

3-Alkyliden-2-pyrrolidone durch Wittig-Reaktion (eine einfache Coryda-lactam-Synthese)

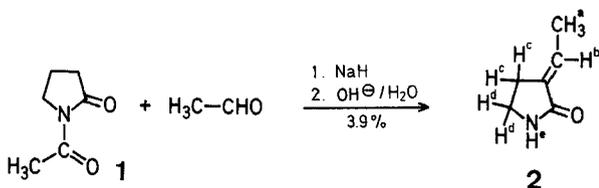
Heinrich WAMHOFF*, Rainald LOHMAR¹

Institut für Organische Chemie und Biochemie der Universität D-5300 Bonn, Max-Planck-Straße 1

Während für die Synthese von 2-Alkylidenlactonen inzwischen zahlreiche Darstellungsverfahren vorliegen², ist die Zahl der heute bekannten 2-Alkylidenlactame verhältnismäßig gering. So wurde die Bildung von 3-Äthyliden-2-pyrrolidon (2-Äthyliden-4-butanlactam, **2**) erstmals 1964 erwähnt³.

Kametani et al.⁴ isolierten **2** wenig später als Inhaltsstoff („Alkaloid P“) aus *Corydalis pallida* var. *tenuis* (Yatabe) und bezeichneten es als „Coryda-lactam“. Der gleiche Arbeitskreis beschrieb 1971⁵ zur Sicherung der Konstitution eine 5-stufige Synthese des Coryda-lactams, die jedoch nur geringe Ausbeuten an **2** liefert. Wir möchten eine einfache Synthese des Coryda-lactams beschreiben, die sich auch auf die Herstellung anderer 3-Alkyliden-2-pyrrolidone ausdehnen läßt.

Nachdem die NaH-katalysierte Kondensation mit ausreichend elektronen-ziehenden Resten am N-Atom substituierter γ -Lactame mit aromatischen Aldehyden glatt abläuft⁶, erbringt eine Übertragung auf 1-Acetyl-2-pyrrolidon und Acetaldehyd aufgrund zahlreicher Nebenreaktionen (wie z. B. aldol-artige Selbstkondensation) erwartungsgemäß nur geringe Ausbeuten (3.9%) an Coryda-lactam.



Die Anwendung der Carbonyl-Olefinierung nach Wittig stellt jedoch eine problemlose und ergiebige Herstellungsmethode für **2** dar. Als Ausgangsverbindung diente 1-Benzoyl-3-bromo-2-pyrrolidon (**5**), welches nach Überarbeitung einer früheren Vorschrift⁷ nun in guten Ausbeuten zugänglich ist.

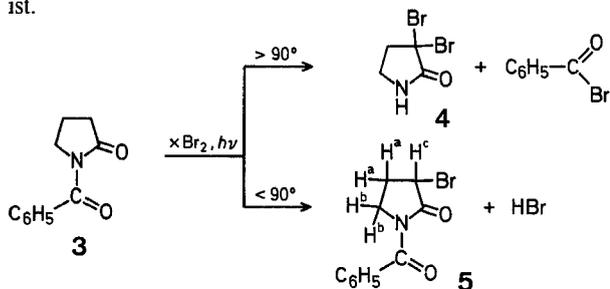
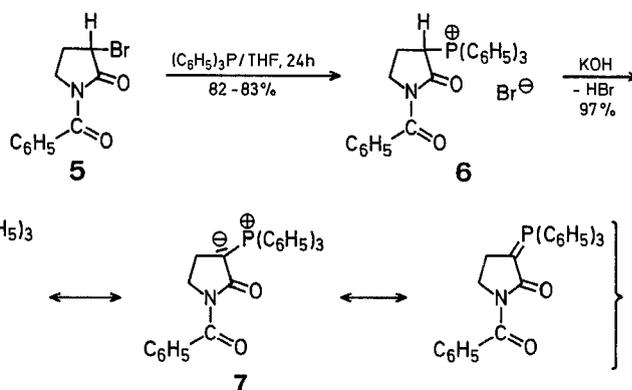


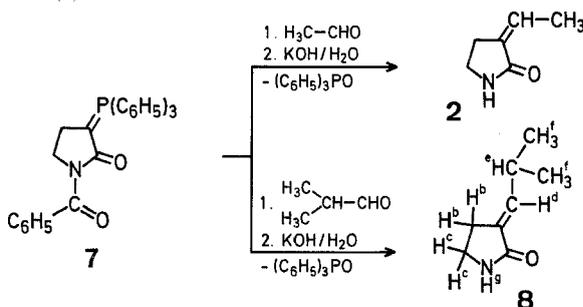
Tabelle. Reaktionsbedingungen und Ausbeuten an **4** und **5**

Mol-Verhältnis 3: Brom	Reaktions- temperatur	Ausbeute [%] 4	5
2:1	90–95°	56	2
1:1	80–85°	–	68

Ähnlich einer von Fliszar et al.⁹ beschriebenen Methode findet mit Triphenylphosphin Austausch zum 1-Benzoyl-2-oxopyrrolidin-3-yl-triphenylphosphonium-bromid (**6**) statt, das durch wäßriges Alkali in das resonanz-stabilisierte¹⁰ 1-Acyl-3-triphenylphosphoranyliden-2-pyrrolidon (**7**) übergeführt wird.



Acetaldehyd reagiert mit **7** in einer Wittig-Reaktion unter Abspaltung von Triphenylphosphin-oxid, und nach alkalischer Abspaltung der 1-Benzoyl-Gruppe wird Coryda-lactam (**2**) in 35% Ausbeute erhalten.



Versuche zur Herstellung des noch unbekanntenen 3-Methylen-2-pyrrolidons aus **7** und Formaldehyd oder Paraformaldehyd blieben bisher ohne Erfolg. Hingegen reagiert 2-Methylpropanal zum erwarteten 3-(2-Methylpropyliden)-2-pyrrolidon (**8**).

Dieses Syntheseprinzip scheint auch auf andere aliphatische Aldehyde anwendbar zu sein und stellt somit eine Ergänzung zur NaH-katalysierten Umsetzung von γ -Lactamen mit aromatischen Aldehyden⁶ dar.

3-Äthyliden-2-pyrrolidon („Coryda-lactam“, **2**) durch Aldol-Kondensation:

Natriumhydrid (18 g, 600 mmol; als 80% Suspension in Mineralöl) wird mit absolutem Tetrahydrofuran vom Öl befreit. Man fügt

Tetrahydrofuran (500 ml) zu, kühlt auf 15° und läßt dann ein Gemisch aus Acetaldehyd (17.6 g, 400 mmol) und 1-Acetyl-2-pyrrolidon (**1**; 25.4 g, 200 mmol) so zutropfen, daß die Innentemperatur bei 15–20° bleibt. Nach 15 h Rühren bei Raumtemperatur läßt man zur Zersetzung überschüssigen Natriumhydrids Methanol zutropfen und neutralisiert mit 5 N Schwefelsäure. Man versetzt mit Chloroform (50 ml) und extrahiert mit Wasser (5 × 100 ml); die wäßrige Phase wird sodann mehrfach mit Chloroform geschüttelt, die organische Phase getrocknet und eingedampft. Verbindung **2** hinterbleibt als Öl und wird mit wenig Aceton angerieben und anschließend aus dem im gleichen Lösungsmittel umkristallisiert; Ausbeute: 0.9 g (3.9%); F: 172–174° (Lit.⁵, F: 172–174°).

C₆H₉NO ber. C 64.86 H 8.16 N 12.60
(111.1) gef. 64.98 8.14 12.52

I.R. (KBr): ν_{\max} = 3180 (NH), 1695 (C=O), 1665 (C=C) cm^{-1} [Lit.⁴: ν_{\max} = 3400, 1692, 1660 cm^{-1}].

¹H-N.M.R. (CDCl₃): δ = 8.15 (br, H^c), 6.27 (m, H^b, J_{ab} = 7 Hz), 3.46 (t, 2H^d, J_{cd} = 6.7 Hz), 2.72 (m, 2H^e, J_{cd} = 6.7 Hz), 1.78 ppm (2t, 3H^a, J_{ac} = 1.5 Hz). (Lit.⁴: 7.78, 6.44, 3.44, 2.70, 1.75 ppm; J_{ab} = 7.0, J_{ac} = 1.5, J_{bd} = 2.2, J_{cd} = 6.5 Hz).

1-Benzoyl-3-bromo-2-pyrrolidon (5):

1-Benzoyl-2-pyrrolidon (3; 94.5 g, 500 mmol) wird unter Rühren auf 90° erhitzt. Die Temperatur der Schmelze wird mit einem Innenthermometer kontrolliert. Man fügt Dibenzoylperoxid (0.5 g) zu, unterbricht die Heizung und läßt unter Belichtung (150-W-Glühbirne) Brom (5 ml) zutropfen. Die Innentemperatur steigt bis auf 95° an. Erst nach dem Absinken auf 80° läßt man das restliche Brom (insgesamt 80 g, 500 mmol) so zutropfen, daß die Innentemperatur 85° nicht übersteigt. Man beläßt unter Bestrahlung 1 h bei dieser Temperatur und trägt anschließend das noch heiße Gemisch in eine wäßrige Natriumhydrogencarbonat-Lösung (1 mol) ein. Nach 1 h Rühren wird das ausgefallene Produkt zerkleinert, mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, getrocknet und mehrfach aus Aceton umkristallisiert. Ausbeute: 91 g (68%), farblose Kristalle; F: 108–110° (Lit.⁷, F: 161–162°¹¹).

C₁₁H₁₀BrNO₂ ber. C 49.28 H 3.75 N 5.22 Br 29.80
(268.1) gef. 49.33 3.70 5.20 29.81

M.S.: m/e = 267 [⁷⁹Br].

I.R. (KBr): ν_{\max} = 1740 (CO-Lactam), 1675 cm^{-1} (CO-Benzoyl).

¹H-N.M.R. (CDCl₃): δ = 8.80 (m, 5H^d), 4.44 (2-d, H^c), 4.00 (2-d, 2H^b), 2.1–2.9 ppm (m, 2H^a, J_{ab} = 7.5, J_{ac} = 6.7 Hz).

1-Benzoyl-2-oxopyrrolidin-3-yl-triphenylphosphonium-bromid (6):

Wie in Lit.⁹ beschrieben wird 1-Benzoyl-3-bromo-2-pyrrolidon (5; 20.8 g, 110 mmol) mit Triphenylphosphin (29 g, 110 mmol) in Tetrahydrofuran (250 ml) unter Rühren so lange zum Rückfluß erhitzt, bis sich alles 6 abgeschieden hat (~24 h). Das schmierig anfallende Rohprodukt wird mit kaltem Aceton gewaschen und im Vakuum getrocknet; Ausbeute: 42 g (82%); F: 237–239°.

C₂₉H₂₅BrNO₂P ber. C 65.67 H 4.75 N 2.64 Br 15.07 P 5.84
(530.4) gef. 64.99 4.68 2.67 15.24 5.83

M.S.: m/e = 449 (M⁺ – HBr).

I.R. (KBr): ν_{\max} = 1730 (CO-Lactam), 1680 cm^{-1} (CO-Benzoyl).

1-Benzoyl-3-(triphenylphosphoranyliden)-2-pyrrolidon (7):

Das Phosphoniumbromid 6 (40 g, 75 mmol) wird in Wasser (250 ml) suspendiert. Unter Rühren wird eine Lösung von Kaliumhydroxid (4.2 g, 75 mmol) in Wasser (50 ml) zugefügt, die Suspension 1 h geschüttelt, zweimal in Wasser aufgenommen (je 200 ml), filtriert und im Hochvakuum getrocknet; Ausbeute: 32.6 g (97%); F: 186°.

C₂₉H₂₄NO₂P ber. C 77.49 H 5.38 N 3.12 P 6.89
(449.5) gef. 77.02 5.39 3.08 6.23

I.R. (KBr): ν_{\max} = 1645 cm^{-1} (br, C=C, CO-Benzoyl).

3-Äthyliden-2-pyrrolidon („Coryda-lactam“, 2) durch Wittig-Reaktion:

Das Phosphoran 7 (22.5 g, 50 mmol) wird mit frisch destilliertem Acetaldehyd (22 g, 500 mmol) im Labor-Autoklaven (Roth, Karlsruhe) 2 h auf 80° erwärmt. Anschließend werden die leichtflüchtigen Bestandteile abgedampft (zuletzt im Hochvakuum), der Rückstand mit Äthanol (50 ml) aufgenommen und Kaliumhydroxid (2.8 g, 50 mmol) in Wasser (50 ml) zugefügt. Man erhitzt 15 min zum Rückfluß, verdampft das Äthanol und extrahiert die zurückbleibende wäßrige Phase mit Chloroform (5 × 100 ml). Nach Trocknen und Abdampfen erhält man 2 als gelbliches Öl, das nach Anreiben mit Aceton auskristallisiert; Ausbeute: 1.95 g (35%); F: 172–174°. Das Produkt 2 erweist sich in allen spektroskopischen Daten mit dem oben erwähnten Coryda-lactam als identisch.

3-(2-Methylpropyliden)-2-pyrrolidon (8):

Wie unter 2 beschrieben aus 7 (4.49 g, 10 mmol) und 2-Methylpropanal (Isobutyraldehyd; 26 g, 500 mmol); Ausbeute: 0.36 g (26%); F: 131–132°.

C₈H₁₃NO ber. C 69.03 H 9.41 N 10.06
(139.2) gef. 69.14 9.33 10.32

I.R. (KBr): ν_{\max} = 3200 (NH), 1695 (Lactam), 1665 cm^{-1} (C=C).

¹H-N.M.R. (CDCl₃): δ = 8.30 (br, H^f), 1.5–3.0 (überlagert, H^e), 6.25 (2-t, H^d, J_{bd} = 3, J_{cd} = 10 Hz), 3.45 (t, 2H^c, J_{bc} = 7 Hz), 2.0–3.0 (m, 2H^b, J_{bc} = 7 Hz), 1.00 ppm (d, 6H^a, J_{ac} = 7 Hz).

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie danken wir für Sachbeihilfen.

Eingang: 15. Januar 1976

* Korrespondenz bitte an diese Adresse richten.

¹ R. Lohmar, *Diplomarbeit*, Universität Bonn, 1975.

² vgl. P. A. Grieco, *Synthesis* **1975**, 67, und dort zitierte Literatur. R. B. Gammill, G. A. Wilson, T. A. Bryson, *Synth. Commun.* **5**, 245 (1975).

H. Zimmer, T. Pampalone, *J. Heterocycl. Chem.* **2**, 95 (1965).

³ W. A. W. Cummings, C. A. Davis, *J. Chem. Soc.* **1964**, 4591.

⁴ T. Kametani, M. Ihara, T. Honda, *J. Chem. Soc. [C]* **1970**, 1060.

⁵ T. Kametani, M. Ihara, *J. Chem. Soc. [C]* **1971**, 999.

⁶ H. Zimmer, D. C. Armbruster, C. J. Trauth, *J. Heterocycl. Chem.* **2**, 171 (1965).

A. K. Bose, J. L. Fahey, M. S. Manhas, *Tetrahedron* **30**, 3 (1974).

⁷ G. Steinbrunn, *DBP* 855260 (1952), BASF; *Chem. Zentralblatt* **1955**, 11466.

⁸ F. Korte, H. Wamhoff, *Chem. Ber.* **97**, 1970 (1964).

⁹ S. Fliszar, R. F. Hudson, G. Salvador, *Helv. Chim. Acta* **46**, 1580 (1963).

¹⁰ F. Ramirez, S. Dhersowitz, *J. Org. Chem.* **22**, 41 (1957).

¹¹ Die für 5 gefundenen Werte bestätigen die frühere Annahme⁸, daß das in Lit.⁷ angegebene Produkt nicht 1-Benzoyl-3-bromo-2-pyrrolidon sein kann, sondern eine andere Struktur besitzen muß, nämlich 4.