

71. Sterisch gehinderte Pyrrolidine. Umsetzung von 2,5,5-Trimethyl-1-pyrrolin-1-oxid mit α -Chloracrylnitril

von Hermann Schneider

Additiv-Forschung, Sandoz AG, CH-4002 Basel¹⁾

(15.II.82)

Summary

Reaction of the nitron **1** with α -chloroacrylonitrile (**4**) as ketene equivalent yields the 5-isoxazolidinone **2a** and the α -chloroimine **5**. The mechanism of the reaction is discussed. The compound **2a** is useful for the synthesis of hindered pyrrolidines **3**.

Sterisch gehinderte Amine werden in Industrie und Forschung vielseitig eingesetzt [1], z.B. als Kunststoffadditive, als Basen und in Form ihrer Nitroxyle. Obwohl viele Typen bekannt sind, ist ihre Herstellung oft kompliziert. Im folgenden wird über eine einfache Synthese von sterisch gehinderten Pyrrolidinen berichtet.

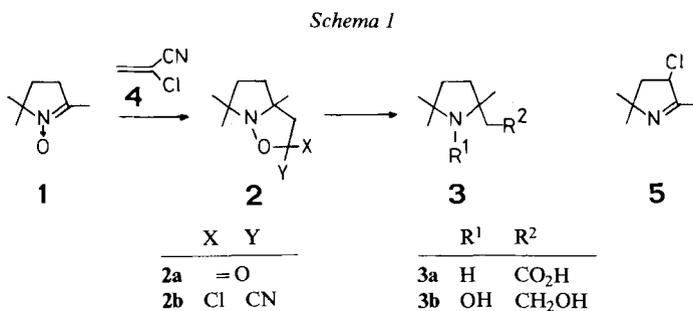
Als Ausgangsmaterial diente das aus 2-Nitropropan und Methylvinylketon leicht zugängliche Nitron **1** [2]. Für die Einführung von Substituenten mit zwei C-Atomen in 2-Stellung planten wir als Schlüsselverbindung das bicyclische 5-Isoxazolidinon **2a**, welches unter Ringöffnung an der N,O- bzw. C,O-Bindung verschiedene Pyrrolidinderivative liefern sollte [3].

Die von Nitronen ausgehenden, üblichen Synthesen von 5-Isoxazolidinonen ergeben jedoch im allgemeinen nur bei Aldonitronen befriedigende Ausbeuten [4]. Auch direkte 1,3-dipolare Cycloadditionen von Nitronen an Ketene verlaufen nur in Ausnahmefällen im hier gewünschten Sinne [5]. Wir untersuchten nun als Alternativverfahren die Cycloaddition von **1** [6] an das Ketenäquivalent **4** [7] zum Addukt **2b**, welches durch Hydrolyse zum entsprechenden Cyanhydrin und durch Abspaltung von HCN zum 5-Isoxazolidinon **2a** führen sollte (*Schema 1*).

Die Umsetzung von **1** mit **4** in siedendem Hexan ergab unter HCN-Entwicklung ein Gemisch, aus dem zwei Produkte destillativ isoliert werden konnten. Das Hauptprodukt enthielt jedoch kein Chlor und keine Nitrilgruppe, sondern zeigte im IR-Spektrum bei 1800 cm^{-1} eine Carbonylabsorption. Die Molekularmasse von m/z 169 sowie das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum waren mit der eigentlich erst nach der Hydrolyse von **2b** erwarteten Verbindung **2a** zu vereinbaren.

Die bei der Destillation des Rohgemischs als Nebenprodukt isolierte Substanz zeigte im Massenspektrum ein Molekelionendublett bei m/z 147/145 mit dem für

¹⁾ Neue Adresse: Agro-Forschung, Sandoz AG, CH-4002 Basel.



Monochlorverbindungen charakteristischen Intensitätsverhältnis von 1:3. Im IR.-Spektrum war bei 1670 cm⁻¹ eine Absorption vorhanden, die einer Imingruppe zugeordnet wurde. Aufgrund des ¹H-NMR.-Spektrums wurde die Substanz als 3-Chlor-2,5,5-trimethyl-1-pyrrolin (5) identifiziert.

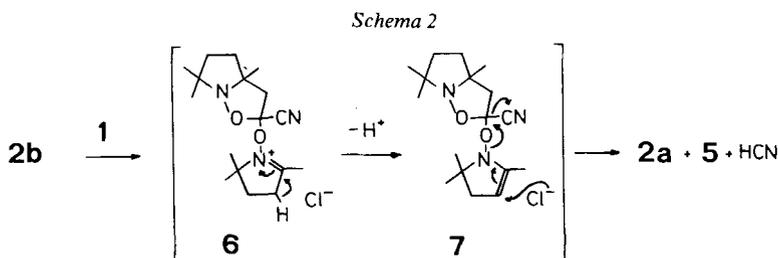
Die Bildung von 2a als Hauptprodukt anstelle von 2b sowie die Herkunft des für die Bildung von 2a benötigten O-Atoms und die Bildung von 5 und HCN lassen sich mit folgendem Reaktionsmechanismus erklären (Schema 2). 1,3-Dipolare Cycloaddition von 1 [6] an 4 ergibt zunächst das Addukt 2b. Diese Verbindung stellt als α -Chloräther ein starkes Alkylierungsmittel dar [8], das in der Lage sein kann, noch nicht umgesetztes Nitron 1 rasch zum Zwischenprodukt 6 zu alkylieren [9]. Anschliessende Deprotonierung zu 7 und Zerfall unter Chloridionanlagerung in dem angegebenen Sinne führt zu den identifizierten Produkten 2a, 5 und HCN. Dieser Reaktionsverlauf wurde in Analogie zu Umsetzungen von α -Alkyl-N-oxiden mit Säurechloriden zu α -Chloriminen formuliert [10].

Die stöchiometrische Reaktionsgleichung lautet also:



Das chlosubstituierte Imin 5 ist möglicherweise unter den Reaktionsbedingungen nicht sehr stabil und verbleibt vermutlich zum grössten Teil in Form von Folgeprodukten im nicht näher untersuchten Destillationsrückstand.

Die Eignung des Addukts 2a als Ausgangsmaterial für sterisch gehinderte Pyrrolidinderivate wurde am Beispiel der katalytischen Hydrierung zur Aminosäure 3a und der Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid zum Alkohol 3b demonstriert (Schema 1). Im ersten Falle wurde die N,O-, im zweiten Falle die C,O-Bindung gespalten.



Experimenteller Teil

IR.-Spektren: *Perkin-Elmer-Spektrometer 720* (Banden in cm^{-1}). $^1\text{H-NMR}$.-Spektren: *Varian EM 360* (in CDCl_3 aufgenommen, innerer Standard TMS, δ in ppm. Massenspektren: *AEI MS 30*; *CEC 21-110 B* (70 eV) (m/z , rel. Intensität). Elementaranalysen: Analytische Abteilung Farben, *Sandoz AG*.

Umsetzung von 2,5,5-Trimethyl-1-pyrrolin-1-oxid (1) mit α -Chloracrylnitril (4). In einem Rührkolben mit Stickstoffzufuhr, Tropftrichter, Rückflusskühler und nachgeschaltetem NaOH-Turm zur HCN-Absorption werden 27 g (0,31 mol) α -Chloracrylnitril (4) in 50 ml Hexan vorgelegt. Unter Rückfluss werden 38 g (0,3 mol) 2,5,5-Trimethyl-1-pyrrolin-1-oxid (1) [2] innerhalb 30 Min. zugetropft, wobei unter Braunfärbung eine exotherme Reaktion stattfindet. Nach 2 Std. Rühren unter Rückfluss wird das Produkt aus dem Kolben über eine 10 cm *Vigreux*-Kolonne, i.V. destilliert. Die Fraktion, die bei 10 Torr bis 90° übergeht, wird nochmals destilliert (10 Torr, 10 cm *Vigreux*-Kolonne) und liefert zwischen 45 und 47° 4,8 g (22%) 3-Chlor-2,5,5-trimethyl-1-pyrrolin (5) als klare, stechend riechende Flüssigkeit. GC-Reinheit 95%. – IR.(Film): 1670 (C=N). – $^1\text{H-NMR}$.: 1,23 (s, 3 H); 1,35 (s, 3 H); 2,10 (s, 3 H); 2,18 (m, 2 H); 4,65 (m, 1 H). – MS.: 147/145 (3/9, M^+), 132/130 (3/12, ($M-\text{CH}_3$) $^+$), 110 (100, ($M-\text{Cl}$) $^+$), 106/104 (10/26, ($M-\text{CH}_2\text{CN}$) $^+$), 69 (50, ($M-\text{Cl}-\text{CH}_2\text{CN}$) $^+$).

$\text{C}_7\text{H}_{12}\text{ClN}$ (145,63) Ber. C 57,7 H 8,1 Cl 24,3 N 9,6% Gef. C 57,6 H 8,2 Cl 23,0 N 10,0%

Die Fraktion zwischen $90^\circ/10$ Torr und $100^\circ/0,5$ Torr wird nochmals bei 0,2 Torr destilliert (10 cm *Vigreux*-Kolonne) und ergibt bei $70-80^\circ$ 16,2 g klare Flüssigkeit, die noch etwa 15% 1 enthält. Zur Entfernung von 1 wird die Fraktion in 120 ml Äther gelöst, 3mal mit 5 ml Wasser extrahiert und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Eindampfen verbleiben 13,2 g (52%) 5,8,8-Trimethyl-3-oxo-2-oxa-1-azabicyclo[3,3,0]octan (2a) als farblose Flüssigkeit mit intensivem, unangenehmen Geruch. – IR.(Film) 1800 (C=O). – $^1\text{H-NMR}$.: 1,22 (s, 6 H); 1,44 (s, 3 H); 1,90 (m, 4 H); 2,70 (s, 2 H). – MS: 169 (38, M^+), 154 (98, ($M-\text{CH}_3$) $^+$), 127 ($M-\text{CH}_2\text{CO}$) $^+$).

$\text{C}_9\text{H}_{15}\text{NO}_2$ (169,23) Ber. C 63,9 H 8,9 N 8,3% Gef. C 63,5 H 8,8 N 8,6%

Reduktion von 5,8,8-Trimethyl-3-oxo-2-oxa-1-azabicyclo[3,3,0]octan (2a). – a) *Katalytische Hydrierung*. Im Schüttelautoklaven werden 2 g (0,012 mol) 2a in 50 ml Methanol mit 0,4 g *Raney-Nickel* bei 80° und 100 atm H_2 -Druck $3\frac{1}{2}$ Std. hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert und die Lösung i.V. eingedampft. Der Rückstand wird über Kieselgel (nach *Still et al.* [11]) mit Äthanol chromatographiert. So werden 1,1 g (54%) (2,5,5-Trimethyl-2-pyrrolidinyl)essigsäure (3a) in Form von weissen Kristallen erhalten, Smp. 188 bis 190° . – IR.(KBr-Pressling): 1610, 1580 (CO_2^-). – $^1\text{H-NMR}$.: 1,48, 1,50 und 1,58 (3s, 9 H); 1,95 (s, 4 H); 2,42 (s, 2 H); 9,82 (br. s, 2 H). – MS.: 172 (4, ($M+1$) $^+$), 171 (2, M^+), 156 (100, ($M-\text{CH}_3$) $^+$), 112 (92, ($M-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$) $^+$).

$\text{C}_9\text{H}_{17}\text{NO}_2$ (171,24) Ber. C 63,1 H 10,0 N 8,2% Gef. C 62,9 H 10,1 N 8,3%

b) *Reduktion von 2a mit Lithiumaluminiumhydrid*: Unter Rühren wird innerhalb von 5 Min. eine Lösung von 3,4 g (0,02 mol) 2a in 10 ml Äther zu einer Suspension von 1 g (0,026 mol) LiAlH_4 in 40 ml Äther getropft. Es wird noch 10 Min. unter Rückfluss gerührt, dann werden 50 ml Äther, danach vorsichtig 3 ml Wasser zugegeben. Der entstandene Niederschlag wird abgenutscht und das Filtrat eingedampft. Es verbleiben 3,2 g weisser Feststoff, der nach Kristallisation aus Pentan 2,4 g (69%) 1-Hydroxy-2-(2-hydroxyäthyl)-2,5,5-trimethylpyrrolidin (3b) in Form von weissen, stäbchenförmigen Kristallen ergibt, Smp. $97-99^\circ$. – IR.(KBr-Pressling): 3300 (OH). – $^1\text{H-NMR}$.: 1,17 (s, 3 H); 1,20 (s, 6 H); 1,60-2,27 (m, 6 H); 3,87 (m, 2 H); 7,33 (br. s, 2 H). – MS.: 173 (9, M^+), 158 (41, ($M-\text{CH}_3$) $^+$), 140 (9, ($M-\text{CH}_3-\text{H}_2\text{O}$) $^+$), 128 (100, ($M-\text{C}_2\text{H}_4\text{OH}$) $^+$).

$\text{C}_9\text{H}_{19}\text{NO}_2$ (173,26) Ber. C 62,4 H 11,1 N 8,1% Gef. C 62,3 H 10,8 N 7,9%

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] *J. T. Lai*, *J. Org. Chem.* **45**, 754 (1980) und dort zitierte Lit.
- [2] *G. R. Delpierre & M. Lamchen*, *J. Chem. Soc.* **1963**, 4693
- [3] a) *K. R. Fountain, R. Erwin, T. Early & H. Kehl*, *Tetrahedron Lett.* **1975**, 3027; b) *L. S. Kaminsky & M. Lamchen*, *J. Chem. Soc. (C)* **1967**, 1683
- [4] a) *H. Stamm & H. Steudle*, *Arch. Pharm.* **309**, 935 (1976); b) *H. Stamm & H. Steudle*, *Arch. Pharm.* **310**, 873 (1977); c) *H. Stamm & J. Hoenicke*, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **784**, 143 (1971)
- [5] *M. A. Abou-Charbia & M. M. Joullié*, *Heterocycles* **12**, 819 (1979)
- [6] *J. Hamer & A. Macaluso*, *Chem. Rev.* **64**, 473 (1964)
- [7] a) *D. A. Evans, W. L. Scott & L. K. Truesdale*, *Tetrahedron Lett.* **1972**, 121; b) *R. P. Gregson & R. N. Mirrington*, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1973**, 598
- [8] *L. Summers*, *Chem. Rev.* **55**, 301 (1955)
- [9] a) *E. I. du Pont de Nemours & Co.*, Belg. Pat. 614 730; *Chem. Abstr.* **57**, 16484 (1962); b) *A. Todd et al.*, *Proc. Chem. Soc.* **1959**, 169
- [10] *A. R. Katritzky & J. M. Lagowski*, 'The Chemistry of Heterocyclic N-Oxides', Academic Press, London und New York 1971, 366
- [11] *W. C. Still, M. Kahn & A. Mitra*, *J. Org. Chem.* **43**, 2923 (1978)