

Notizen

Addition von Aldehyden an aktivierte Doppelbindungen, XXXIX¹⁾

Addition von Glyoxylsäureamiden an α,β -ungesättigte Carbonsäureester und Ketone

Hermann Stetter* und Hiltrud Skobel

Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule Aachen,
Professor-Pirlet-Straße 1, D-5100 Aachen

Eingegangen am 11. November 1986

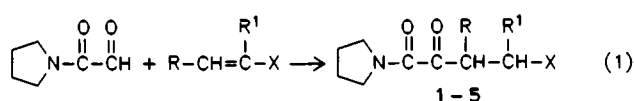
Addition of Aldehydes to Activated Double Bonds, XXXIX¹⁾. — Addition of Glyoxylamides to α,β -Unsaturated Esters and Ketones

Thiazolium salt-catalysed addition of glyoxylpyrrolidide to α,β -unsaturated carboxylic esters and ketones leads to ethyl 4,5-dioxo-5-(1-pyrrolidinyl)pentanoates and 2,5-dioxo carboxypyrrolidides **6–10**, respectively.

In einer früheren Veröffentlichung²⁾ berichteten wir über die Thiazoliumsalz-katalysierte Addition von Aldehyden an Fumar säure-diethylester, Acrylsäure-ethylester und Acrylnitril. Mit 3-(2-Ethoxyethyl)-5-(2-hydroxyethyl)-4-methyl-1,3-thiazolium-bromid als Katalysator konnten aliphatische Aldehyde an Acrylsäureester und Acrylnitril in befriedigenden Ausbeuten (50–60%) addiert werden. Die Addition von aliphatischen Aldehyden an Croton säure-ethylester oder Methacrylsäure-ethylester verlief negativ.

Wesentlich bessere Ergebnisse wurden bei der Addition von Glyoxylsäure-pyrrolidid an α,β -ungesättigte Ester erzielt. Als Katalysator wurde 3-Benzyl-5-(2-hydroxyethyl)-4-methyl-1,3-thiazolium-chlorid verwendet, mit dem Aldehyd-Additionen an Acrylester und Acrylnitril bisher nur geringe Ausbeuten ergaben³⁾.

Entsprechend Gl. (1) erhält man 4,5-Dioxo-5-(1-pyrrolidinyl)pentansäure-ethylester **1–5**.



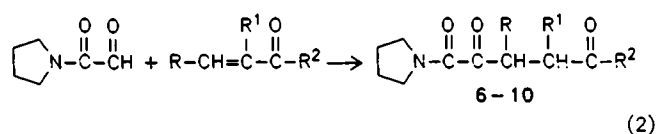
Nr.	R	R ¹	X	Ausb. (%)
1	H	H	CO ₂ Et	83
2	H	CH ₃	CO ₂ Et	66
3	CH ₃	H	CO ₂ Et	56
4	C ₆ H ₅	H	CO ₂ Et	50
5	CO ₂ Et	H	CO ₂ Et	59

Das ebenfalls eingesetzte Glyoxylsäure-dimethylamid ergab bei der Addition an Acryl- bzw. Methacrylsäure-ethylester geringfügig niedrigere, bei der Addition an Crotonsäure- und Zimtsäure-ethyl-ester deutlich niedrigere Ausbeuten⁴⁾.

Durch Addition von Glyoxylsäure-pyrrolidid an Vinylketone gelang es, 2,5-Dioxocarbonyl-pyrrolidide herzustellen.

Bemerkenswert ist die gute Ausbeute bei der Addition an 3-Methyl-3-buten-2-on, die bei Verwendung anderer Aldehyde bisher

nicht erreicht wurde. Die Ausbeuten bei Verwendung von Glyoxylsäure-dimethylamid als Aldehydkomponente bewegten sich in etwa gleichem Rahmen wie die in Gl. (2) aufgelisteten⁴⁾. Durch Thiazoliumsalz-katalysierte Addition der Glyoxylsäureamide an Aldehyde lassen sich auch in guten bis befriedigenden Ausbeuten 2-Hydroxy-3-oxocarbonyl-pyrrolidide darstellen⁴⁾. Glyoxylsäureester erwiesen sich infolge ihrer Instabilität unter den Bedingungen der Additionsreaktion als nicht geeignet.



Nr.	R	R ¹	R ²	Ausb. (%)
6	H	H	CH ₃	83
7	H	H	C ₂ H ₅	80
8	H	H	C ₆ H ₅	40
9	H	CH ₃	CH ₃	77
10	C ₆ H ₅	H	C ₆ H ₅	60

Wir danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft für die Unterstützung der Arbeit.

Experimenteller Teil

IR-Spektren: Grating-Infrared-Spektrometer der Fa. Perkin-Elmer. — ¹H-NMR-Spektren: Varian T 60 (TMS als interner Standard). — Schmelzpunkte: Apparat nach Dr. Tottoli der Fa. Büchi (ebenso wie die Siedepunkt- und Druckangaben unkorrigiert).

Glyoxylsäure-pyrrolidid: Eine Lösung von 76.9 g (0.3 mol) Weinsäure-dipyrrolidid⁵⁾ in 300 ml absol. Methanol wird unter Stickstoff und Rühren innerhalb von 90 min portionsweise mit 57.6 g (0.3 mol) Periodsäure versetzt. Der Kolben wird dabei mit einem Eis-Wasserbad gekühlt. Nach beendeter Zugabe wird das Wasserbad entfernt und noch 15 h bei Raumtemp. gerührt. Die ausgefallene Iodsäure wird abfiltriert und das Filtrat im Rotationsverdampfer i. Wasserstrahlvak. eingengt. Anschließend wird mehrmals mit Chloroform extrahiert, wobei die verbliebene Iodsäure abgetrennt wird. Die vereinigten Chloroformphasen werden über MgSO₄ getrocknet, das Lösungsmittel im Rotationsverdampfer abgezogen und der Rückstand destilliert. Dabei geht zuerst der mit Iod verunreinigte Vorlauf über. Nach Wechsel der Vorlage destilliert das Produkt als leicht gelbliche Flüssigkeit. Ausb. 63.2 g (82%), Sdp. 70–72 °C/0.05 Torr. — IR (CDCl₃): 1725 cm⁻¹ (H–C=O), 1645

(O=C-N). - ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.75–2.15 (m, 4H, CH₂), 3.39–3.90 (m, 4H, CH₂N), 9.40 (s, 1H, H-C=O).

C₆H₉NO₂ (127.2) Ber. C 56.67 H 7.15 N 11.01
Gef. C 56.48 H 7.35 N 10.48

Darstellung der 4,5-Dioxo-5-(1-pyrrolidinyl)pentansäure-ethylester bzw. der 2,5-Dioxocarbonsäure-pyrrolidide 1–10: Unter Überleiten eines schwachen Stickstoffstroms werden die in Tab. 1 genannten Mengen Glyoxylsäure-pyrrolidid, Katalysator, α,β-ungesättigte Verbindung und Triethylamin in 30–40 ml absol. Dioxan zusammengefaßt und unter Rühren 15–24 h auf 80°C erhitzt (KOH-Trockenrohr). Anschließend wird das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert, der Rückstand in Dichlormethan oder Chloroform aufgenommen und je einmal mit schwach schwefelsaurem Wasser, NaHCO₃-Lösung sowie Wasser gewaschen. Die wäßrigen Phasen werden jeweils mit Dichlormethan oder Chloroform nachextrahiert, die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet, eingeeengt und der Rückstand fraktionierend destilliert oder umkristallisiert.

Tab. 1. Darstellungsbedingungen für die 4,5-Dioxo-5-(1-pyrrolidinyl)pentansäure-ethylester bzw. 2,5-Dioxocarbonsäure-pyrrolidide 1–10

Nr.	Aldehyd mmol	ungesättigte Verbindung ^{a)} mmol	Kata- lysatoren ^{c)} mmol	Base ^{d)} mmol
1	100	AE 200	10	60
2	100	MAE 200	10	60
3	120	CE ^{b)} 300	12	70
4	80	ZE 80	8	50
5	150	FE 150	15	90
6	100	MVK 200	10	60
7	200	EVK 280	20	120
8	100	PVK 100	10	60
9	100	IMPK 200	10	60
10	100	PSK 80	10	60

^{a)} AE = Acrylsäure-ethylester; MAE = Methacrylsäure-ethylester; CE = Crotonsäure-ethylester; ZE = Zimtsäure-ethylester; FE = Fumarsäure-diethylester; MVK = Butenon; EVK = Ethylvinylketon; PVK = Phenylvinylketon; IMPK = 3-Methyl-3-buten-2-on; PSK = Benzylidenacetophenon. - ^{b)} Ohne Lösungsmittel. - ^{c)} 3-Benzyl-5-(2-hydroxyethyl)-4-methyl-1,3-thiazolium-chlorid. - ^{d)} Triethylamin.

4,5-Dioxo-5-(1-pyrrolidinyl)pentansäure-ethylester (1): Ausb. 26.6 g (83%), Sdp. 110–112°C/0.02 Torr. - IR (kap.): 1730 cm⁻¹ (C=O), 1640 (O=C-N). - ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.27 (t, 3H, CH₃), 1.72–2.08 (m, 4H, CH₂), 2.51–2.72 (m, 2H, CH₂), 3.00–3.22 (m, 2H, CH₂), 3.50 (t, 2H, CH₂N), 3.65 (t, 2H, CH₂N), 4.16 (q, 2H, OCH₂).

C₁₁H₁₇NO₄ (227.3) Ber. C 58.12 H 7.55 N 6.16
Gef. C 57.98 H 7.56 N 6.07

2-Methyl-4,5-dioxo-5-(1-pyrrolidinyl)pentansäure-ethylester (2): Ausb. 15.9 g (66%), Sdp. 114–116°C/0.05 Torr. - IR (kap.): 1725 cm⁻¹ (C=O), 1635 (O=C-N). - ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.12–1.38 (m, 6H, 2CH₃), 1.72–2.05 (m, 4H, CH₂), 3.00–3.13 (m, 3H, CHCH₃), 3.40–3.72 (m, 4H, CH₂N), 4.13 (q, 2H, OCH₂).

C₁₂H₁₉NO₄ (241.3) Ber. C 59.72 H 7.95 N 5.80
Gef. C 59.82 H 7.81 N 5.78

3-Methyl-4,5-dioxo-5-(1-pyrrolidinyl)pentansäure-ethylester (3): Ausb. 16.2 g (56%), Sdp. 120–123°C/0.03 Torr. - IR (kap.):

1727 cm⁻¹ (C=O), 1637 (O=C-N). - ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.22 (t, 3H, CH₂CH₃), 1.23 (d, 3H, CHCH₃), 1.70–2.02 (m, 4H, CH₂), 2.52–2.70 (m, 2H, CH₂), 3.35–3.70 (m, 5H, CH₂N, CH), 4.10 (q, 2H, OCH₂).

C₁₂H₁₉NO₄ (241.3) Ber. C 59.72 H 7.95 N 5.80
Gef. C 59.52 H 8.08 N 5.69

4,5-Dioxo-3-phenyl-5-(1-pyrrolidinyl)pentansäure-ethylester (4): Ausb. 11 g (50%), Schmp. 45–46°C (aus Ether/Benzin). - IR (CDCl₃): 1720 cm⁻¹ (C=O), 1635 (O=C-N). - ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.20 (t, 3H, CH₃), 1.60–1.90 (m, 4H, CH₂), ABX-System -CH_AH_B-CH_X: H_A = 2.7 (J_{AB} = 15 Hz, J_{AX} = 6 Hz), H_B nicht bestimmbar, da durch NCH₂-Protonen überlagert (J_{BX} = 9 Hz), H_X = 5.07; 3.20–3.60 (m, 4H, CH₂N), 4.10 (q, 2H, OCH₂), 7.30 (s, 5H, arom. H).

C₁₇H₂₁NO₄ (303.4) Ber. C 67.30 H 6.99 N 4.61
Gef. C 67.40 H 6.99 N 4.69

2-[1,2-Dioxo-2-(1-pyrrolidinyl)ethyl]bernsteinsäure-diethylester (5): Ausb. 26.6 g (59%), Sdp. 82°C/0.01 Torr (Kugelrohr). - IR (kap.): 1738 cm⁻¹ (CO, CO₂), 1645 (O=C-N). - ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.25 (t, 6H, 2CH₃), 1.72–2.09 (m, 4H, CH₂), 2.93 (d, 2H, CH₂CH), 3.34–3.76 (m, 4H, CH₂N), 4.14 (q, 2H, OCH₂), 4.19 (q, 2H, OCH₂), 4.66 (t, 1H, CH₂CHCO).

C₁₄H₂₁NO₆ (299.4) Ber. C 56.17 H 7.10 N 4.68
Gef. C 56.22 H 7.20 N 4.69

2,5-Dioxohexansäure-pyrrolidid (6): Ausb. 16.4 g (83%), Sdp. 120–123°C/0.05 Torr. - IR (CDCl₃): 1720 cm⁻¹ (C=O), 1635 (O=C-N). - ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.75–2.18 (m, 4H, CH₂), 2.20 (s, 3H, CH₃), 2.68–3.12 (m, 4H, CH₂), 3.37–3.70 (m, 4H, CH₂N).

C₁₀H₁₅NO₃ (197.3) Ber. C 60.89 H 7.68 N 7.10
Gef. C 60.87 H 7.56 N 7.24

2,5-Dioxoheptansäure-pyrrolidid (7): Ausb. 35.5 g (80%), Sdp. 122–125°C/0.05 Torr. - IR (kap.): 1710 cm⁻¹ (C=O), 1640 (O=C-N). - ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.07 (t, 3H, CH₃), 1.75–2.08 (m, 4H, CH₂), 2.45 (t, 2H, CH₂CH₃), 2.68–3.12 (m, 4H, CH₂), 3.38–3.70 (m, 4H, CH₂N).

C₁₁H₁₇NO₃ (211.3) Ber. C 62.53 H 8.13 N 6.63
Gef. C 62.52 H 7.95 N 6.47

2,5-Dioxo-5-phenylpentansäure-pyrrolidid (8): Ausb. 10.5 g (40%), Schmp. 44–46°C (aus Diisopropylether). - IR (KBr): 3040 cm⁻¹ (aromat. H), 1625 (C=O), 1612 (O=C-N). - ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.75–2.13 (m, 4H, CH₂), 2.00–3.85 (m, 8H, CH₂N, CH₂), 7.26–7.63 (m, 3H, arom. H), 7.90–8.13 (m, 2H, arom. H).

C₁₅H₁₇NO₃ (259.3) Ber. C 69.47 H 6.62 N 5.40
Gef. C 69.53 H 6.58 N 5.49

4-Methyl-2,5-dioxohexansäure-pyrrolidid (9): Ausb. 18 g (77%), Sdp. 100–103°C/0.05 Torr. - IR (kap.): 1710 cm⁻¹ (C=O), 1640 (O=C-N). - ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.10–1.26 (m, 3H, CH₃), 1.70–2.02 (m, 4H, CH₂), 2.20 (s, 3H, CH₃), 2.90–3.10 (m, 3H, CHCH₃), 3.33–3.68 (m, 4H, CH₂N).

C₁₁H₁₇NO₃ (211.3) Ber. C 62.53 H 8.13 N 6.63
Gef. C 62.52 H 8.25 N 6.67

2,5-Dioxo-3,5-diphenylpentansäure-pyrrolidid (10): Ausb. 16 g (60%), Schmp. 107–108°C (aus Isopropylalkohol). - IR (CDCl₃): 1710 cm⁻¹ (C=O), 1680 (C=O), 1635 (O=C-N). - ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.68–1.96 (m, 4H, CH₂), 3.35–3.70 (m, 4H, CH₂N), ABX-System -CH_AH_B-CH_X: H_A nicht bestimmbar, da durch

NCH₂ überlagert, H_B = 4.00 (J_{BX} = 10 Hz), H_X = 5.15; 7.20–7.50 (m, 8H, arom. H), 7.82–8.05 (m, 2H, arom. H).

C₂₁H₂₁NO₃ (335.4) Ber. C 75.39 H 6.32 N 4.17

Gef. C 75.10 H 6.19 N 4.27

CAS-Registry-Nummern

1: 106435-83-0 / 2: 106435-84-1 / 3: 106435-85-2 / 4: 106435-86-3 /
5: 106435-87-4 / 6: 106435-88-5 / 7: 106435-89-6 / 8: 106435-90-9 /
9: 106435-91-0 / 10: 106435-92-1 / AE: 140-88-5 / MAE: 97-63-2 /
CE: 10544-63-5 / ZE: 103-36-6 / FE: 623-91-6 / MVK: 78-94-4 /
EVK: 1629-58-9 / PVK: 768-03-6 / PSK: 94-41-7 / IMPK: 814-78-8 /

Glyoxylsäure-pyrrolidid: 106435-93-2 / Weinsäure-dipyrrolidid:
63126-10-3

¹⁾ XXXVIII. Mitteilung: H. Stetter, H. Hillboll, S. Skobel, *Chem.*

Ber. **119** (1986) 1689.

²⁾ H. Stetter, W. Basse, J. Nienhaus, *Chem. Ber.* **113** (1980) 690.

³⁾ H. Stetter, H. Kuhlmann, *Chem. Ber.* **109** (1976) 2890.

⁴⁾ H. Skobel, *Dissertation*, Techn. Hochschule Aachen, 1986.

⁵⁾ D. Seebach, H. O. Kalinowski, B. Bastani, G. Crass, H. Daum, H. Dörr, N. P. DuPreez, V. Ehrig, W. Langer, C. Nüssler, Hoc-An Oei, M. Schmidt, *Helv. Chim. Acta* **60** (1977) 301.

[291/86]