

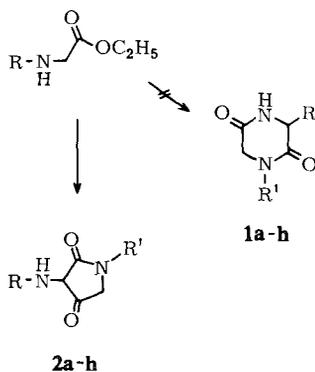
Peter Pachaly

## Notiz über die Synthese von 1-substituierten 3-Acylamino-pyrrolidindionen-(2.4)

Aus dem Pharmazeutischen Institut der Universität Bonn

(Eingegangen am 4. Dezember 1968)

Bei dem Versuch, aus Hippursäure-äthylester analoge 3-Acyl-piperazindione-(2.5) herzustellen, wie sie kürzlich bei Kondensationen von 3-substituierten Acrylsäureestern mit *N*-Acetyl-glycin-äthylester als Nebenprodukte beschrieben wurden<sup>1)</sup>, konnte nicht das erwartete 1.3-Dibenzoyl-piperazindion-(2.5) (**1a**), sondern das schon von *Rügheimer*<sup>2)</sup> beschriebene und von *Cornforth* und *Huang*<sup>3)</sup> in seiner Struktur berichtigte 3-Benzamino-1-benzoyl-pyrrolidindion-(2.4) (**2a**) isoliert werden. Die Überprüfung der damals<sup>1)</sup> gemachten Beobachtungen ergab, daß es sich auch im ersten Fall nicht um 3-Acyl-piperazindione-(2.5) (**1c**, **1d**), sondern um 3-Acylamino-pyrrolidindione-(2.4) (**2c**, **2d**) handelt. Analoge Verbindungen entstehen ganz allgemein zu 5 bis 38% bei der Umsetzung von *N*-Acyl-glycin-äthylestern mit Natriumhydrid in siedendem Toluol oder Benzol.



Verbindung	R	R'
<b>a</b>	COC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	COC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
<b>b</b>	COC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H
<b>c</b>	COCH <sub>3</sub>	COCH <sub>3</sub>
<b>d</b>	COCH <sub>3</sub>	H
<b>e</b>	COCH <sub>3</sub>	COCH <sub>2</sub> NHCOCH <sub>3</sub>
<b>f</b>	CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
<b>g</b>	CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	COCH <sub>2</sub> NHCO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
<b>h</b>	CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H

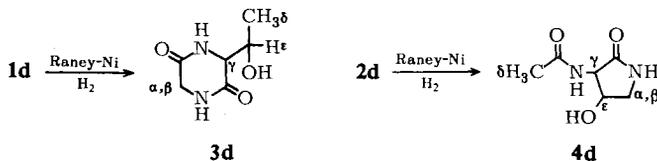
Bei der Reaktion von *N*-Acetyl-glycin-äthylester erhält man ein Gemisch aus den schon beschriebenen Substanzen **2c** und **2d** sowie das aus drei Molekülen Ausgangsstoff entstandene **2e**. Mit *n* NaOH werden **2c** und **2e** zu **2d** verseift, so daß sich über den Umweg der Hydrolyse **2d** zu 38% gewinnen läßt. Mit Acetanhydrid erhält man aus **2d** wieder **2c**. Damit ist bewiesen, daß die Substituenten R' an der gleichen Stelle des Ringes sitzen. Nach Hydrolyse mit konz. Salzsäure sollte sich im Falle eines Piperazindion-Derivates Glycin dünn-schichtchromatographisch nachweisen lassen. Von den geprüften Verbindungen (**2c**, **2e**, **2f** und **2h**) ergab nur **2e** einen positiven Nachweis auf Glycin, das aber der Seitenkette R' entstammt.

<sup>1)</sup> P. Pachaly, Chem. Ber. 101, 2176 (1968).

<sup>2)</sup> L. Rügheimer, Ber. dtsh. chem. Ges. 21, 3325 (1888); 22, 1954 (1889).

<sup>3)</sup> J. W. Cornforth und H. T. Huang, J. chem. Soc. [London] 1948, 1958.

Einen weiteren Beweis für die Pyrrolidindion-Struktur ermöglichte nach Hydrierung ( $\text{H}_2$ -Raney-Nickel) des Ketons **2d** zum Carbinol **4d** das NMR-Spektrum. Eine Eisen(III)-chlorid-Reaktion ist bei **4d** erwartungsgemäß nicht mehr festzustellen.



Das NMR-Spektrum von **4d** zeigt das Signal der Methylprotonen  $\delta$  unverändert als Singulett, während die bei **2d** als Singulett vorliegenden Protonen  $\alpha, \beta$  bei **4d** zum AB-Teil eines ABX-Spektrums durch Kopplung mit dem neuen Proton  $\epsilon$  aufgespalten werden. Bei Vorliegen eines 3-Acetyl-piperazindions-(2,5) (**1d**) sollte nach der Hydrierung zu **3d** das Signal der Methylprotonen  $\delta$  zum Dublett aufgespalten werden und gleichzeitig das Singulett der Protonen  $\alpha, \beta$  bestehenbleiben. Die Kopplungskonstante der Protonen  $\gamma$  und  $\epsilon$  von 5 Hz gleicht den Kopplungskonstanten von früher<sup>1,4)</sup> beschriebenen *trans*-3-substituierten 2-Carboxy-pyrrolidonen-(5); die Hydrierung **2d**  $\rightarrow$  **4d** führt also sehr wahrscheinlich stereoselektiv zur *trans*-Verbindung.

Die bei dem Umsetzungsprodukt aus Hippursäure-äthylester entdeckte Identität mit dem von Rügheimer<sup>2)</sup> und später von Cornforth und Huang<sup>3)</sup> beschriebenen **2a**<sup>2,3)</sup> ließ sich aus der Eisen(III)-chlorid-Reaktion sowie aus IR-, UV- und NMR-Spektren allein nicht beweisen, da alle Befunde grundsätzlich beide Strukturen (**1a** oder **2a**) zuließen. Aus **2a** ließ sich aber nach l. c.<sup>3)</sup> **2b** und daraus mit Acetanhydrid **2c** darstellen, das mit dem aus *N*-Acetyl-glycin-äthylester erhaltenen **2c** identisch ist.

Die UV-Spektren aller Verbindungen sind sehr ähnlich. Bis auf die benzoyl-substituierten Pyrrolidindione-(2,4) zeigen alle Verbindungen, die nur eine 4-Acylamino-Gruppe tragen, ein ausgeprägtes Maximum bei 263–264 nm, während bei den zusätzlich in 1-Stellung acylierten Verbindungen das Maximum nach 270–277 nm verschoben ist. Alle diese Maxima werden durch Zugabe von Protonen stark geschwächt oder treten als Schultern bei etwas kürzeren Wellenlängen auf. Damit sind alle Umsetzungsprodukte als 3-Acylamino-pyrrolidindione-(2,4) ausgewiesen. Während aus *N*-Acetyl- und *N*-Äthoxycarbonyl-glycin-äthylester jeweils Gemische der 3-Acylamino-pyrrolidindione-(2,4) entstehen, erhält man aus Hippursäure-äthylester nur das Dibenzoyl-Derivat **2a**. *N*-Tosyl-glycin-äthylester reagiert nicht in der beschriebenen Weise, sondern liefert unter den angewandten Reaktionsbedingungen nur Ausgangsstoff bzw. *N*-Tosyl-glycin.

Herr Prof. Dr. F. Zymalkowski hat diese Arbeit durch wertvolle Diskussionen sehr gefördert, die Deutsche Forschungsgemeinschaft gewährte mir eine großzügige Sachbeihilfe, Herr Dr. H. W. Fehlhaber hat die Massenspektren aufgenommen und diskutiert; allen sei an dieser Stelle für ihre freundliche Hilfe herzlich gedankt.

<sup>4)</sup> F. Zymalkowski und P. Pachaly, Chem. Ber. **100**, 1137 (1967).

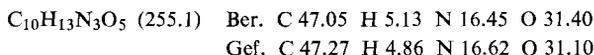
## Beschreibung der Versuche

Die Analysen wurden von Frau *Ilse Beetz*, Mikroanalytisches Labor, Kronach, angefertigt. Sämtliche Schmelzpunkte sind mit dem Schmelzpunktmikroskop nach Opfer-Schaum gemessen und nicht korrigiert. Die IR-Spektren wurden mit einem Beckman-IR-5a-Gerät, die NMR-Spektren mit einem Varian-A60A-Gerät (TMS innerer Standard, in Klammern relat. Intensitäten), die UV-Spektren mit einem Gerät von Bausch und Lomb, Spectronic-505, und die Massenspektren mit einem Atlas CH 4 (TO-4, 70°, 70 eV) aufgenommen.

1) *3-Acetamino-1-acetyl-* (**2c**), *3-Acetamino-* (**2d**) und *3-Acetamino-1-acetaminoacetylpyrrolidindion-(2.4)* (**2e**): 8.0 g (0.17 Mol) *Natriumhydrid* (50proz. Suspension in Öl) werden zweimal mit absol. Toluol gewaschen und in 100 ccm absol. Toluol aufgeschwemmt. Dazu wird unter Rühren und Erhitzen schnell eine Lösung von 21.7 g (0.15 Mol) *N-Acetyl-glycin-äthylester* in 50 ccm absol. Toluol getropft. Nach wenigen Min. ist die heftige Reaktion unter Gasentwicklung abgeklungen. Dem kleisterartigen Gemisch wird eine Lösung von 0.4 ccm absol. Äthanol in 20 ccm absol. Toluol zugefügt und alles 2.5 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Bei Verwendung von Benzol als Lösungsmittel wird 12 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Danach wird mit 70 ccm Eiswasser versetzt, mit 30 ccm konz. Salzsäure angesäuert und mit Chloroform ausgeschüttelt. Man erhält aus der Chloroformphase 7.9 g hellgelben, festen Rückstand I, der neben Resten von Ausgangsstoff etwa gleiche Mengen (DC) **2c**, **2d** und **2e** enthält. Im DC auf Kieselgel HF<sub>254</sub> mit Äthanol/Aceton/Wasser (80:14:3) zum Entwickeln und äthanol. Eisen(III)-chlorid-Lösung als Sprühreagenz ergeben sich folgende *R<sub>F</sub>*-Werte: **2c** 0.35 violett, **2d** 0.45 blau, **2e** 0.28 violett. I wird mit wenig Aceton digeriert, dabei lösen sich **2c** und **2e**, während **2d** ungelöst bleibt und aus heißem Isopropylalkohol umkristallisiert wird. 2.0 g (17%) kristallines **2d**: Schmp. 267–270°<sup>1)</sup>.

Massenspektrum (20 µA): Spitzen u. a. bei *m/e* 156 M<sup>+</sup> (base peak), 114, 113, 97, 86, 59, 43.

Die Acetonlösung wird eingedampft und der Rückstand mit wenig Äther digeriert; das Unlösliche liefert aus Äthanol/Petroläther 1.8 g (14%) kristallines **2e**, Schmp. 257–259°.



UV (Äthanol):  $\lambda_{\text{max}}$  212 nm (log  $\epsilon$  4.176), 277 (4.268).

IR (KBr): 3280 (νNH), 1725, 1690 Schulter, 1670, 1640 Schulter, 1550/cm.

NMR (CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H):  $\tau$  7.53 s (3), 7.56 s (3), 5.52 s (2), 5.05 s (2), 1.38 breites s (1), 0.55 breites s (1).

MS (20 µA): Spitzen u. a. bei *m/e* 255 M<sup>+</sup>, 156 (base peak), 115, 114, 113, 100, 72, 59, 43.

Aus der Ätherlösung gewinnt man schließlich 1.7 g (11.5%) reines **2c**, Kristalle vom Schmp. (Isopropylalkohol) 220–221°<sup>1)</sup>.

MS (8 µA): Spitzen u. a. bei *m/e* 198 M<sup>+</sup>, 156, 114 (base peak), 113, 59, 43.

2) *Alkalische Hydrolyse von 2e zu 2d*: 100 mg **2e** werden mit 1.0 ccm *n NaOH* 30 Min. auf 80° erhitzt, abgekühlt und vorsichtig mit 37proz. Salzsäure angesäuert. Dabei fallen ca. 30 mg (49%) weißer, kristalliner Niederschlag, Schmp. (Methanol) 267–270°.

3) *Alkalische Hydrolyse von 2c zu 2d*: 200 mg **2c** werden analog zu 2) hydrolysiert und aufgearbeitet. Man erhält ca. 50 mg (31%) **2d**, Schmp. 267–270° (Methanol).

4) *3-Acetamino-pyrrolidindion-(2.4) (2d) durch alkalische Hydrolyse aus dem Gemisch 2c, 2d, 2e*: 7.9 g des Rückstandes I unter 1) werden analog zu 2) hydrolysiert und aufgearbeitet. Der Kristallbrei von **2d** wird abgenutscht, mit wenig Wasser gewaschen und getrocknet: 4.5 g (38%, bez. auf den in 1) eingesetzten *N-Acetyl-glycin-äthylester*), Schmp. (Methanol) 267–270°.

5) *Saure Hydrolyse von 2c, 2e, 2f und 2h*: Jeweils 100 mg **2c**, **2e**, **2f** und **2h** werden mit 3 ccm konz. *Salzsäure* 10 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Dann wird i. Vak. eingedampft, noch einmal in Äthanol aufgenommen und zur Trockne eingedampft. Die Rückstände werden dünnschichtchromatographisch mit *Glycin* verglichen, das sich nur aus dem Hydrolysat von **2e** nachweisen läßt (Kieselgel HF<sub>254</sub>, Äthanol/Wasser 7 : 3, Sprühreagenz 1proz. wäßr. Ninhydrinlösung).

6) *Acetylierung von 2d zu 2c*: 100 mg **2d** werden mit 5 ccm *Acetanhydrid* und 10 Tropfen *Pyridin* unter Erhitzen gelöst und über Nacht bei 20° stengelassen. Dann wird i. Vak. eingedampft, in Äthanol aufgenommen und erneut eingedampft: aus Aceton/Petroläther ca. 30 mg (38%) **2c**, Schmp. 220–221°.

7) *3-Benzamino-1-benzoyl-pyrrolidindion-(2.4) (2a)*: 2.1 g (10 mMol) *Hippursäure-äthylester* in 10 ccm absol. Benzol werden analog zu 1) mit 0.5 g (10 mMol) *NaH* (50proz. Suspension in Öl) in 10 ccm absol. Benzol und 0.1 ccm absol. Äthanol 5 Stdn. unter Rückfluß erhitzt und aufgearbeitet. Man erhält 0.52 g Rückstand, aus dem durch Kristallisation aus Äthanol/Wasser 0.25 g (15%) wasserhaltiges **2a** (Schmp. 115–123°) von Hippursäure abgetrennt werden. Weitere Kristallisation aus Äthanol/Petroläther ergibt wasserfreies **2a**, Schmp. 140–141° (Lit.<sup>2)</sup>: 137–138°).

UV (Äthanol):  $\lambda_{\max}$  210 nm (log  $\epsilon$  4.690), 223 (4.699), 252 Schulter (4.362), 285 (4.322).

IR (KBr): 3390 ( $\nu$ NH), 1730, 1665, 1530/cm.

NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\tau$  5.66 s (2), 2.0–2.8 m (11), –2.3 breites s (1).

8) *3-Äthoxycarbonylamino-1-äthoxycarbonyl- (2f), 3-Äthoxycarbonylamino-1-äthoxycarbonylaminoacetyl- (2g) und 3-Äthoxycarbonylamino-pyrrolidindion-(2.4) (2h)*: 7.2 g (44 mMol) *N-Äthoxycarbonyl-glycin-äthylester* in 15 ccm absol. Benzol werden mit 2.1 g (44 mMol) *NaH* (50proz. Suspension in Öl) in 45 ccm absol. Benzol und 0.45 ccm absol. Äthanol analog zu 1) 5 Stdn. unter Rückfluß erhitzt und aufgearbeitet. Man erhält 4.0 g gelbes Öl, ein Gemisch aus Ausgangsstoff, **2f**, **2g** und **2h**. Die Trennung erfolgt in einer Sephadex LH 20-Säule (90 × 2.5 cm). 1.0 g des Öls werden in 7.0 ccm Chloroform auf die Säule gebracht; Elution mit Chloroform. Die 5.0-ccm-Fractionen 51–56 ( $V_e$ <sup>5)</sup> 270 ccm) ergeben 80 mg kristallines **2f** (Gesamtausb. 5%), Schmp. 139–142°<sup>6)</sup>.

C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub> (258.1) Ber. C 46.50 H 5.46 N 10.85 Gef. C 46.80 H 5.65 N 11.02

UV (Äthanol):  $\lambda_{\max}$  211 nm (log  $\epsilon$  4.166), 270 (4.301).

IR (KBr): 3280 ( $\nu$ NH), 1740, 1680, 1550, 1265/cm.

NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\tau$  8.68 t (3), 8.64 t (3), 5.78 s (2), 5.72 q (2), 5.64 q (2), 3.30 s (1), –1.13 s (1).

Aus den Fractionen 59–64 ( $V_e$  340 ccm) erhält man 410 mg kristallines **2g** (Gesamtausb. 36%), Schmp. (Aceton/Petroläther) 180–182°.

C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub> (315.1) Ber. C 45.70 H 5.43 N 13.33 Gef. C 45.72 H 5.13 N 12.92

UV (Äthanol):  $\lambda_{\max}$  212 nm (log  $\epsilon$  4.177), 278 (4.310).

IR (KBr): 3320 ( $\nu$ NH), Schulter 1730, 1705, 1670, 1550, 1250/cm.

NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\tau$  8.76 t (3), 8.71 t (3), 5.85 q (2), 5.75 q (2), 5.80 s (2), 5.54 s (1), 5.45 s (1), 4.66 breites s (1), 3.20 breites s (1), –1.33 breites s (1).

<sup>5)</sup>  $V_e$  = Elutionsvolumen.

<sup>6)</sup> Diese Substanz haben möglicherweise schon *H. Leuchs* und *A. Geserick*, Ber. dtsh. chem. Ges. **41**, 4174 (1908), bei der Umsetzung von *N-Äthoxycarbonyl-glycin-äthylester* mit Natrium gefunden. Sie erhielten eine Substanz C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>, deren Schmp. mit **2f** übereinstimmt, für die sie aber keine Eisen(III)-chlorid-Reaktion angeben und als Struktur 1.4-Bis-äthoxycarbonyl-piperazindion-(2.5) bzw. 1.3-Bis-äthoxycarbonylamino-cyclobutandion-(2.4) vermuten.

Aus den Fraktionen 117–135 ( $V_e$  630 ccm) erhält man 160 mg **2h** (Gesamtausb. 16%), Schmp. (Aceton/Petroläther) 198–200°.

$C_7H_{10}N_2O_4$  (186.0) Ber. C 45.10 H 5.38 N 15.09 Gef. C 45.26 H 5.52 N 14.92

UV (Äthanol):  $\lambda_{max}$  211 nm (log  $\epsilon$  3.878), 263 (4.104).

IR (KBr): 3340 ( $\nu$ NH), Schulter 1705, 1675, 1550, 1265/cm.

NMR ( $CDCl_3$ ):  $\tau$  8.62 t (3), 6.03 s (2), 5.68 q (2), 3.18 breites s (1), 4.10 sehr breites s (1), –0.75 s (1).

9) 3-Acetamino-4-hydroxy-pyrrolidon-(2) (**4d**): 4.5 g **2d** werden in 300 ccm Methanol und 100 ccm Wasser durch Erwärmen gelöst und in einem 1-l-Magnet-Rührautoklaven bei 3.45–2.70 at  $H_2$  und 50° 22 Stdn. mit *Raney-Nickel* als Katalysator hydriert. Danach wird das Filtrat bei 40° i. Vak. eingedampft. Man erhält 4.5 g farbloses Harz, das nach Zugabe von Äthanol und Aceton kristallisiert. Aus Äthanol 3.6 g (80%) **4d**, Schmp. 212–214°.

$C_6H_{10}N_2O_3$  (158.1) Ber. C 45.50 H 6.36 N 17.71 Gef. C 45.22 H 6.14 N 17.62

IR (KBr): 3390 ( $\nu$ OH), 3260 ( $\nu$ NH), 1680, 1612, 1550, 1110/cm.

NMR ( $DMSO-d_6$ ):  $\tau$  8.10 s (3), 6.73 m (2), 5.60 m (2), 4.82 d ( $J = 5$  Hz) (1), 2.40 breites Signal (2).

Zur Hydrierung von **2d** zu **4d** erwies sich  $NaBH_4$  als nicht geeignet.

[549/68]