurde der Rückstand einer weiteren Methylierung mit anschließendem *Hofmann*-Abbau unterworfen.

*Optisch aktives 3-Ethyl-1-methyl-3-phenyl-pyrrolidin-2,5-dion* **(1i)**

1 g (4,3 mmol) **1h** wurde durch 1 h Erhitzen mit 3,1 g (6,8 mmol) Methyl-triphenoxyphosphoniumiodid in 20 ml Hexamethylphosphortriamid (HMPT) in 3-Iodethyl-1-methyl-3-phenylpyrrolidin-2,5-dion überführt, das nicht isoliert wurde. Nach dem Abkühlen wurden 2,2 g (35 mmol) $NaBH_3CN$ zugefügt und 2 h auf 70° erhitzt. Das bei der Reduktion entstandene **1i** wurde nach Versetzen des Reaktionsgemischs mit gesättigter Kochsalzlösung durch Extraktion mit Ether erhalten und zur Reinigung über Kieselgel säulenchromatographiert. Säule: Kieselgel 60, Korngröße 0,2–0,5 mm, $CH_2Cl_2$/Essigsäureethylester (19 : 1). Schmp. 47°. $[\alpha]_D^{20}$ = +15,5 (c = 0,45; Methanol).

**Literatur**


+) Teil der Dissertation *H. Konrad*, Saarbrücken 1984.

1 1. Mitt.: J. Knabe und H. Konrad, Arch. Pharm. (Weinheim) *318*, 1015 (1985).

2 s. z.B. C. K. Ingold und C. S. Patel, J. Chem. Soc. *1933*, 67; E. D. Hughes und C. K. Ingold, J. Chem. Soc. *1933*, 69; E. D. Hughes, C. K. Ingold und C. S. Patel, J. Chem. Soc. *1933*, 526.

3 R. O. Hutchins, B. E. Maryanoff und C. A. Milewski, Chem. Commun. *1971*, 1097.

4 H. Normant, Angew. Chem. *79*, 1046 (1967).

5 J. P. H. Verheyden und J. G. Moffatt, J. Org. Chem. *35*, 2319 (1970).

6 S. R. Landauer und H. N. Rydon, J. Chem. Soc. *1953*, 2224.


[Ph 16]