

Arch. Pharm. (Weinheim) 314, 787–798 (1981)

Synthese und Reaktionen von 2-Alkylidenpyrrolidinen

Gerd Dannhardt* und Richard Obergrusberger

Fakultät für Chemie und Pharmazie der Universität Regensburg, Lehrstuhl Pharmazeutische Chemie I, Postfach 397, 8400 Regensburg 2

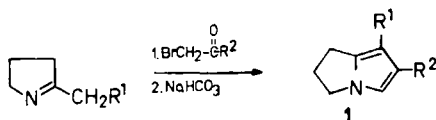
Eingegangen am 11. Dezember 1980

Die Darstellung tertiärer Pyrrolidin-Enamine mit semicyclischer C=C-Doppelbindung aus 2-Alkyl- Δ^1 -pyrroliniumsalsen wird beschrieben. Durch Addition der Enamine an Isocyanate und Isothiocyanate werden vinyloge Harnstoff-Derivate zugänglich; mit aktivierten Olefinen beobachtet man neben den erwarteten Addukten Ringerweiterungs- und Ringschlußreaktionen.

Synthesis and Reactions of 2-Alkylidenepyrrolidines

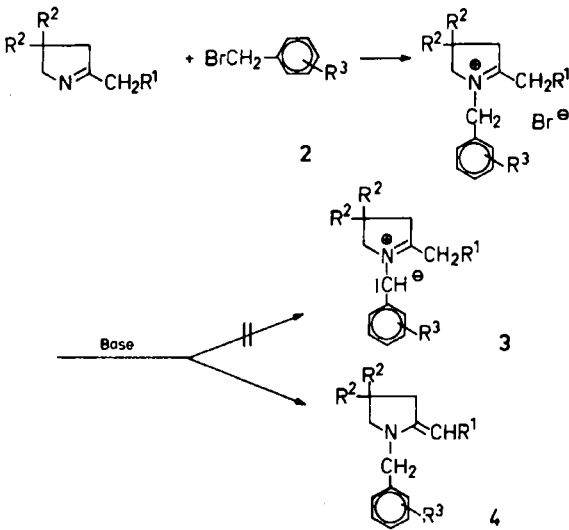
The synthesis, from 2-alkyl- Δ^1 -pyrrolinium salts, of tertiary pyrrolidine enamines with a semicyclic C=C double bond is described. Additions of these enamines to isocyanates and isothiocyanates lead to vinylogous urea derivatives. With activated olefines ring expansion and ring closure are observed as well as formation of the expected adducts.

α -Halogenketone werden durch Δ^1 -Pyrroline nucleophil zu Iminiumsalsen substituiert, die basenkatalysiert zu Dihydropyrrolizinen **1** cyclisieren¹⁾.

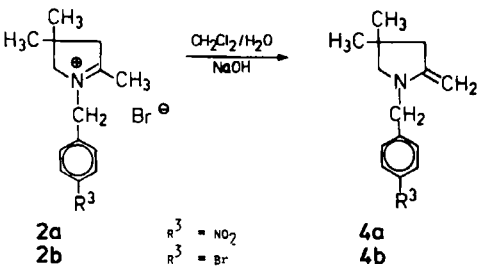


Mit Benzylhalogeniden, die mit elektronenziehenden Resten substituiert sind, verläuft die Salzbildung ebenfalls problemlos, doch es entfällt aufgrund der fehlenden C=O-Gruppierung der intramolekulare Ringschluß. Die Pyrroliniumsalsen **2** lassen sich als hygroskopische Bromide isolieren und charakterisieren; die unter ¹⁾ angeführten NMR-spektroskopischen Beobachtungen an Pyrroliniumsalsen sind auf **2** übertragbar. Bei p-Substitution wird das Verhältnis $\Delta\delta/J$ im AB-System des Aromaten mit R^3 variiert.

Die Deprotonierung von **2** läßt sich im Einphasensystem (CH_3CN) mit Triethylamin oder im Zweiphasensystem Toluol/ H_2O bzw. Ether/ H_2O mit NaOH realisieren. Nach Huisgen²⁾ wird bei Verbindungen mit Wasserstoffatomen am β -Kohlenstoff nach Basenzusatz bevorzugt bzw. ausschließlich ein Enamin und kein Ylid gebildet. Entsprechend diesen Untersuchungen entsteht aus den 2-Alkyl-pyrroliniumsalsen **2** mit H-Atomen am exocyclischen β -C-Atom das Enamin **4** und nicht **3**; bei 2-Phenylpyrroliniumsalsen dagegen liegt ein Enamin mit endocyclischer C=C-Bindung vor, wie nachfolgend gezeigt wird. Für $R^3 = p\text{-NO}_2$ und $p\text{-Br}$ haben wir die Enamine **4** isoliert und über die 90

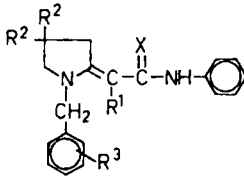
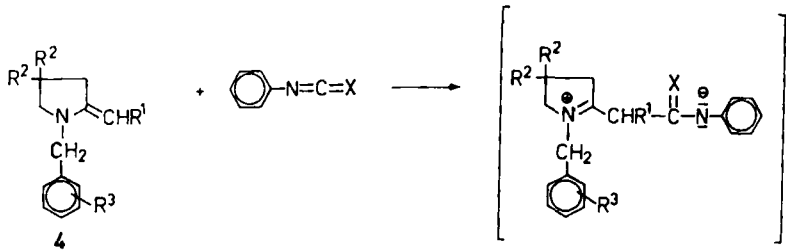


MH⁻¹H-NMR-Spektren charakterisiert, da Alkylidenpyrrolidine und vergleichbare Systeme *in situ* erzeugt und umgesetzt³⁾, jedoch NMR-spektroskopisch unseres Wissens nicht untersucht wurden.



Die Enamine **4a** bzw. **4b** werden aus den Reaktionsansätzen als nicht kristallisierbare Öle erhalten; sie sind in Substanz und in Lösung stark luftempfindlich. Die Entstehung von **4** aus den Pyrroliniumsalzen läßt sich NMR-spektroskopisch durch das Verschwinden der Singulets für die CH₃-Gruppen bei 2.96 ppm (**2a**) bzw. 2.90 (**2b**) verfolgen; die geminalen Vinylprotonen der Enamine **4** treten bei 3.32–3.52 ppm als Multipllett in Resonanz. Modellbetrachtungen zeigen, daß die signifikante diamagnetische Verschiebung der olefinischen Wasserstoffatome mit der Anisotropie des Phenylrestes zu erklären ist. Die Massenspektren von **4a** bzw. **4b** werden geprägt durch Molekülionen hoher (86 %) bzw. mittlerer (53 %) rel. Intensität und die Fragmente [M–H]⁺, [M–CH₃]⁺ und [C₇H₆R]⁺. Durch Umsetzung mit Pikrinsäure lassen sich die 2-Alkylidenpyrrolidine **4** am exocyclischen β-Kohlenstoffatom protonieren und als gut kristallisierende Pikrate isolieren.

Die Struktur von **4** ist auch durch Folgereaktionen mit Heterocumulenen gesichert. Die tertiären Enamine addieren sich mit dem exocyclischen β-Atom an Phenylisocyanat zum nicht isolierbaren 1,5-Dipol, der sich zum vinylogenen Harnstoff-Derivat **5** stabilisiert.

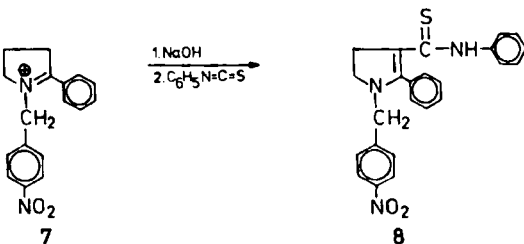


5 X = O 6 X = S

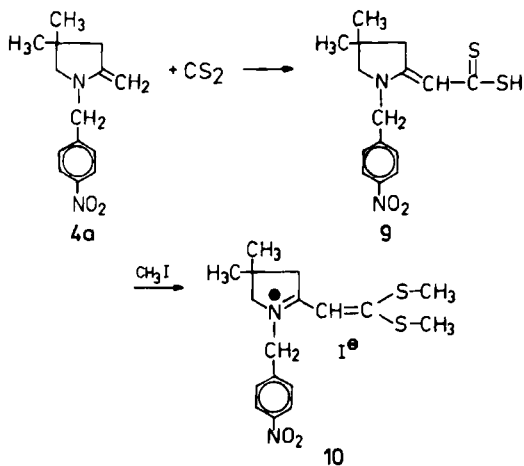
- a:** $R^1 = H, R^2 = CH_3, R^3 = p-NO_2$
b: $R^1 = H, R^2 = CH_3, R^3 = p-Br$
c: $R^1 = H, R^2 = CH_3, R^3 = p-CN$
d: $R^1 = H, R^2 = CH_3, R^3 = p-CO_2CH_3$
e: $R^1 = H, R^2 = CH_3, R^3 = m-Br$
f: $R^1 = C_6H_5, R^2 = H, R^3 = p-NO_2$

Die Addukte werden charakterisiert durch die lagekonstante C=O-Valenzschwingung bei 1645 cm^{-1} und das langwellige UV-Maximum zwischen 302 und 306 nm; der Chromophor ist vergleichbar mit dem der von uns synthetisierten Pyrrolidinyliidenketone⁴⁾. Das Resonanzsignal für das olefinische Proton, $R^1 = H$, erscheint zwischen 4,6–4,9 ppm, lediglich in **5b** ist es paramagnetisch verschoben. Für die vinylogenen Harnstoffe **5** findet man im Massenspektrum Molekülionen geringer relativer Intensität; die im experimentellen Teil angeführten Fragmentierungen sind durch metastabile Übergänge belegt.

Analoge Ergebnisse erhält man bei der Umsetzung von **4** mit Phenylisothiocyanat zu **6**. Neben der Rotverschiebung des UV-Maximums und einer Verschiebung von ca. 0,7 ppm für das Vinylproton nach tieferem Feld sind keine signifikanten Änderungen der spektroskopischen Daten von **6**, im Vergleich zu **5**, festzustellen. Aus dem C-2 phenylsubstituierten Iminiumsals **7** entsteht ein Enamin mit endocyclischer C=C-Bindung, das mit Phenylisothiocyanat zum Δ^2 -Pyrrolin-Derivat **8** reagiert; die Struktur **8** ist durch die im exp. Teil angeführten spektroskopischen Untersuchungen gesichert.



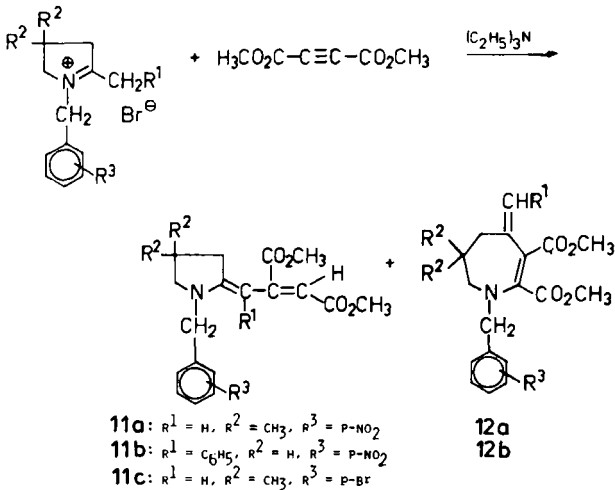
Das Enamin **4a** reagiert mit Schwefelkohlenstoff zum Dithioessigsäure-Derivat **9**, das durch das Singulett für ein Vinyl-Proton bei 6,31 ppm und die beiden Multipletts für je 2 Methylenprotonen im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum beschrieben wird; analog zu den bereits genannten Reaktionen gelingt es nicht, ein zwitterionisches Intermediat zu fassen. Mit Methyljodid im Überschuß wird **9** zum Bis(methylthio)-vinyl-pyrroliniumiodid **10** umgesetzt; die Struktur ist durch die im exp. Teil angegebenen Werte, u. a. durch die um 0,1 ppm getrennten S-CH₃-Signale im ^1H -Spektrum, bewiesen. Vergleichbare Thiovinyl-Verbindungen des N-Methylchinoliniumiodids besitzen nach Untersuchungen von Foye⁵⁾ Aktivität im P 388-Leukämie-Test des NIH.



Δ 1-Pyrroline addieren sich über das N-Atom an die C=C-Bindung oder über den CH-aciden Alkylrest an die C=O-Gruppierung von Acetylen-carbonsäureestern⁶⁾. Durch nucleophile Addition des β -C-Atoms von **4a** an das Acetylen-C-Atom von Acetylendi-carbonsäuredimethylester entsteht erwartungsgemäß **11**; das etwa in gleicher Menge gebildete zweite Produkt betrachteten wir zunächst als *E/Z*-Isomer von **11**. Nach LPLC-Trennung und Auswertung der Spektren wurde jedoch deutlich, daß 2 Verbindungen unterschiedlicher Struktur vorliegen:

1. Das erwartete Butendicarbonsäure-Derivat **11** läßt sich durch das UV-Maximum bei 370 nm, die beiden Singulett für die Vinylprotonen bei 4.91 und 5.34 ppm und die beiden um 0.25 ppm getrennten Ester-methylgruppen im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum charakterisieren. In der ^{13}C -off-resonance Aufnahme von **11** sind die beiden Olefin-C-Atome zum Dublett aufgespalten, für die 2 Carbonyl-C-Atome findet man eine Shift-differenz von 4 ppm.
2. Das UV-Maximum für das Addukt unbekannter Struktur ist hypsochrom nach 284 nm verschoben. Die beiden Vinylprotonen spalten zum AB-System mit $J = 2.1$ Hz auf und liegen geminal vor, wie das Triplett (off-resonance-Technik) für 1 olefinisches C-Atom im ^{13}C -NMR-Spektrum und die Kopplung zwischen den H-Atomen – der gefundene Wert harmonisiert mit Literaturangaben⁷⁾ – beweisen; die übrigen Olefin-C-Atome sind ohne H-Kopplung. Im Vergleich zu **11** sind die Ester-methylgruppen nur um 0.02 ppm ($^1\text{H-NMR}$) und die Carbonyl-C-Atome nur um 0.73 ppm ($^{13}\text{C-NMR}$) getrennt. Die

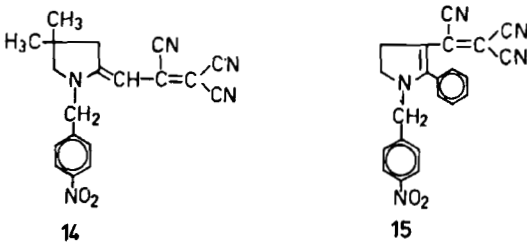
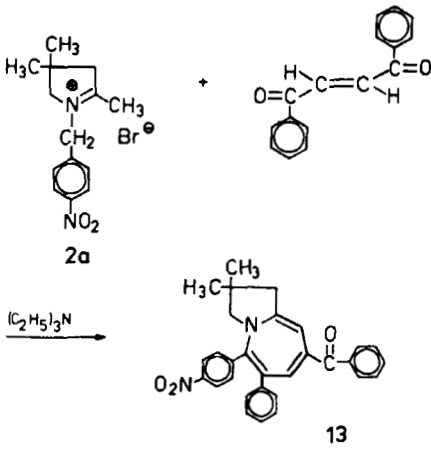
genannten und im exp. Teil vollständig aufgeführten spektroskopischen Untersuchungen stimmen mit der von uns vorgeschlagenen Tetrahydro-1*H*-azepin-Struktur **12** überein.



Die Zuordnung der Vinylprotonen in **11a**—das Proton am γ -C-Atom ist weniger abgeschirmt und zu tieferem Feld verschoben—gelingt durch Vergleich mit dem am β -C-Atom phenylsubstituierten **11b**. Die bei den vinylogenen Harnstoffen **5** beobachtete paramagnetische Verschiebung der Vinylprotonen für die *p*-Bromverbindung, im Vergleich zu den übrigen Derivaten, findet in **11c** ihre Bestätigung.

Das aktivierte Dien und Dipolarophil *trans*-Dibenzoylthylen reagiert mit dem Enamin **4a**—dargestellt aus **2a** mit Triethylamin in CH_3CN —unter Wasserabspaltung und Oxidation zu einem 1:1-Addukt. Dem ^{13}C -NMR-Spektrum (Breitbandentkopplung und off-resonance-Technik) lassen sich folgende Strukturmerkmale entnehmen: ein Carbonyl-C-Atom, 2 Olefin-C-Atome mit Aufspaltung zum Dublett, ein tertiäres sp^3 -C-Atom, zwei sp^3 -C-Atome mit Triplett-Aufspaltung und zwei sp^3 -C-Atome gekoppelt zum Quartett, sowie acht Linien für tertiäre sp^2 -C-Atome im Olefin- und Aromatenerwartungsbereich; die Resonanzsignale für die benzyliche CH_2 -Gruppe fehlen im ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektrum. Aufgrund dieser und der im exp. Teil zusammengefaßten Ergebnisse schreiben wir dem Addukt die Pyrrolo-azepin-Struktur **13** zu. Ein nucleophiler Angriff des β -Enamin-C-Atoms an der $\text{C}=\text{C}$ -Bindung und Ringschluß zwischen der $\text{C}=\text{O}$ - und der benzylichen CH_2 -Gruppe erscheint plausibel, doch sollen weitere Untersuchungen den Reaktionsablauf zur Bildung von **13**, als auch die vorgenannte Ringerweiterung zu **12** klären.

Die nucleophile Addition des 2-Methylenpyrrolidins **4a** an Tetracyanethylen erfolgt unter spontaner HCN -Eliminierung zu **14**, dessen Struktur durch die spektroskopischen Messungen (s. exp. Teil) gesichert ist; bemerkenswert ist der ausgeprägte Chromophor mit einem intensiven Maximum bei 446 nm. Analog der formulierten Synthese von **8** läßt sich **15** aus dem Pyrroliniumsalz **7** und Tetracyanethylen darstellen.



Herrn Prof. Dr. W. Wiegrebte gilt unser herzlicher Dank für die Unterstützung bei der Durchführung dieser Arbeit. Herrn Dr. Burgemeister danken wir für die Aufnahme der 90 MHz- 1H - und ^{13}C -NMR-Spektren, Herrn Dr. Eibler für die Unterstützung zur HPLC-Reinigung der Enamine.

Experimenteller Teil

Alle Umsetzungen wurden im Schlenkcolben unter N_2 durchgeführt. *Schmp.*: Apparatur nach Tottoli, unkorrt.; *IR*: Beckman Acculab III; *UV*: Shimadzu 210, Uvikon 810; *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 in $CDCl_3$ mit TMS als int. Stand. Entsprechend gelten für die MS 70 eV als Anregungsenergie.

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der Δ^1 -Pyrroliniumsalze 2

Zur Lösung von 10 mmol Benzylhalogenid in 12 ml absol. CH_3CN tropft man unter Eiskühlung 10 mmol Δ^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 2–3-fache Vol. verdünnt und das Salz aus Ethanol/Ether umkrst., Ausb. 65–90 %.

	R ¹	R ²	R ³	Schmp. ^o	IR [$\nu_{C=N}$, cm ⁻¹]	¹ H NMR [δ (ppm), CDCl ₃]
2a	H	CH ₃	p-NO ₂	201–202	1675	1.20 (s, 6H, CH ₃), 2.96 (s, 3H, CH ₃), 3.41 (s, 2H, CH ₂), 3.93 (s, 2H, CH ₂), 5.49 (s, 2H, C ₆ H ₅ CH ₂), 7.93, 8.29 (AB-System, J _{AB} = 9Hz, 4H, Aromaten).
2b	H	CH ₃	p-Br	193–194	1665	1.18 (s, 6H, CH ₃), 2.90 (s, 3H, CH ₃), 3.33 (s, 2H, CH ₂), 3.81 (s, 2H, CH ₂), 5.22 (s, 2H, C ₆ H ₅ CH ₂), 7.55 (s, 4H, Aromaten).
2c	H	CH ₃	p-CN	217–218	1665	1.23 (s, 6H, CH ₃), 2.96 (s, 3H, CH ₃), 3.37 (s, 2H, CH ₂), 3.86 (s, 2H, CH ₂), 5.39 (s, 2H, C ₆ H ₅ CH ₂), 7.77, 7.81 (AB-System, J _{AB} = 9Hz, 4H, Aromaten).
2d	H	CH ₃	p-CO ₂ CH ₃	207–209	1670	1.22 (s, 6H, CH ₃), 2.95 (s, 3H, CH ₃), 3.44 (s, 2H, CH ₂), 3.91 (s, 2H, CH ₂), 3.96 (s, 3H, CO ₂ CH ₃), 7.72, 8.16 (AB-System, J _{AB} = 9Hz, 4H, Aromaten).
2e	H	CH ₃	m-Br	164–165	1665	1.28 (s, 6H, CH ₃), 3.00 (s, 3H, CH ₃), 3.41 (s, 2H, CH ₂), 3.89 (s, 2H, CH ₂), 5.29 (s, 2H, C ₆ H ₅ CH ₂), 7.20–7.87 (m, 4H, Aromaten).
7	$\text{C}_6\text{H}_5\text{H}$		p-NO ₂	139–140	1680	1.75–2.60 (m, 2H, CH ₂), 2.80–3.29 (m, 2H, CH ₂), 3.99–4.47 (m, 2H, CH ₂), 5.26 (s, 2H, C ₆ H ₅ CH ₂), 7.30–8.37 (m mit AB-System, J _{AB} = 9Hz, 9H, Aromaten)

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung und Umsetzung der Enamine 4, (Methode A)

Die Pyrroliniumsalze **2** bzw. **7** werden in absol. CH₃CN gelöst und unter Eiskühlung mit einem 1.2fach molaren Überschuß an Triethylamin versetzt. Man rührt 1 h bei dieser Temp. und tropft dann das in CH₃CN gelöste Reagens zu, bringt auf Raumtemp. und läßt über Nacht stehen. Die Addukte werden wie angegeben isoliert und gereinigt.

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung und Reaktion der Enamine 4, (Methode B)

Die Pyrroliniumsalze **2** bzw. **7** werden in H₂O gelöst und mit Toluol oder Ether überschichtet. Unter Eiskühlung wird die äquimolare Menge 1N-NaOH zugetropft und 1/2 h bei dieser Temp. gerührt. Die org. Phase wird abgetrennt, mit H₂O gewaschen und 15 min über Na₂CO₃ getrocknet. Zur Enamin-Lösg. tropft man unter Eiskühlung und Rühren das Reagens zu und arbeitet nach 8 h bei Raumtemp. auf; Reinigung wie angegeben.

N-(p-Nitrobenzyl)-2-methylen-4,4-dimethyl-pyrrolidin (4a)

4a wird nach Methode B unter Verwendung von CH₂Cl₂ dargestellt; das gelbe Öl läßt sich durch LPLC (10 µm Diol., Fa. Knauer, Länge 25 cm, Innendurchmesser 15 mm, Druck 15bar) reinigen. C₁₄H₁₈N₂O₂ (246.3). IR (kap. Schicht): 1635 cm⁻¹ (C=C). UV (MeOH): λ_{max} = 263, 213 nm. MS: m/z (rel. Int.) = 246 (86 % M⁺), 245 (81 % M⁺-H), 231 (100 % M⁺-CH₃), 136 (12 % C₇H₆NO₂). NMR (90 MHz, CD₂Cl₂): δ (ppm) = 1.09 (s, 6H, CH₃), 2.35 (s, breit, 2H, CH₂, C-3), 2.97 (s, 2H, CH₂, C-5), 3.33–3.51 (m, 2H, Vinyl-H), 4.28 (s, 2H, C₆H₅CH₂), 7.43, 8.16 (AB-System, J_{AB} = 8.4 Hz, 4H, Aromaten). Pikrat: C₂₀H₂₁N₅O₉ (475.4) Ber.: C 50.5 H 4.45 N 14.7 Gef.: C 50.8 H 4.75 N 14.8. Schmp. 142° (MeOH).

N-(p-Brombenzyl)-2-methylen-4,4-dimethyl-pyrrolidin (4b)

Darstellung und Reinigung analog **4a**. C₁₄H₁₈BrN (280.2). IR (kap. Schicht): 1640 cm⁻¹ (C=C). UV (MeOH): λ_{max} = 295 (sh), 219 nm. MS: m/z (rel. Int.) = 279 (53 % M⁺), 278 (54 % M⁺-H), 264 (57 % M⁺-CH₃), 169 (100 % C₇H₆Br). NMR (90 MHz, CD₂Cl₂): δ (ppm) = 1.06 (s, 6H, CH₃), 2.33 (s, breit, 2H, CH₂, C-3), 2.91 (s, 2H, CH₂, C-5), 3.32–3.52 (m, 2H, Vinyl-H), 4.13 (s, 2H, C₆H₅CH₂), 7.15, 7.44 (AB-System, J_{AB} = 8.4 Hz, 4H, Aromaten). Pikrat: C₂₀H₂₁BrN₄O₇ (509.3). Ber.: C 47.2 H 4.16 Br 15.7 N 11.0 Gef.: C 47.1 H 4.30 Br 15.8 N 10.8. Schmp. 139° (MeOH).

2-(N-p-Nitrobenzyl-4,4-dimethyl-pyrrolidin-2-yliden)-essigsäurephenylamid (5a)

Der ausgefallene Feststoff, 56 %, wird durch SC (SiO₂, Ether) gereinigt, Schmp. 179–180° (Methode B). C₂₁H₂₃N₃O₃ (365.4) Ber.: C 69.0 H 6.34 N 11.5 Gef.: C 69.2 H 6.02 N 11.5. IR: 3280 (NH), 1645 cm⁻¹ (C=O). UV: λ_{max} (log ε) = 302 (4.67), 202 nm (4.44). MS (12eV): m/z (rel. Int.) = 365 (4 % M⁺), 246 (9 % M⁺ -C₆H₅NCO), 119 (100 % C₆H₅NCO). NMR: δ (ppm) = 1.12 (s, 6H, CH₃), 3.11 (s, 2H, CH₂), 3.17 (s, 2H, CH₂), 4.33 (s, 2H, C₆H₅CH₂), 4.62 (s, 1H, Vinyl-H), 6.91–8.33 (m mit AB-System, J_{AB} = 9Hz, 1 OH, Aromaten, NH).

2-(N-p-Brombenzyl-4,4-dimethyl-pyrrolidin-2-yliden)-essigsäurephenylamid (5b)

Produkt kristallisiert aus Ether in farblosen Nadeln, Schmp. 163–164°, Ausb. 39 % (Methode B). C₂₁H₂₃BrN₂O (399.3) Ber.: C 63.1 H 5.76 N 7.0 Gef.: C 63.0 H 5.67 N 7.0 IR: 3300 (NH), 1640 cm⁻¹ (C=O). UV: λ_{max} (log ε) = 306 (4.59), 247 (sh, 3.99), 219 (sh, 4.20), 202 nm (4.47). MS: m/z (rel. Int.) = 398 (10 % M⁺), 306 (100 % M⁺ -C₆H₅NH), 278 (7 %, 306-CO), 169 (34 %, C₇H₆Br). NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) = 1.90 (s, 6H, CH₃), 2.86 (s, 2H, CH₂), 2.98 (s, 2H, CH₂), 4.21 (s, 2H, C₆H₅CH₂), 6.72 (s, 1H, Vinyl-H), 6.57–7.78 (m mit AB-System, J_{AB} = 8Hz, 9H, Aromaten), 8.96 (s, NH).

2-(N-p-Cyanbenzyl-4,4-dimethyl-pyrrolidin-2-yliden)-essigsäurephenylamid (5c)

Aus CHCl₃/DMSO farblose Nadeln, Schmp. 140–141°, 49 % (Methode B). C₂₂H₂₃N₃O (345.4) Ber.: C 76.5 H 6.71 N 12.2 Gef.: C 76.4 H 6.62 N 11.8. IR: 3480 (NH), 2250 cm⁻¹ (C=N). UV: λ_{max} (log ε) = 302 (4.53), 229 (4.25), 201 nm (4.44). MS: m/z (rel. Int.) = 345 (11 % M⁺), 253 (100 %

M⁺-C₆H₅NH), 119 (40% C₆H₅NCO), 116 (89% C₇H₆CN). NMR (CDCl₃/DMSO-d₆): δ(ppm) = 1.18 (s, 6H, CH₃), 3.05 (s, 4H, CH₂), 4.36 (s, 2H, C₆H₅CH₂), 4.87 (s, 1H, Vinyl-H), 6.81–7.83 (m, 9H, Aromaten), 8.91 (s, NH).

2-(N-p-Carbomethoxybenzyl-4.4-dimethyl-pyrrolidin-2-yliden)-essigsäurephenylamid (5d)

Durch zweimalige SC (SiO₂, Ether/CH₂Cl₂ 6:4) erhält man **5d** als farbloses Öl, das aus Ether/PE50/70 im Kühlschrank krist., Schmp. 140–141°, Ausb. 41% (Methode B). C₂₃H₂₆N₂O₃ (378.5) Ber.: C 73.0 H 6.93 N 7.4 Gef.: C 73.1 H 6.89 N 7.3 IR: 3310 (NH), 1720 cm⁻¹ (C=O). UV: λ_{max} (log ε) = 306 (4.47), 239 (4.39), 202 nm (4.62). MS: m/z (rel. Int.) = 378 (3% M⁺), 229 (19% M⁺-C₇H₆CO₂CH₃), 149 (100% C₇H₆CO₂CH₃). NMR: δ(ppm) = 1.02 (s, 6H, CH₃), 2.97 (s, 2H, CH₂), 3.08 (s, 2H, CH₂), 3.88 (s, 3H, CO₂CH₃), 4.21 (s, 2H, C₆H₅CH₂), 4.68 (s, 1H, Vinyl-H), 6.81–8.11 (m mit AB-System, J_{AB} = 8 Hz, 10H, Aromaten u. NH).

2-(N-m-Brombenzyl-4.4-dimethyl-pyrrolidin-2-yliden)-essigsäurephenylamid (5e)

Durch SC (Al₂O₃ neutr., Akt. II–III) wird Ausgangsmaterial mit CH₂Cl₂ vom Produkt (Elution mit Ether) abgetrennt, Schmp. 139–140°, Ausb. 38% (Methode B). C₂₁H₂₃BrN₂O (399.3) Ber.: C 63.1 H 5.76 N 7.0 Gef.: C 63.1 H 5.66 N 7.0 IR: 3300 (NH), 1645 cm⁻¹ (C=O). UV: λ_{max} (log ε) = 305 (4.62), 202 nm (4.50). MS: m/z (rel. Int.) = 398 (10% M⁺), 306 (95% M⁺-C₆H₅NH), 169 (100% C₇H₆Br). NMR: δ(ppm) = 1.09 (s, 6H, CH₃), 3.02 (s, 2H, CH₂), 3.13 (s, 2H, CH₂), 4.18 (s, 2H, C₆H₅CH₂), 4.64 (s, 1H, Vinyl-H), 6.91–7.74 (m, 1 OH, Aromaten u. NH).

2-(N-p-Nitrobenzyl-pyrrolidin-2-yliden)-2-phenyl-essigsäurephenylamid (5f)

Das ölig anfallende Salz wird ohne weitere Reinigung nach Methode B umgesetzt; durch zweimalige SC (SiO₂, Ether) erhält man **5f** als farblosen Schaum, 23%, Schmp. 71–72°. C₂₅H₂₃N₃O₃ (413.5). Ber.: C 72.6 H 5.61 N 10.2 Gef.: C 72.6 H 5.55 N 10.0. IR: 3360 (NH), 1650 cm⁻¹ (C=O). UV: λ_{max} (log ε) = 272 (4.18), 240 (4.22), 204 nm (4.59). MS: m/z (rel. Int.) = 413 (3% M⁺), 293 (73% M⁺-C₆H₅NHCO), 119 (100% C₆H₅NCO). NMR: δ(ppm) = 1.48–2.00 (m, 2H, CH₂), 2.19–2.61 (m, 2H, CH₂), 2.76–3.31 (m, 2H, CH₂), 4.55 (s, 2H, C₆H₅CH₂), 6.96–8.31 (m, 15H, Aromaten u. NH).

2-(N-p-Nitrobenzyl-4.4-dimethyl-pyrrolidin-2-yliden)-thioessigsäurephenylamid (6a)

6a fällt aus der Ether-Lösung aus und wird aus DMSO umkrist., Schmp. 204–205°: orange Plättchen, Ausb. 85% (Methode B). C₂₁H₂₃N₃O₂S (381.4) Ber.: C 66.1 H 6.08 N 11.0 Gef.: C 66.1 H 5.98 N 10.9. IR: 3150 cm⁻¹ (NH). UV: λ_{max} (log ε) = 348 (4.48), 301 (sh, 4.12), 273 (sh, 4.11), 202 nm (4.42). MS: m/z (rel. Int.) = 381 (4% M⁺), 348 (16% M⁺-SH), 289 (7% M⁺-C₆H₅NH), 246 (51% M⁺-C₆H₅NCS), 231 (69%, 246-CH₃), 135 (100% C₆H₅NCS). NMR (DMSO-d₆): δ(ppm) = 1.06 (s, 6H, CH₃), 3.15 (s, 2H, CH₂), 3.33 (s, 2H, CH₂), 4.46 (s, 2H, C₆H₅CH₂), 5.55 (s, 1H, Vinyl-H), 6.84–8.21 (m mit AB-System, J_{AB} = 8 Hz, 9H, Aromaten), 9.67 (s, NH).

2-(N-p-Cyanbenzyl-4.4-dimethyl-pyrrolidin-2-yliden)-thioessigsäurephenylamid (6c)

Produkt fällt aus Ether analysenrein an, Schmp. 181–182°. Ausb. 74% (Methode B). C₂₂H₂₃N₃S (361.4) Ber.: C 73.1 H 6.41 N 11.6 Gef.: C 72.8 H 6.26 N 11.8 IR: 3140 (NH), 2240 cm⁻¹ (C≡N). UV: λ_{max} (log ε) = 348 (4.50), 227 (4.40), 201 nm (4.45). MS (12 eV): m/z (rel. Int.) = 361 (8% M⁺), 226 (86% M⁺-C₆H₅NCS), 211 (21% 226-CH₃), 135 (100% C₆H₅NCS). NMR (CDCl₃/DMSO-d₆): δ(ppm) = 1.21 (s, 6H, CH₃), 3.24 (s, 2H, CH₂), 3.47 (s, 2H, CH₂), 4.42 (s, 2H, C₆H₅CH₂), 5.55 (s, 1H, Vinyl-H), 6.86–7.81 (m mit AB-System, J_{AB} = 8 Hz, 9H, Aromaten), 9.58 (s, NH).

2-(*N-p*-Nitrobenzyl-pyrrolidin-2-yliden)-2-phenyl-thioessigsäurephenylamid (6f)

Das ölig anfallende Salz wird direkt nach Methode B mit Phenylisothiocyanat umgesetzt, zweimalige SC (SiO₂/Ether) und LPLC (Lichroprep Si60, Säulendruck 9 bar, Elutionsdruck 1,5 bar, Toluol/Aceton 98 : 2) liefern 15 % **6f**, Schmp. 73–74°. C₂₅H₂₃N₃O₂S (429.5) Ber.: C 69.9 H 5.40 N 9.8 Gef. C 69.7 H 5.32 N 9.7. IR 3300 cm⁻¹ (NH). UV: λ_{max} (log ε) = 264 (4.23), 203 nm (4.52). MS: m/z (rel. Int.) = 429 (5 % M⁺), 293 (6 % M⁺-C₆H₅NHCS), 135 C₆H₅NCS). NMR: δ(ppm) = 1.41–2.12 (m, 2H, CH₂), 2.20–2.61 (m, 2H, CH₂), 2.89–3.48 (m, 2H, CH₂), 5.26 (s, 2H, C₆H₅CH₂), 6.94–8.25 (m, 14H, Aromaten), 8.90 (s, NH).

(*N-p*-Nitrobenzyl-2-phenyl-Δ²-pyrrolin-3-yl)-thioameisensäurephenylamid (8)

Produkt scheidet sich aus der Ether-Lösung ab; Umkrist. aus CHCl₃/MeOH: hellgelbe Nadeln, Schmp. 141–142°, Ausb. 48 % (Methode B). C₂₄H₂₁N₃O₂S (415.4) Ber.: C 69.4 H 5.10 N 10.1 Gef. C 69.4 H 5.07 N 10.0. IR: 3300 cm⁻¹ (NH). UV: λ_{max} (log ε) = 246 (4.48); 203 nm (4.63). MS: m/z (rel. Int.) = 280 (56 % M⁺-C₆H₅NCS), 135 (100 % C₆H₅NCS). NMR: δ(ppm) = 2.95–3.28 (m, 2H, CH₂), 3.30–3.74 (m, 2H, CH₂), 5.46 (s, 2H, C₆H₅CH₂), 7.14–8.37 (m mit AB-System, J_{AB} = 9 Hz, 14H, Aromaten), 9.47 (s, NH).

2-(*N-p*-Nitrobenzyl-4,4-dimethyl-pyrrolidin-2-yliden)-dithioessigsäure (9)

2 h nach der CS₂-Zugabe krist. **9** in feinen gelben Nadeln bei Raumtemp. aus Toluol, Ausb. 65 %, Schmp. 202–203° (DMF), Methode B. C₁₅H₁₈N₂O₂S₂ (322.3) Ber. C 55.9 H 5.63 N 8.7 Gef.: C 56.1 H 5.61 N 8.8. IR: 1160 (C=S), 865 cm⁻¹ (SH). UV: λ_{max} (log ε) = 391 (4.22), 352 (4.04), 259 nm (4.11). MS (12 eV): m/z (rel. Int.) = 322 (4 % M⁺), 246 (71 % M⁺-CS₂), 231 (20 % 246-CH₃), 76 (100 % CS₂). NMR (DMF-d₇, 60°): δ(ppm) = 1.16 (s, 6H, CH₃), 3.04 (s, 2H, CH₂), 3.38 (s, 2H, CH₂), 4.41 (s, 2H, C₆H₅CH₂), 6.31 (s, 1H, Vinyl-H), 7.18, 7.75 (AB-System, J_{AB} = 9 Hz, 5H, Aromaten und SH).

***N-p*-Nitrobenzyl-2-bis(2-methylthio)-vinyl-4,4-dimethyl-Δ¹-pyrroliniumiodid (10)**

9 wird im 10fachen Überschuß CH₃I 3 d bei Raumtemp. gerührt. CH₃I wird abdest., der Rückstand kristallisiert aus Ethanol/Ether, Schmp. 140–142° (bronzene Nadeln), 80 %. C₁₇H₂₃IN₂O₂S₂ (478.3) Ber. C 42.7 H 4.81 N 5.9 Gef.: C 42.7 H 4.78 N 5.7. IR: 1555, 1340 cm⁻¹ (NO₂). NMR (DMF-d₇): δ(ppm) = 1.09 (s, 6H, CH₃), 2.49 (s, 3H, S-CH₃), 2.59 (s, 3H, S-CH₃), 3.25 (s, 2H, CH₂), 3.63 (s, 2H, CH₂), 5.14 (s, 2H, C₆H₅CH₂), 6.16 (s, 1H, Vinyl-H), 7.53, 8.08 (AB-System, J_{AB} = 9 Hz, 4H, Aromaten).

4-(*N-p*-Nitrobenzyl-4,4-dimethyl-pyrrolidin-2-yliden)-3-carbomethoxy-2-butencarbonsäuremethyl-ester (11a)

LPLC (Lichroprep Si 60, 15–25 μm, CH₂Cl₂, Säulendruck 9 bar, Elutionsdruck 0.5 bar), orangefarbene Nadeln (MeOH), Schmp. 149.5°, Ausb. 42 % (Methode A und B). C₂₀H₂₄N₂O₆ (388.4) Ber.: C 61.8 H 6.23 N 7.2 Gef.: C 61.8 H 6.11 N 7.3. IR: 1730, 1680 cm⁻¹ (C=O). UV: λ_{max} (log ε) = 370 (4.41), 262 (4.04), 201 nm (4.21). MS: m/z (rel. Int.) = 388 (24 % M⁺), 373 (11 % M⁺-CH₃), 357 (12 % M⁺-OCH₃), 329 (100 % M⁺-CO₂CH₃), 283 (14 %, 329-NO₂). NMR (90 MHz): δ(ppm) = 1.14 (s, 6H, CH₃), 2.57 (d, J = 1.4 Hz, 2H, CH₂), 3.13 (s, 2H, CH₂), 3.65 (s, 3H, CO₂CH₃), 3.90 (s, 3H, CO₂CH₃), 4.46 (s, 2H, C₆H₅CH₂), 4.91 (s, breit, 1H, Vinyl-H), 5.34 (s, 1H, Vinyl-H), 7.36, 8.20 (AB-System, J_{AB} = 7.6 Hz, 4H, Aromaten). ¹³C-NMR: δ(ppm) = 26.96 (q) CH₃ an C-4', 35.88 (s) C-4', 44.79 (t) C-3', 49.77 (t) C-5', 50.86 (q) CO₂CH₃, 52.31 (q) CO₂CH₃, 65.43 (t) C₆H₅CH₂, 89.28 (d) C-4, 105.71 (d) C-2, 123.96 (d) C-3 (Aromat), 127.85 (d) C-2 (Aromat), 144.28 (s) C-2', 147.39 (s) C-4 (Aromat), 149.62 (s), C-1 (Aromat), 157.24 (s), C-3, 166.87 (s) C=O, 170.41 (s) C=O.

4-(*N*-*p*-Nitrobenzyl-pyrrolidin-2-yliden)-4-phenyl-3-carbomethoxy-2-butencarbonsäuremethylester (11b)

Die Verbindungen **11b** und **12b** werden durch LPLC (Lichroprep Si60, 15–25 µm, Toluol/Aceton 97 : 3, Säulendruck 10 bar, Elutionsdruck 1,8 bar) getrennt, als erstes Produkt wird **11b** eluiert, 16 %, gelbes Öl, Methode B. C₂₄H₂₄N₂O₆ (436.5). Ber.: C 66.0 H 5.54 N 6.4 Gef.: C 66.2 H 5.48 N 6.3. IR: 1735, 1695 cm⁻¹ (C=O). UV: λ_{max} (log ε) = 278 (4.39), 203 nm (4.43). NMR: δ(ppm) = 1.45–2.58 (m, 4H, CH₂), 2.74–3.24 (m, 2H, CH₂), 3.63 (s, 3H, CO₂CH₃), 3.91 (s, 3H, CO₂CH₃), 4.35 (s, 2H, C₆H₅CH₂), 4.62 (s, 1H, Vinyl-H), 6.85–8.37 (m mit AB-System, J_{AB} = 9 Hz, 9H, Aromaten).

4-(*N*-*p*-Nitrobenzyl-4,4-dimethyl-pyrrolidin-2-yliden)-3-carbomethoxy-2-butencarbonsäuremethyl-ester (11c)

Das ölige Produkt krist. aus MeOH im Kühlschrank, Schmp. 107–108° (MeOH): feine gelbe Nadeln, 51 % (Methode B). C₂₀H₂₄BrNO₄ (422.3). Ber.: C 56.8 H 5.68 N 3.3 Gef.: C 57.1 H 5.32 N 3.2. IR: 1715, 1680 cm⁻¹ (C=O). UV: λ_{max} (log ε) = 380 (4.47), 218 (4.28), 201 nm (4.31). MS: m/z (rel. Int.) = 421 (21 % M⁺), 362 (70 % M⁺-CO₂CH₃), 302 (50 %, 362-CO₂-CH₃OH), 223 (36 % 302-Br), 169 (100 %, C₆H₄BrNO₂). NMR: δ(ppm) = 1.10 (s, 6H, CH₃), 2.42 (s, breit, 2H, CH₂), 3.11 (s, 2H, CH₂), 3.70 (s, 3H, CO₂CH₃), 3.84 (s, 3H, CO₂CH₃), 4.41 (s, 2H, C₆H₅CH₂), 5.31 (s, 1H, Vinyl-H), 6.70 (s, breit, 1H, Vinyl-H), 7.23, 7.54 (AB-System, J_{AB} = 8 Hz, 4H, Aromaten).

***N*-(*p*-Nitrobenzyl)-2,3-dicarbomethoxy-4-methylen-6,6-dimethyl-4,5,6,7-tetrahydro-1*H*-azepin (12a)**

Nach Abtrennung von **11a** wird **12a** bei der LPLC (gleiche Bed.) erhalten, hellgelbe Plättchen (MeOH), Schmp. 134–135°, Ausb. 34 % (Methode A und B). C₂₀H₂₄N₂O₆ (388.4) Ber.: C 61.8 H 6.23 N 7.2 Gef.: C 61.9 H 6.13 N 7.1. IR: 1715, 1685 cm⁻¹ (C=O). UV: λ_{max} (log ε) = 284 (4.41), 201 nm (4.31). MS: m/z (rel. Int.) = 388 (18 % M⁺), 373 (4 % M⁺-CH₃), 357 (9 % M⁺-OCH₃), 356 (7 % M⁺-CH₃OH), 341 (5 % 373-CH₃OH), 329 (100 % M⁺-CO₂CH₃), 313 (5 % 341-CO), 297 (21 % 329-CH₃OH). NMR (90 MHz): δ(ppm) = 1.18 (s, 6H, CH₃), 3.11 (s, 4H, CH₂), 3.58 (s, 3H, CO₂CH₃), 3.60 (s, 3H, CO₂CH₃), 4.50 (s, 2H, C₆H₅CH₂), 5.33, 6.08 (AB-System, J_{AB} = 2.1 Hz, Vinyl-H), 8.14, 8.22 (AB-System, J_{AB} = 7.6 Hz, 4H, Aromaten). ¹³C-NMR: δ(ppm) = 26.70 (q) CH₃ an C-6, 35.31 (s) C-6, 49.82 (t) C-5, 50.70 (q) CO₂CH₃, 51.90 (q) CO₂CH₃, 52.47 (t), C-7, 67.09 (t) C₆H₅CH₂, 93.79 (s) C-4, 123.75 (d) C-3 (Aromat), 127.54 (t) = CH₂, 127.64 (d) C-2 (Aromat), 137.44 (s) C-3, 144.44 (s) C-4 (Aromat), 147.24 (s) C-1 (Aromat), 163.21 (s) C-2, 167.92 (s) C=O, 168.65 (s) C=O.

***N*-(*p*-Nitrobenzyl)-2,3-dicarbomethoxy-4-benzyliden-4,5,6,7-tetrahydro-1*H*-azepin (12b)**

Nach Abtrennung von **11b** erhält man bei der LPLC 13 % **12b**, Schmp. 164° (MeOH). C₂₄H₂₄N₂O₆ (436.5) Ber.: C 66.0 H 5.54 N 6.4 Gef.: C 66.1 H 5.51 N 6.3. IR: 1705, 1670 cm⁻¹ (C=O). UV: λ_{max} (log ε) = 340 (sh, 3.61), 279 (4.47), 206 nm (4.19). MS: m/z (rel. Int.) = 436 (100 % M⁺), 405 (18 % M⁺-OCH₃), 377 (81 % M⁺-CO₂CH₃), 345 (30 % 377-CH₃OH), 317 (15 % 345-CO). NMR: δ(ppm) = 1.76–2.31 (m, 2H, CH₂), 3.12–3.49 (m, 4H, CH₂), 3.52 (s, 6H, CO₂CH₃), 4.75 (s, 2H, C₆H₅CH₂), 6.36 (s, 1H, Vinyl-H), 6.76–8.01 (m mit AB-System, J_{AB} = 9 Hz, 9H, Aromaten).

8-Benzoyl-2,2-dimethyl-5-(*p*-nitrophenyl)-6-phenyl-1,2-dihydro-3*H*-pyrrolo[1,2-*a*]azepin (13)

Der direkt ausgefallene Niederschlag wird aus MeOH umkrist., Schmp. 191°: gelbe Nadeln, Ausb. 43 % (Methode A). C₃₀H₂₆N₂O₃ (462.5) Ber.: C 77.9 H 5.67 N 6.1 Gef.: 77.9 H 5.63 N 6.0 IR.: 1645 cm⁻¹ (C=O) UV: λ_{max} (log ε) = 368 (3.57), 260 (4.59) 203 nm (4.76) MS: m/z (rel. Int.) = 462 (56 % M⁺), 447 (20 % M⁺-CH₃), 105 (100 % C₆H₅CO). NMR: δ(ppm) = 1.12 (s, 6H, CH₃), 3.10 (s, 2H, CH₂), 4.37 (s, 2H, CH₂), 6.93 (s, 2H, Olefin-H), 7.09–8.36 (m mit AB-System, J_{AB} = 9 Hz, 14H,

Aromaten). $^{13}\text{C-NMR}$: $\delta(\text{ppm}) = 27.22$ (q) CH_3 , 41.73 (s) C-2, 52.57 (t) C-1, 69.16 (t) C-3, 106.75 (d) C-9, 124.32 (d) C-7, 123.80, 127.28, 127.64, 128.06, 128.31, 129.25, 129.77, 131.94 (d) Aromaten, 136.87, 138.01, 139.20, 139.88, 140.29, 145.89, 147.29, 151.28 (s) sp^2 -C-Atome, 196.33 (s) C=O.

1.1.2-Tricyano-3-(*N-p*-nitrobenzyl-4.4-dimethyl-pyrrolidin-2-yliden)-1-propen (14)

Zweimalige SC (Al_2O_3 neutr., Akt. II–III, CH_2Cl_2) liefert 46 %, Schmp. 154–155° (MeOH/Ether): orange Nadeln, Methode A. $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_2$ (347.4) Ber.: C 65.7 H 4.93 N 20.2 Gef.: C 65.9 H 5.05 N 20.0: IR: 2220 cm^{-1} (C≡N). UV: $\lambda_{\text{max}}(\log \epsilon) = 446$ (4.63), 430 (sh, 4.53), 255 (4.11), 201 nm (4.20). MS: m/z (rel. Int.) = 347 (68 % M^+), 320 (42 % $\text{M}^+ - \text{HCN}$), 281 (100 % $\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_2\text{N}_2$). NMR: $\delta(\text{ppm}) = 1.23$ (s, 6H, CH_3), 3.27 (s, 2H, CH_2), 3.56 (s, 2H, CH_2), 4.73 (s, 2H, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$), 5.82 (s, 1H, Vinyl-H), 7.50, 8.36 (AB-System, $J_{\text{AB}} = 9\text{ Hz}$, 4H, Aromaten).

1.2.2-Tricyano-2-(*N-p*-nitrobenzyl-2-phenyl- Δ^2 -pyrrolin-3-yl)-ethylen (15)

7 und Tetracyanethylen werden nach Methode A umgesetzt; durch SC (Al_2O_3 neutr., Akt. II–III, CH_2Cl_2) erhält man 15, Ausb. 32 %, orangerote Nadeln (MeOH), Schmp. 237–238° (Zers.). $\text{C}_{22}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_2$ (381.4) Ber.: C 69.3 H 3.96 N 18.4 Gef.: C 69.2 H 3.95 N 18.3. IR: 2210 cm^{-1} (C≡N). UV: $\lambda_{\text{max}}(\log \epsilon) = 466$ (4.71), 261 (4.08), 202 nm (4.38) MS: m/z (rel. Int.) = 381 (52 % M^+), 246 (100 % $\text{M}^+ - \text{C}_7\text{H}_6\text{NO}_2$), 245 (91 % 246-H), 218 (49 % 245-HCN). NMR (90 MHz, CD_3NO_2): $\delta(\text{ppm}) = 3.44$ – 3.54 (m, 2H, CH_2), 4.00–4.11 (m, 2H, CH_2), 4.72 (s, 2H, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$), 7.41–8.25 (m mit AB-System, $J_{\text{AB}} = 9\text{ Hz}$, 9H, Aromaten).

Literatur

- 1 G. Dannhardt und R. Obergrusberger, Arch. Pharm. (Weinheim) 312, 896 (1979).
- 2 R. Huisgen, R. Grashey und E. Steingruber, Tetrahedron Lett. 1963, 1441.
- 3 R. Lukes und V. Dedek, Collect. Czech. Chem. Commun. 24, 391 (1959); W. Schneider, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 57, 523 (1924); O. Mumm, H. Hinz und J. Diederichsen, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 72, 2107 (1939).
- 4 G. Dannhardt und R. Obergrusberger, Arch. Pharm. (Weinheim) 312, 498 (1979).
- 5 W.O. Foye und J.M. Kauffman, J. Pharm. Sci. 69, 477 (1980).
- 6 G. Dannhardt und R. Obergrusberger, Arch. Pharm. (Weinheim) 311, 977 (1978).
- 7 L.M. Jackman und S. Sternhell, Applications of Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy in Organic Chemistry, 2nd Ed., S. 277, Pergamon Press Ltd., London 1969.

[PH 351]