

Kurzmitteilungen

Enaminodiester und -monoester mit semicyclischer C=C-Bindung der Pyrrolidin- und Imidazolidin-Reihe

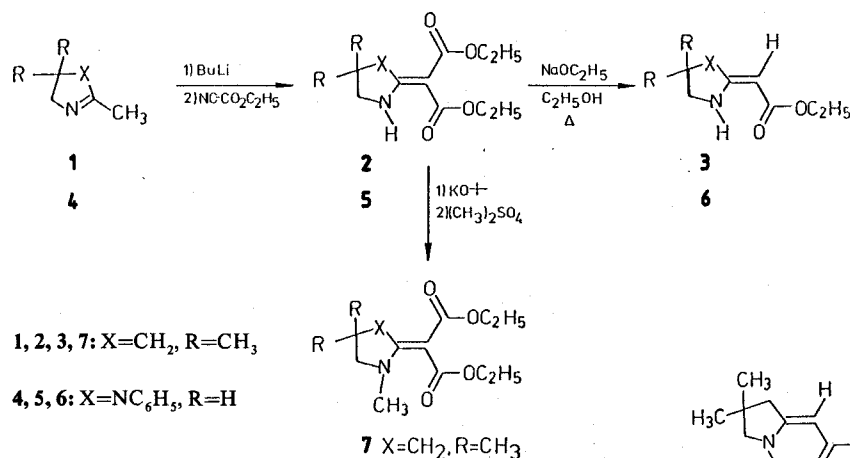
Enaminodiesters and Monoesters with a Semicyclic C=C-Bond of the Pyrrolidine and Imidazolidine Series

Gerd Dannhardt*, Stefan Laufer und Klaus Ziereis

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

Eingegangen am 25. Januar 1988

Enaminoester sind wichtige Edukte für den Aufbau bicyclischer N-Heterocyclen¹⁾ und von Alkaloiden, z. B. Saxitoxin²⁾ und Lupinin³⁾. Im Rahmen unserer Untersuchungen zur Synthese GABA-analoger Substanzen durch Ringtransformation von Pyrrolidin- bzw. Imidazolidin-Enaminonen^{4, 5)} sind auch Enaminoester dieser Heterocyclen von Interesse:

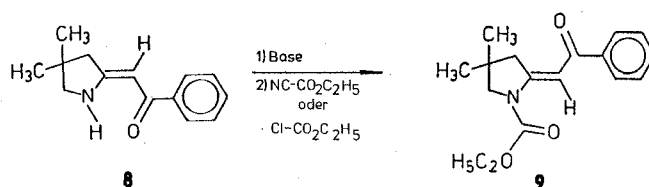


Bei der Umsetzung des aus 2,4,4-Trimethyl-1-pyrrolin (**1**) und Butyllithium erzeugten Azaallylanions mit der equimolaren Menge Cyanameisensäureethylester entstehen Enaminodiester **2** und Monoester **3** im Verhältnis 5:1, die so getrennt werden. Da auch bei einem Überschuß an Cycloimin **1** das 1:2-Addukt dominiert, wird **2** mit NaOC₂H₅ in den Monoester **3** überführt. Entsprechende Befunde erhält man für die Reaktion des 2-Imidazolins **4** zum Diester **5** bzw. Enaminomonoester **6**. Nebenprodukt (12 % Ausb.) der Darstellung von **6** aus **5** ist 1-Phenyl-2-imidazolidinon⁶⁾.

Die Bildung der 1:2-Addukte **2** und **5** folgt aus den spektroskopischen Daten (s. Exp. Teil), insbesondere den Aufspaltungsmustern und den Signallflächenintegrationen der ¹H-NMR-Spektren. Die in den Z-s-Z-Enaminonen⁷⁾ gefundene Shiftdifferenz von ca. 0.8 ppm für die Pyrrolidinprotonen an C-3 und C-5 verringert sich z. B. in **2** auf 0.42 ppm, da durch den Anisotropieeffekt der C=O-Funktion das Signal der C-3-Protonen paramagnetisch verschoben wird; im Monoester **3** sind die Singulets der genannten Protonen wieder stark separiert ($\Delta\delta = 0.92$ ppm). Aufgrund dieser ¹H-NMR-Daten, in Verbindung mit unseren Untersuchungen an Enaminonen der Pyrrolidin-⁷⁾ bzw. der Imidazolidin-Reihe⁵⁾ läßt sich für **3** die Z-s-Z-Konfiguration bzw. – bei gleicher stereochemischer Anordnung, aber geänderten Prioritäten – die E-s-Z-Konfiguration für **6** plausibel machen. Wie bei den Enaminonen⁷⁾ erfolgt durch die N-Methylierung

von **3** mit K-tert.-butylat/Dimethylsulfat⁸⁾ Konfigurationsumkehr zum E-**7** (Shiftdifferenz der C-2/C-3-Protonen 0.27 ppm).

Die beschriebenen O- bzw. C-Selektivität der Acylierung mit Chlor- bzw. Cyanameisensäureester⁹⁾ ist für eine C/N-Differenzierung auf Anionen der Pyrrolidinenaminone nicht



übertragbar. Setzt man das deprotonierte Enaminon **8** mit beiden Acylierungsmitteln bei Variation der Basen sowie der Lösungsmittel (s. dazu auch⁸⁾) um, so wird ausschließlich das N-Ethoxycarbonyl-enaminon **9** isoliert, das von uns bereits auf anderem Wege dargestellt wurde⁸⁾. Dieses Ergebnis steht in Übereinstimmung mit der N-Acylierung eines 2-Pyrrolidons durch Cyanameisensäureester bei der Anatoxin-Synthese¹⁰⁾.

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

Experimenteller Teil

Allgemeine Angaben s.¹¹⁾

(4,4-Dimethyl-pyrrolidin-2-yliden)-malonsäurediethylester (**2**)

Bei -70 °C werden 10 mmol 2,4,4-Trimethyl-1-pyrrolin (**1**) in 10 ml absol. THF mit 10.5 mmol Butyllithium metalliert.

Nach 30 min spritzt man die Lösung von 10 mmol Cyanessigsäureethylester in 10 ml absol. THF zu und rührt noch 1 h bei dieser Temp. Der Ansatz wird auf Raumtemp. gebracht und nach 6 h mit H_2O hydrolysiert. THF wird abdestilliert und der Rückstand mehrmals mit CH_2Cl_2 ausgeschüttelt. Aus den vereinigten org. Phasen isoliert man **2** und **3**, die durch SC (SiO_2 , Diisopropylether = DIPE) getrennt werden, Rf **3** = 0.69, Rf **2** = 0.48. Ausb. **3**: 39 %, **2**: 8 %. **3** wird durch Kugelrohrdestillation (10^{-2} Torr, 200 °C) gereinigt und als zähflüssiges Öl erhalten. – $C_{13}H_{21}NO_4$ (255.3) Ber. C 61.2 H 8.29 N 5.5 Gef. C 61.0 H 8.14 N 5.3. – IR (kap. Schicht): 3320 (NH); 1700; 1660 cm^{-1} (C=O). – 1H -NMR: δ (ppm) = 1.07 (s, 6H, CH_3), 1.26 (t, J = 7.2 Hz, 6H, CH_3), 2.85 (s, 2H, CH_2), 3.27 (s, 2H, CH_2), 4.18 (q, J = 7.2 Hz, 4H, CH_2), 9.33 (s breit, 1H, NH, austauschb.). – MS: m/z (rel. Int.) = 255 (53, M^+), 210 (76, $M - OCH_2H_3$), 182 (33, 210 – CO), 111 (100, $C_7H_{13}N$).

(4,4-Dimethyl-pyrrolidin-2-yliden)-essigsäureethylester (3)

Zu 0.194 g (2.85 mmol) $NaOC_2H_5$ in 20 ml absol. EtOH gibt man 0.70 g (2.8 mmol) des in 5 ml absol. EtOH gelösten Diesters **2** in einer Portion und erhitzt anschließend 8 h unter Rückfluß. Nach dem Abkühlen wird EtOH abdestilliert, der Rückstand in H_2O aufgenommen und mehrmals mit CH_2Cl_2 ausgeschüttelt. Aus den org. Phasen isoliert man **3**, das bei der SC (SiO_2 , DIPE) vor nicht umgesetztem **2** (0.07 g) eluiert wird; Ausb. 0.21 g (46 % bezogen auf umgesetztes **2**), Schmp. 72–73 °C (Pentan). – $C_{10}H_{17}NO_2$ (183.2) Ber. C 65.5 H 9.35 N 7.6 Gef. C 65.6 H 9.24 N 7.4 – IR: 3360 (NH); 1655 cm^{-1} (C=O). 1H -NMR: δ (ppm) = 1.06 (s, 6H, CH_3), 1.22 (t, J = 7.2 Hz, 3H, CH_3), 2.27 (s, 2H, CH_2), 3.19 (s, 2H, CH_2), 4.06 (q, J = 7.2 Hz, 2H, CH_2), 4.47 (s, 1H, Vinyl-H), 7.74 (s breit, 1H, NH, austauschb.). – MS: m/z (rel. Int.) = 183 (42, M^+), 168 (7, $M - CH_3$), 138 (84, $M - OC_2H_5$), 155 (3, $M - C_2H_4$), 122 (35, 168 – C_2H_5OH), 111 (100, $C_7H_{13}N$).

(1-Phenyl-imidazolidin-2-yliden)-malonsäurediethylester (5)

Durchführung analog **2** aus **4**¹³⁾. Ausb. 55 %, SC (SiO_2 , Essigsäureethylester), Schmp. 131 °C (Et_2O). – $C_{16}H_{20}N_2O_4$ (304.3) Ber. C 63.1 H 6.62 N 9.2 Gef. C 62.9 H 6.51 N 9.1. – IR: 3320 (NH); 1705; 1640 cm^{-1} (C=O). – 1H -NMR: δ (ppm) = 1.10 (t, J = 7.5 Hz, 6H, CH_3), 3.57–4.31 (m, 8H, CH_2), 7.00–7.55 (m, 5H arom.), 8.94 (s, breit, 1H, NH, austauschb.). – MS: m/z (rel. Int.) = 304 (56, M^+), 259 (23, $M - OC_2H_5$), 232 (77, $M - C_2H_4 - CO_2$), 213 (39, 259 – C_2H_5OH), 160 (100, 232 – $C_2H_4 - CO_2$), 106 (67, C_7H_8N).

(1-Phenyl-imidazolidin-2-yliden)-essigsäureethylester (6)

Durchführung analog **3**. Ausb. 40 %, SC (SiO_2 , EE), Schmp. 138 °C (Et_2O). – $C_{13}H_{16}N_2O_2$ (232.3) Ber. C 67.2 H 6.94 N 12.1 Gef. C 67.1 H 6.89 N 12.0. – IR: 3350 (NH), 1650 cm^{-1} (C=O). – 1H -NMR: δ (ppm) = 1.18 (t, J = 7.5 Hz, 3H, CH_3), 3.50–3.94 (m, 4H, CH_2), 4.08 (q, J = 7.5

Hz, 2H, CH_2), 4.28 (s, 1H, Vinyl-H), 7.02–7.50 (m, 5H, arom.), 7.85 (s breit, 1H, NH, austauschb.). – MS: m/z (rel. Int.) = 232 (73, M^+), 187 (51, $M - OC_2H_5$), 159 (100, 187 – CO), 106 (83, C_7H_8N).

(1,4,4-Trimethyl-pyrrolidin-2-yliden)-malonsäurediethylester (7)

Die N-Methylierung von **2** gelingt mit K-tert.-butylat/Dimethylsulfat in THF nach⁸⁾, Ausb. 75 %. Nach Kugelrohrdestillation (10^{-2} Torr, 170 °C) kristallisiert **7** beim Anreiben, Schmp. 41–42 °C. – $C_{14}H_{23}NO_4$ (269.3) Ber. C 62.4 H 8.61 N 5.2 Gef. C 62.2 H 8.60 N 5.0. – IR: 1710, 1685 cm^{-1} (C=O). – 1H -NMR: δ (ppm) = 1.05 (s, 6H, CH_3), 1.23 (t, J = 7.2 Hz, 6H, CH_3), 2.78 (s, 3H, CH_3), 2.91 (s, 2H, CH_2), 3.18 (s, 2H, CH_2), 4.13 (q, J = 7.2 Hz, 4H, CH_2). – MS: m/z (rel. Int.) = 269 (50, M^+), 224 (98, $M - OC_2H_5$), 196 (39, 224 – CO), 178 (38, 224 – C_2H_5OH), 151 (47, 224 – $CO_2C_2H_5$), 125 (100, $C_8H_{15}N$).

Literatur

- 1 P. Brunerie, J. P. Celerier, M. Huche und G. Lhommet, *Synthesis* 1985, 725.
J. P. Celerier, C. Estenazi, G. Lhommet und P. Maitte, *J. Heterocycl. Chem.* 16, 953 (1979).
- 2 H. Taguchi, H. Yazawa, J. F. Amett und Y. Kishi, *Tetrahedron Lett.* 1977, 627.
- 3 G. C. Gerraus, A. S. Howard und B. S. Orlor, *Tetrahedron Lett.* 1975, 4171.
- 4 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).
- 5 G. Dannhardt und S. Laufer, *Synthesis* im Druck.
- 6 A. F. McKay und R. O. Braun, *J. Org. Chem.* 16, 1829 (1951).
- 7 G. Dannhardt, Y. Geyer, R. Obergrusberger und K. Ziereis, *Chemiker-Ztg.* 111, 237 (1987). – Zur Kristallstruktur siehe: G. Dannhardt und T. Debaerdemaeker, *Chemiker-Ztg.* 111, 310 (1987).
- 8 Th. Burgemeister, G. Dannhardt, E. Eibler, J. Paulus und K. Ziereis, *Arch. Pharm. (Weinheim)* 321, 345 (1988).
- 9 M. Yamato, H. Yoshida, K. Ikezawa und Y. Kohashi, *Chem. Pharm. Bull.* 34, 71 (1986).
- 10 W. N. Speckamp, K. H. Helching, H. Hiemstra und W. J. Klaver, *Tetrahedron Lett.* 1986, 4799.
- 11 D. Dannhardt, A. Grobe und R. Obergrusberger, *Arch. Pharm. (Weinheim)* 320, 582 (1987).
- 12 R. Bonnet, V. M. Clark, A. Giddey und A. Todd, *J. Chem. Soc.* 1959, 2087.
- 13 H. C. Chitwood und E. E. Reid, *J. Am. Chem. Soc.* 57, 2424 (1935).

[KPh 459]