

Friedhelm Korte und Alexius Kiskéri Bocz

Acyl-lacton-Umlagerung, XXXVI¹⁾

Sterische Hinderung beim Versuch der Umlagerung von Dilactamen²⁾

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Universität Bonn

(Eingegangen am 18. Dezember 1965)

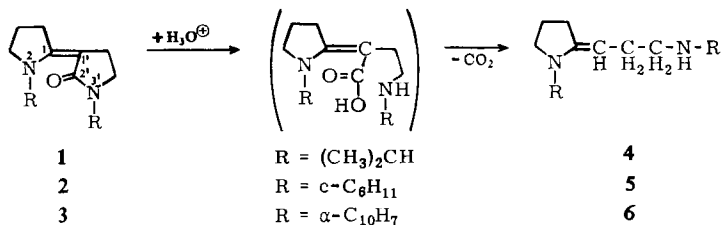


Beim Versuch der protonkatalysierten Umlagerung von 2'-Oxo-2,3'-diazabicyclo-pentylidenen (Dilactamen) mit voluminösen *N*-Substituenten werden infolge sterischer Hinderung cyclische Enamine (2-[3-Amino-propyliden]-pyrrolidine) mit der Doppelbindung in einer Seitenkette gebildet. Bei der Hydrierung liefern diese die entsprechenden Propyl-pyrrolidine.



Beim Versuch der protonkatalysierten Umlagerung von 2,3'-Diisopropyl- (1), 2,3'-Dicyclohexyl- (2) und 2,3'-Di- α -naphthyl]-2'-oxo-2,3'-diazabicyclo-pentyliden (3) (im folgenden „Dilactame“ genannt) entstehen statt der erwarteten Diaza-spiro-Verbindungen¹⁾ isomere cyclische Enamine (4–6) mit der Doppelbindung in der Seitenkette.

Die voluminösen Stickstoffsubstituenten verhindern den Ringschluß zu den isomeren Diazaspiranen¹⁾. Dieser anomale Reaktionsverlauf scheint den bereits diskutierten Reaktionsmechanismus der Dilactam-Umlagerung¹⁾ zu bestätigen, da hier eine Stabilisierung der Doppelbindung in einer Enamin-Struktur stattfindet.



Dieser Reaktionstyp tritt auf, wenn der Rotationsdurchmesser der *N*-Substituenten mehr als 4.8 Å beträgt²⁾.

Zur Synthese von 1, 2 und 3 wurden zuerst die *N*-substituierten Lactame aus γ -Butyrolacton und den entsprechenden primären Aminen bei 250–330° dargestellt, die dann durch Erhitzen mit Phosphoroxychlorid und darauffolgende Hydrolyse

¹⁾ XXXV. Mitteil.: K. H. Büchel, A. Kiskéri Bocz und F. Korte, Chem. Ber. 99, 724 (1966).

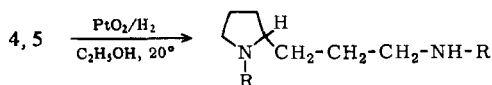
²⁾ A. Kiskéri Bocz, Auszug aus der Dissertat., Univ. Bonn 1965.

homokondensiert wurden. 1-Isopropyl-, 1-Cyclohexyl- und 1-[α -Naphthyl]-pyrrolidon-(2) lieferten so **1**, **2** und **3**, die durch längeres Erhitzen mit konzentrierter Salzsäure in **4**, **5** und **6** übergingen.

Dem Umlagerungsprodukt von **1** wird nach Analyse, IR-, NMR- und Massenspektren (Mol.-Gew. 210 für **4**) die Konstitution eines 1-Isopropyl-2-[3-isopropyl-amino-propyliden]-pyrrolidins (**4**) zuerteilt. Analog werden die beiden anderen Reaktionsprodukte als 1-Cyclohexyl-2-[3-cyclohexylamino-propyliden]- (**5**) bzw. 1-[α -Naphthyl]-2-[3-(α -naphthylamino)-propyliden]-pyrrolidin (**6**) formuliert.

Hydrierung der cyclischen Enamine

Katalytische Hydrierung von **4** und **5** mit PtO₂ als Katalysator führt zu den entsprechenden 2-Propyl-pyrrolidinen. Aus **4** bildet sich quantitativ 2-[3-Isopropyl-amino-propyl]-1-isopropyl- (**7**), aus **5** 2-[3-Cyclohexylamino-propyl]-1-cyclohexyl-pyrrolidin (**8**).



7: R = (CH₃)₂CH

8: R = c-C₆H₁₁

Der Pyrrolidin-Ring wird auch bei verschärften Bedingungen (110°, 105 at Wasserstoffdruck) hydrogenolytisch nicht gespalten.

Auch nascierender Wasserstoff (Clemmensen-Reduktion) reduziert die Propyliden-pyrrolidine zu den entsprechenden Propyl-pyrrolidinen ohne Aufspaltung des Ringes.

Herrn Dr. K. H. Büchel danken wir für Hinweise und Diskussionen der Ergebnisse, Herrn Dr. H. Weitkamp, Shell Grundlagenforschung-Gesellschaft mbH, Schloß Birlinghoven, für die Aufnahme und Diskussion der NMR- und Massenspektren.

Beschreibung der Versuche

Die UV-Spektren wurden in Methanol mit dem Beckman-Spektrophotometer DK-1 und DK-2, die IR-Spektren mit dem Perkin-Elmer-Spektrophotometer Mod. 221 gemessen. Die Siedepunkte und Schmelzpunkte sind nicht korrigiert.

*1-Isopropyl-pyrrolidon-(2)*³⁾ (*N-Isopropyl- γ -butyrolactam*): 345 g (4 Mol) γ -Butyrolacton werden mit 250 g (4.2 Mol) *Isopropylamin* im Rührautoklaven (1 l) bei 250° 7 Stdn. erhitzt. Der Anstieg des Partialdruckes des entstandenen Wassers zeigt den Ablauf der Reaktion an. (Der Druck steigt auf etwa 20 at; bei Druckkonstanz — schon nach etwa 2 Stdn. — ist die Lactambildung beendet.) Das orangefarbene Reaktionsgemisch wird bei 12 Torr destilliert. Farblose, aminartig riechende Flüssigkeit. Sdp.₁₂ 87–90°. Ausb. 472.5 g (93 %).

UV: λ_{max} 216 m μ .

C₇H₁₃NO (127.2) Ber. C 66.10 H 10.30 N 11.01 Gef. C 65.68 H 10.10 N 11.34

1-Cyclohexyl-pyrrolidon-(2) (*N-Cyclohexyl- γ -butyrolactam*): 173 g (2 Mol) frisch dest. γ -Butyrolacton werden mit 200 g (2 Mol) *Cyclohexylamin* in einem Autoklaven bei 330°

³⁾ W. Reppe und Mitarbb., Liebigs Ann. Chem. **596**, 202 (1955).

(in Stickstoff-Atmosphäre) 8 Stdn. erhitzt. Dann wird die gelbliche Flüssigkeit i. Vak. destilliert: Farb- und geruchlose Flüssigkeit. Sdp._{0.2} 86–92°. Ausb. 324.8 g (97%).

IR (Film): ν_{CO} 1660/cm.

1-[α -Naphthyl]-pyrrolidon-(2) (*N-[α -Naphthyl]- γ -butyrolactam*): 86 g (1 Mol) γ -Butyrolacton (frisch dest.) werden mit 143 g (1 Mol) α -Naphthylamin in einem Autoklaven 2–3 Stdn. auf 250° erhitzt (bis zur Druckkonstanz). Das Reaktionsgemisch wird i. Vak. destilliert. Sdp._{0.1} 150°. Hellgelbe, viskose Flüssigkeit, die beim Abkühlen zu einer kristallinen Masse erstarrt. Ausb. 157.6 g (75%). Aus Äthanol und 2mal aus Ligroin (80–110°) lange, farblose Nadeln. Schmp. 115°.

UV: λ_{max} 206, 223, 280 m μ ($\log \epsilon = 5.6, 5.7, 4.4$). IR (KBr): ν_{CO} 1680/cm.

C₁₄H₁₃NO (211.2) Ber. C 79.59 H 6.20 N 6.63 Gef. C 79.10 H 6.16 N 6.82 (6.50)

2,3'-Diisopropyl-2'-oxo-2,3'-diazabis-cyclopentyliden (1)⁴: 445 g (3.5 Mol) *1-Isopropylpyrrolidon-(2)* in 600 ccm absol. Chlorbenzol werden unter Feuchtigkeitsausschluß und intensivem Rühren tropfenweise 560 g (3.6 Mol) *Phosphoroxchlorid* zugesetzt und anschließend 1½ Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Die orangegelbe, klare Flüssigkeit wird auf Eis gegossen und nach beendeter Hydrolyse unter Kühlung und Rühren mit starker Natronlauge alkalisiert. Die organische obere Schicht wird abgetrennt (orangegelb) und die wäßr. Phase mit Methylenchlorid extrahiert. Nach Trocknen der Extrakte über K₂CO₃ und Abdestillieren der Lösungsmittel i. Vak. destilliert man die vereinigten Rückstände i. Vak. Nach Redestillation hellgelbe, fast geruchlose Flüssigkeit. Sdp._{0.1} 105–110°. Beim Stehenlassen färbt sie sich orangerot. Ausb. 342 g (83%).

UV: λ_{max} 216–217, 295–296 m μ ($\log \epsilon = 3.7; 4.5$).

IR (Film): ν_{CO} 1660, $\nu_{\text{C}=\text{C}}$ 1605/cm.

C₁₄H₂₄N₂O (236.3) Ber. C 71.14 H 10.24 N 11.85 Gef. C (69.87) H 10.02 N 11.98

2,3'-Dicyclohexyl-2'-oxo-2,3'-diazabis-cyclopentyliden (2)⁴: In die Lösung von 251 g (1.5 Mol) *1-Cyclohexylpyrrolidon-(2)* in 400 ccm absol. Chlorbenzol werden bei intensivem Rühren unter Feuchtigkeitsausschluß 231 g (1.5 Mol) POCl₃ eingetropft. Man verfärbt weiter, wie oben beschrieben. Hellgelbe, viskose Flüssigkeit, die beim Abkühlen zu einer kristallinen Masse erstarrt. Sdp._{0.2–0.1} 220–230°. Ausb. 224.1 g (94%).

UV: λ_{max} 204, 297 m μ .

IR (CHCl₃): ν_{CO} 1635, $\nu_{\text{C}=\text{C}}$ 1580/cm.

C₂₀H₃₂N₂O (316.5) Ber. C 75.90 H 10.19 N 8.85 Gef. C (74.96) H 10.05 N 8.89

2,3'-Di-[α -naphthyl]-2'-oxo-2,3'-diazabis-cyclopentyliden (3): 75 g (0.35 Mol) *1-[α -Naphthyl]-pyrrolidon-(2)* werden in 400 ccm absol. Chlorbenzol unter Feuchtigkeitsausschluß und Erwärmen gelöst, die Lösung auf etwa 40° abgekühlt und bei intensivem Rühren 85 g (0.55 Mol) POCl₃ zutropft. Gegen Ende des Eintropfens wird die Temperatur auf 40° eingestellt, die Reaktion (Chlorierung) läuft dann exotherm weiter. Nach dem Eintropfen wird noch 2 Stdn. intensiv gerührt, dann 1½ Stdn. unter gelindem Rückfluß (130°) erhitzt. Nach Hydrolyse und Präparation wie oben Ausb. 60.7 g (84%). Aus Äthanol (99-proz.) 4mal umkristallisiert, farblose, mikrokristalline Masse, Schmp. 222°.

UV: λ_{max} 219–220, 280 m μ .

IR (KBr): ν_{CO} 1665, $\nu_{\text{C}=\text{C}}$ 1610/cm.

C₂₈H₂₄N₂O (404.5) Ber. C 83.14 H 5.98 Gef. C 83.86 H 6.03

⁴ *Badische Anilin- & Soda-Fabrik AG* (Erf. *M. Seefelder*), Dtsch. Bundes-Pat. 1 089 760 (1958), C. 1961, 5620.

1-Isopropyl-2-[3-isopropylamino-propyliden]-pyrrolidin (4): Die Lösung von 118 g (0.5 Mol) **1** in 60 ccm Chlorbenzol wird mit 500 ccm konz. *Salzsäure* versetzt und 2 Tage unter Rückfluß erhitzt. Dann wird mit starker Natronlauge unter Kühlung und Rühren alkalisiert. Man trennt die abgeschiedene dunkle Ölschicht ab, löst sie in Methylenchlorid, extrahiert die wäbr. Phase mit Methylenchlorid, vereinigt, trocknet über K_2CO_3 , filtriert, vertreibt das Lösungsmittel i. Vak. und destilliert den Rückstand (dunkle Flüssigkeit) i. Vak. Farblose, schwach aminartig riechende Flüssigkeit. Sdp._{0,1} 55–60°. Ausb. 70 g (67%). 30.3 g Ausgangssubstanz wurden zurückgewonnen (Sdp._{0,1} 110–115°). Ausb. 90%, bez. auf umgesetztes **1**. Die farblose Substanz wird nach kurzer Zeit gelb, das allmählich in immer tiefere Farbtöne übergeht. Die Oxydationsprodukte lassen sich aber i. Vak. leicht abtrennen. (Frisch destilliert gaschromatographisch einheitlich.)

UV: λ_{max} 217 m μ . (log ϵ = 3.8).

IR (Film): ν_{N-H} 3290, $\nu_{C=C}$ 1650, δ_{-CH_2-} 1450, δ_{CH_3} 1385, ν_{C-N} 1250/cm.

$C_{13}H_{26}N_2$ (210.3) Ber. C 74.22 H 12.46 N 13.32 Gef. C 73.82 H 12.25 N 13.55

Dipikrat: **4** wird in wenig Äthanol gelöst und mit gesätt. äthanol. *Pikrinsäure*-Lösung im Überschuß versetzt. Es fällt ein gelborangefarbenes Öl aus, das bei 0° allmählich kristallin wird. Aus Methanol 5mal umkristallisiert, zitronengelbe Kristalle, Schmp. 142–143°.

$C_{13}H_{28}N_2 \cdot 2C_6H_2N_3O_7$ (668.6) Ber. C 44.91 H 4.82 N 16.76

Gef. C 45.24 H 5.04 N (15.89)

Die Umsetzung von **1** in 40-proz. *Schwefelsäure* führt zu demselben Ergebnis (umgesetzter Teil geringer). Mit verd. Essigsäure (1 : 1 oder 2 : 1) konnte nach 38stdg. Erhitzen keine Reaktion nachgewiesen werden.

1-Cyclohexyl-2-[3-cyclohexylamino-propyliden]-pyrrolidin (5): 162 g (0.5 Mol) **2** werden in 250 ccm konz. *Salzsäure* gelöst und 16 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Dann wird mit starker Natronlauge alkalisiert, wobei sich eine beigefarbene, amorphe Masse ausscheidet, mit Methylenchlorid extrahiert und nach Trocknen der Extrakte über K_2CO_3 das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert. Den orangegelben, kristallinen Rückstand destilliert man i. Vak.: hellgelbe, viskose Flüssigkeit, die beim Abkühlen zu einer glasigen Masse erstarrt. Sdp._{0,1} 200–210°. Ausb. 121 g (82%). Aus der CH_2Cl_2 -Lösung mit Petroläther (40–60°) ausgefällt (farbloses, mikrokristallines Pulver), getrocknet und aus CH_2Cl_2 umkristallisiert: Farblose, seidige Kristalle vom Schmp. 152°. Aus Methanol farblose, mikrokristalline Masse. Schmp. 160°.

IR (KBr): $\nu_{C=C}$ 1710, δ_{-CH_2-} 1445, ν_{C-N} 1265/cm.

Dipikrat: **5** wird in wenig heißem Wasser gelöst und mit überschüss., wäbr. *Pikrinsäure*-Lösung versetzt; nach einiger Zeit scheidet sich ein gelber, kristalliner Niederschlag ab. Aus Äthanol/Wasser (8 : 1) 3mal umkristallisiert, zitronengelbe Kristalle, Schmp. 182°.

$C_{19}H_{36}N_2 \cdot 2C_6H_2N_3O_7$ (748.7) Ber. C 49.73 H 5.38 N 14.97

Gef. C 49.86 H 5.60 N 15.00

1-(α -Naphthyl)-2-[3-(α -naphthylamino)-propyliden]-pyrrolidin (6): 20 g (50 mMol) **3** werden in 400 ccm konz. *Salzsäure* 22 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach Alkalisieren mit starker Natronlauge wird die ausgefallene ölige Masse in Methylenchlorid gelöst und die wäbr. Phase mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden über K_2CO_3 getrocknet, das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert und der Rückstand i. Vak. destilliert. Farblose Flüssigkeit, die zu einer kristallinen Masse erstarrt. Sdp._{0,1} 170–180°, Ausb. 16 g (86%).

UV: λ_{max} 218 m μ .

IR ($CHCl_3$): $\nu_{C=C}$ 1680, δ_{-CH_2-} 1450, ν_{C-N} 1250/cm.

$C_{27}H_{26}N_2$ (378.5) Ber. C 85.67 H 6.93 N 7.40 Gef. C (82.79) H 6.87 N 7.32

2-[3-Isopropylamino-propyl]-1-isopropyl-pyrrolidin (7)

a) 10.5 g (50 mMol) **4** in 50 ccm Äthanol und 0.1 g PtO₂ werden bei intensivem Schütteln unter geringem H₂-Überdruck bei Raumtemperatur hydriert. Die H₂-Aufnahme beginnt sofort und ist bereits nach 20 Min. beendet. Man filtriert, destilliert das Lösungsmittel i. Vak. ab und destilliert die orangegelbe Flüssigkeit i. Vak. Farb- und geruchlose Flüssigkeit, Sdp._{0.1} 53–57°, Ausb. 9.7 g (91%).

UV: λ_{max} 216–217 mμ. (log ε = 2.8).

IR (Film): δ-CH₂- 1455, δ-CH₃ 1380, ν_{C-N} 1205, ν_{C-C} 1170/cm.

C₁₃H₂₈N₂ (212.4) Ber. C 73.52 H 13.29 N 13.19 Gef. C 73.63 H 13.06 N 13.19

b) *Durch katalytische Druckhydrierung*: 21 g (0.1 Mol) **4** in 40 ccm Eisessig und 0.5 g PtO₂ werden im Rührautoklaven bei 50° und 120 at H₂-Druck 2 Stdn. hydriert. (H₂-Aufnahme ist bereits nach einer Stde. beendet.) Dann wird filtriert, das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert und die orangerote Flüssigkeit mit verd. Natronlauge alkalisiert. Die ausgeschiedenen Salze werden abgenutscht, mit CH₂Cl₂ extrahiert, die Extrakte über K₂CO₃ getrocknet, das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert und der Rückstand i. Vak. rektifiziert. Nach Redestillation i. Vak. farblose, geruchlose Flüssigkeit, Sdp._{0.05-0.1} 53–60°, Sdp._{0.1} 58–61°. Ausb. 17.9 g (84%). Nach Analyse und IR-Spektrum identisch mit dem unter a) erhaltenen Produkt.

c) *Durch Clemmensen-Reduktion*: 10 g (50 mMol) **4** in 150 ccm Salzsäure (1:2) und 21 g amalgamiertes Zink werden 1½ Stdn. unter Rückfluß und nach Zugabe von 60 ccm konz. Salzsäure noch 3 Stdn. erhitzt. Nach Alkalisieren, Extrahieren mit CH₂Cl₂, Trocknen, Abdestillieren des Lösungsmittels und Fraktionieren i. Vak. farblose, geruchlose Flüssigkeit, Sdp.₁₂ 110–115°. Ausb. 4.6 g (46%). Analyse und IR-Spektrum entsprechen den Produkten unter a) und b).

Versuch einer katalytischen Druckhydrogenolyse: 10 g (50 mMol) **7** in 40 ccm Äthanol und 0.2 g PtO₂ werden im Rührautoklaven bei 110° mit 105 at Wasserstoff behandelt (7 Stdn.). Das Reaktionsgemisch wird filtriert, das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert und der Rückstand i. Vak. destilliert. Nach Redestillation farblose, geruchlose Flüssigkeit vom Sdp._{0.1} 58–59°, Ausb. 9 g (90%). Analyse und IR-Spektrum entsprechen 7.

2-[3-Cyclohexylamino-propyl]-1-cyclohexyl-pyrrolidin (**8**): 12 g (40 mMol) **5** in 150 ccm Äthanol (99-proz.) und 1 g PtO₂ werden unter intensivem Schütteln und geringem H₂-Überdruck hydriert. Die Wasserstoffaufnahme beginnt sofort und ist nach 15 Min. beendet. Man filtriert, trocknet über Na₂SO₄ und destilliert das Lösungsmittel i. Vak. ab. Rückstand: hellgelbe, glasige Masse. Ausb. 9.8 g (81%). Sehr gut löslich in Methanol, Äthanol und Methylchlorid. Schwerlöslich in Äther, Aceton, Essigester, Ligroin. Der Rückstand wird in CH₂Cl₂ gelöst, die Lösung filtriert, das Filtrat mit Petroläther (40–60°) versetzt, die ausgefallene Substanz mit Petroläther (40–60°) gewaschen und bei 120° getrocknet. Nach 3maligem Ausfällen farbloses, mikrokristallines Pulver, Schmp. 184–185°.

IR (CHCl₃): ν_{C-H} 2940, 2860, δ-CH₂- 1440, δ-CH₃ 1370, ν_{C-N} 1230, 1040/cm.

Dipikrat: **8** wird in wenig heißem Wasser gelöst und mit wäbr. Pikrinsäure-Lösung versetzt. Aus Äthanol (70-proz.) 5mal umkristallisiert, zitronengelbe Kristalle, Schmp. 185–186°.

C₁₉H₃₈N₂]2C₆H₂N₃O₇ (750.7) Ber. C 49.59 H 5.64 N 14.93

Gef. C 49.59 H 5.63 N 14.87