

Regioselektive N-Alkylierung eines Enaminons der Pyrrolidinreihe

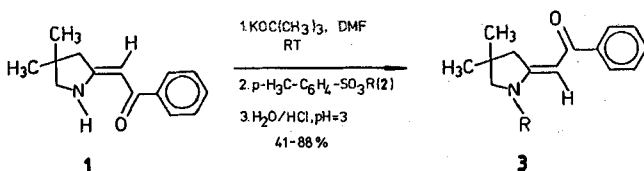
Regioselective N-Alkylation of a Pyrrolidine Enaminone

Gerd Dannhardt*, Brigitte Paulus und Klaus Ziereis

Institut für Pharmazie der Universität Regensburg, Universitätsstraße 31,
D-8400 Regensburg 1, West Germany

Eingegangen am 7. März 1988

Z-s-Z-Enaminone mit semicyclischer C=C-Bindung der Pyrrolidinreihe¹⁾ sind Synthone zum Aufbau von Spirothiopyranen²⁾, Thienoazepinen³⁾, Pyrazolen⁴⁾ und Isoxazolen⁵⁾ in Anellierungs- bzw. Ringtransformationsreaktionen. Als ambidentes Nucleophil kann **1** am C-, N- oder O-Atom alkyliert werden. Ausgehend vom Anion des Enaminons **1** läßt sich die Regiochemie der Alkylierung über das Alkalikation und die „Härte“ des Elektrophils beeinflussen, mit der Möglichkeit, spezifisch am N- bzw. C-Atom zu substituieren⁶⁾.



Über die konkurrierende Spaltung von C-O- bzw. S-O-Bindung in Sulfonsäureestern sind Nucleophile alkylier- bzw. sulfonierbar; im Falle sterisch anspruchsvoller Ester ist der Anteil der S-O-Spaltung stark reduziert⁷⁾. Setzt man das mit K-tert.-butylat in Dimethylformamid erzeugte Anion des Enaminons **1** und die Toluolsulfonsäureester **2** um, so entstehen nur alkylierte Enaminone **3** mit hoher N-Regioselektivität. Durch HPLC⁸⁾ wird für die Methylierung N-Spezifität gezeigt mit 81.8 % **3a** und 18.2 % unumgesetztem Enaminon; bei der Benzilylierung resultieren 81.7 % **3e** neben 12.4 % Edukt und 5.9 % C-benzyliertem Enaminon. Die entspr. C-Alkyl-Derivate lassen sich aus dem Li-Salz von **1** und Methyljodid bzw. Benzylbromid nach Lit.^{1,6)} darstellen. Da für die übrigen Umsetzungen im DC nur N-alkylierte Produkte nachzuweisen sind (**3b**, **3c**, **3d**) wird auf eine HPLC-Bestimmung verzichtet und die Ausbeuten an **3** sowie der Anteil des Eduktes **1** nach präp. SC bestimmt. Die Struktur der N-Alkyl-Enaminone **3** läßt sich anhand der ¹H-NMR-Daten (s. Tab.) sichern. Die Konfigurationsänderung der C=C-Bindung von Z nach E beim Übergang von **1** nach **3** folgt aus ¹H¹H-Differenz-Kern-Overhauser-Spektren, da z. B. beim Einstrahlen in das N-CH₃-Singulett von **3a** eine Intensitätszunahme für das Vinyl-H-Signal – und *vice versa* – beobachtet wird (vgl. dazu auch Lit.¹⁾).

Die an der Modellsubstanz **1** gezeigte N-Regioselektivität der Alkylierung mit Toluolsulfonsäureestern gilt allgemein für die von uns dargestellten Enaminone der Pyrrolidinreihe.

Dem Fonds der Chemischen Industrie danken wir für die Unterstützung unserer Arbeiten.

Experimenteller Teil

Allg. Angaben: s.³⁾.

Alle Versuche werden unter Feuchtigkeitsausschluß und Schutzgas-Atmosphäre durchgeführt.

N-Alkyl-(4,4-dimethylpyrrolidin-2-ylidene)-acetophenone (**3**); allgemeine Vorschrift

Das Enaminon (**1**; 0.43 g, 2 mmol) wird in wasserfreiem Dimethylformamid (6 ml) gelöst, anschließend gibt man gepulvertes Kalium-tert.-butylat (0.26 g, 2.3 mmol) in einer Portion bei Raumtemp. zu. Nach 15 min Rühren spritzt man den in wasserfreiem Dimethylformamid (6 ml) gelösten p-Toluolsulfonsäureester (**2**; 3 mmol) zu und rührt weitere 12 h bei Raumtemp. Die Lösung wird auf Eiswasser gegossen und mit 2N HCl auf pH 3 eingestellt. Man schüttelt dreimal mit je 10 ml Methylchlorid die Wasserphase aus, trennt die org. Phase ab und trocknet sie über Natriumsulfat. Das nach Abdestillieren des Methylchlorids zurückbleibende Produkt wird durch SC und Umkristallisation bzw. Destillation (s. Tabelle) gereinigt.

Literatur

- G. Dannhardt, Y. Geyer, R. Obergrusberger und K. Ziereis, *Chemiker-Ztg.* **111**, 237 (1987).
- G. Dannhardt, A. Grobe und R. Obergrusberger, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **320**, 455 (1987).
- G. Dannhardt, A. Grobe und R. Obergrusberger, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **320**, 582 (1987).
- G. Dannhardt, Y. Geyer, K. K. Mayer und R. Obergrusberger, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **321**, 17 (1988).
- G. Dannhardt, A. Grobe, S. Gußmann, R. Obergrusberger und K. Ziereis, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **321**, 163 (1988).
- T. Burgemeister, G. Dannhardt, E. Eibler, B. Paulus und K. Ziereis, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **321**, 345 (1988).
- T. Netscher und H. Prinzbach, *Synthesis* **1987**, 683 und dort zit. Lit.
- Phase: Merck CH 18/2 LiChrospher, 5 µm; Säule 25 × 4 mm. Eluens: 40 % 0.01 m Essigsäure/0.01 m Natriumacetat/0.01 m Decyltrimethylammoniumbromid, 60 % MeOH. Druck 250 bar, Fluß 1 ml/min, UV-Detektion bei 254 nm.

[KPh 466]

Tab.: N-alkylierte Enaminone 3 durch Reaktion des Enaminons 1 mit p-Toluolsulfonsäureestern 2

3	R	Ausbeute (%)	Summenformel ^{a)} (Molmasse)	Schmp. (°C) (umkrist. aus) Sdp. (°C/Torr)	IR (KBr) ^{b)} ν (cm ⁻¹)	MS (70 eV) ^{c)} m/z (rel. Intensität in %)	¹ H-NMR (CDCl ₃ /TMS) ^{d)} δ , J (Hz)
a	CH ₃	82 ^{e)}	C ₁₅ H ₁₉ NO (229.3)	112–113 ^{f)} Petroether 40/60	1625	229(58), 214(100), 212(18), 196(10), 152(42), 124(9), 105(19)	1.11 (s, 6H, CH ₃); 2.86 (s, 3H, CH ₃); 3.11 (s, 2H, CH ₂); 3.15 (s, 2H, CH ₂); 5.15 (s, 1H, =CH); 7.21–7.98 (m, 5H arom.)
b	C ₂ H ₅	41 ^{f)}	C ₁₆ H ₂₁ NO (243.3)	200/0.1	1630	243(66), 228(100), 226(55), 210(10), 138(60), 105(75)	1.13 (s, 6H, CH ₃); 1.20 (t, 3H, J = 7.5, CH ₃); 3.13 (s, 2H, CH ₂); 3.19 (q, 2H, J = 7.5, CH ₂); 5.72 (s, 1H, =CH); 7.23–7.96 (m, 5H arom.)
c	n-C ₄ H ₉	72 ^{g)}	C ₁₈ H ₂₅ NO (271.4)	220/0.1	1630	271(27), 256(23), 242(18), 228(6), 166(57), 152(29), 124(92), 105(100)	0.95 (t, 3H, J = 6.6, CH ₃); 1.15 (s, 6H, CH ₃); 1.20–1.82 (m, 4H, CH ₂); 3.18 (s, 2H, CH ₂); 3.25 (s, 2H, CH ₂); 3.27 (t überlagert, 2H, CH ₂); 5.75 (s, 1H, =CH); 7.25–8.00 (m, 5H arom.)
d	CH ₂ CH=CH ₂	88 ^{h)}	C ₁₇ H ₂₁ NO (255.3)	210/0.1	1625	255(47), 254(45), 240(26), 236(20), 227(15), 205(25), 204(28), 200(26), 150(100), 105(40)	1.05 (s, 6H, CH ₃); 3.03 (s, 2H, CH ₂); 3.15 (s, 2H, CH ₂); 3.65–3.85 (m, 2H, CH ₂); 4.95–5.28 (m, 2H, =CH ₂); 5.45–5.95 (m, 1H, =CH allyl.); 5.66 (s, 1H, =CH); 7.17–7.96 (m, 5H arom.)
e	CH ₂ C ₆ H ₅	82 ⁱ⁾	C ₂₁ H ₂₃ NO (305.4)	135–136 ^{j)} Ether	1630	305(96), 304(100), 290(35), 228(18), 200(66), 105(45)	1.08 (s, 6H, CH ₃); 3.05 (s, 2H, CH ₂); 3.20 (s, 2H, CH ₂); 4.40 (s, 2H, CH ₂); 5.86 (s, 1H, =CH); 7.02–7.91 (m, 5H arom.)

a) Die Mikroanalysen stimmen mit den berechneten Werten gut überein: C $\pm$ 0.30, H $\pm$ 0.14, N $\pm$ 0.30.

b) IR-Gerät: Beckman Acculab III (im Falle der Öle 3b, c, d kapillare Schicht).

c) MS-Gerät: Varian MAT CH5.

d) NMR-Gerät: Varian EM 390.

e) Reinigung durch Säulenchromatographie (SiO₂, Methylchlorid/Essigester 9:1), danach Umkristallisation.f) 52 % 1 durch Säulenchromatographie (SiO₂, Diisopropylether/Essigester 8:2) von 3b abgetrennt, danach Kugelrohrdestillation.g) 20 % 1 durch Säulenchromatographie (SiO₂, Methylchlorid/Ether 9.5:0.5) von 3c abgetrennt, danach Kugelrohrdestillation.h) Zuerst Säulenchromatographie (SiO₂, Diisopropylether), dann Kugelrohrdestillation.

i) Reinigung durch Kugelrohrdestillation (250/0.1), danach Umkristallisation.

j) Die Schmelzpunkte sind mit dem Apparat nach Dr. Tottoli (Fa. Büchi) bestimmt und nicht korrigiert.