

114. 4-Amino-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one aus Bortrifluorid-katalysierten Umsetzungen von 3-Amino-2H-azirinen mit Carbonsäure-Derivaten

von Martin Hugener¹⁾ und Heinz Heimgartner*

Organisch-chemisches Institut der Universität Zürich, Winterthurerstrasse 190, CH-8057 Zürich

(17. VII. 95)

4-Amino-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-ones from Boron Trifluoride Catalyzed Reactions of 3-Amino-2H-azirines with Carboxylic Acid Derivatives

Reaction of 3-amino-2H-azirines **1** with ethyl 2-nitroacetate (**6a**) in refluxing MeCN affords 4-amino-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-ones **7** and 3,6-diamino-2,5-dihydropyrazines **8**, the dimerization product of **1** (Scheme 2). Thus, **6a** reacts with **1** as a CH-acidic compound by C–C bond formation via C-nucleophilic attack of deprotonated **6a** onto the amidinium-C-atom of protonated **1** (Scheme 5). The scope of this reaction seems to be rather limited as **1** and 2-substituted 2-nitroacetates do not give any products besides the azirine dimer **8** (see Table 1). Sodium enolates of carboxylic esters and carboxamides **11** react with **1** under BF₃ catalysis to give 4-amino-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-ones **12** in 50–80% yield (Scheme 3, Table 2). In an analogous reaction, 3-amino-2H-pyrrole **13** is formed from **1c** and the Li-enolate of acetophenone (Scheme 4). A reaction mechanism for the ring enlargement of **1** involving BF₃ catalysis is proposed in Scheme 6.

1. Einleitung. – Reaktionen von 3-Amino-2H-azirinen **1** mit NH-, OH- und SH-aciden Verbindungen wurden intensiv untersucht (s. [1] und dort zit. Lit. sowie [2–5]). Dabei zeigte sich, dass nur Verbindungen mit $pK_s < 8$ eine Reaktion eingehen. Offenbar ist nur dann die für die Aktivierung von **1** notwendige Protonierung zu **A** möglich²⁾. Im zweiten Schritt erfolgt ein nucleophiler Angriff des entstandenen Anions unter Bildung des Aziridin-Zwischenproduktes **B** (Scheme 1), das sich dann zu den Produkten umlagert.

Umsetzungen von **1** mit CH-aciden Verbindungen wurden dagegen kaum untersucht. Damit der pK_s -Wert einer CH-Gruppe unter 8 liegt, und dadurch eine Reaktion mit **1** möglich ist, sind mindestens zwei Akzeptor-Gruppen notwendig [7]³⁾. Tatsächlich gingen cyclische 1,3-Diketone **2** (pK_s , ca. 5) und 2-Oxocycloalkane-1-carbaldehyde **4** (pK_s , ca. 6) schon bei Raumtemperatur mit **1** eine Reaktion ein [9] [10] (Scheme 1). Allerdings zeigte die Struktur der Produkte, dass **2** und **4** nicht als CH-acide Verbindungen reagierten, sondern vielmehr über die Enol-Form **2b** bzw. **4b** als vinyloge Säuren. Der nucleophile Angriff am Amidinium-C-Atom des protonierten Azirins **A** erfolgte nicht über das C-, sondern über das O-Atom⁴⁾.

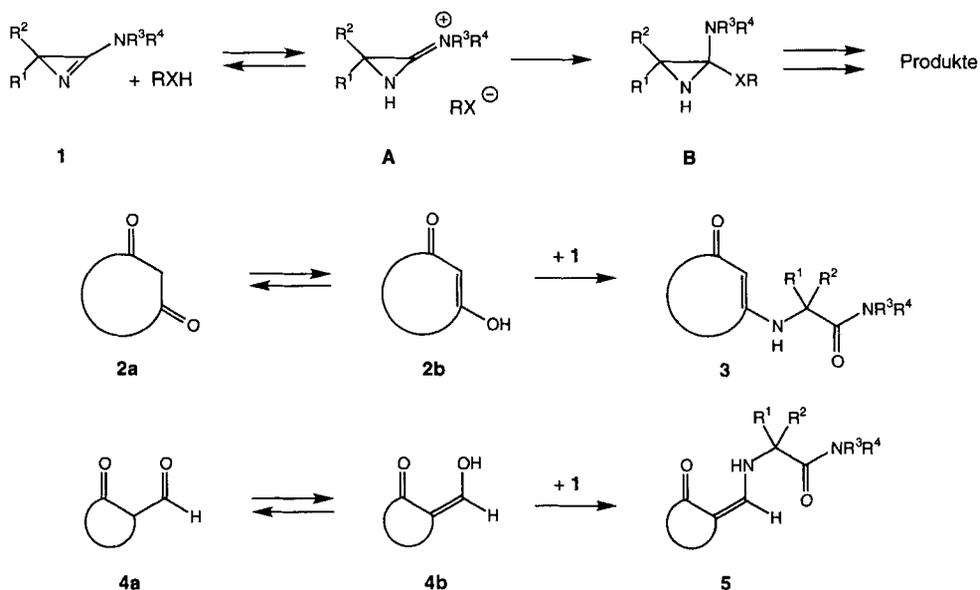
¹⁾ Teil der Dissertation von M. H., Universität Zürich, 1991.

²⁾ Der pK_b -Wert von 3-(Dimethylamino)-2,2-dimethyl-2H-azirin (**1a**) beträgt 7,1 [6].

³⁾ Der pK_s -Wert von Nitromethan beträgt 10,3 [8], derjenige von Dinitromethan 3,6. Nitroessigsäure-ethylester und Nitroacetamid zeigen pK_s -Werte von 5,7 bzw. 5,2 [7].

⁴⁾ Über einen nucleophilen Angriff des C-Atoms einer Enolat-Struktur verlief möglicherweise die Umsetzung von 2,4-Diphenyl-1,3-oxazol-5(4H)-on mit **1a** ($R^1-R^4 = Me$) [11].

Schema 1



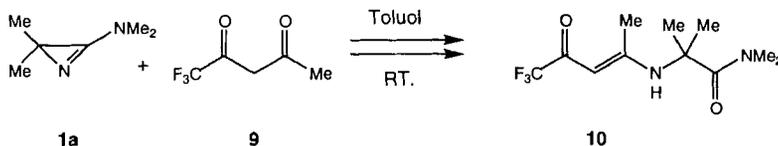
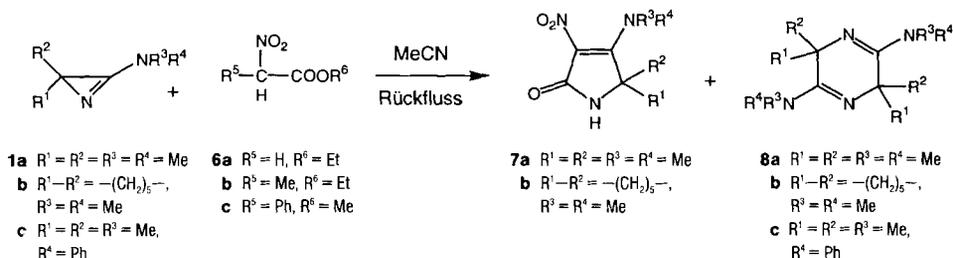
Vor kurzem zeigten wir [12], dass **1** nicht nur durch Protonierung, sondern auch durch Komplexierung mit BF_3 für einen nucleophilen Angriff aktiviert werden kann. Auf diese Weise liessen sich Carboxamide (in *N*-deprotonierter Form) mit **1** zu *4H*-Imidazolen umsetzen.

In der vorliegenden Arbeit sollen Umsetzungen von **1** mit 2-Nitrocarbonsäure-estern als CH-acide Verbindungen und solche mit nicht aktivierten Carbonsäure-Derivaten unter BF_3 -Katalyse beschrieben werden.

2. Resultate. – 2.1. *Umsetzungen mit 2-Nitrocarbonsäure-estern.* Die Umsetzung von **1a** mit Nitroessigsäure-ethylester (**6a**) in MeCN lieferte nach 6 h Erhitzen unter Rückfluss eine gelb-orange Lösung, aus der nach chromatographischer Aufarbeitung **7a** als leuchtend gelbes, kristallines Produkt erhalten wurde (Schema 2, Tab. 1). Im DC liessen sich neben einer grossen Zahl nicht identifizierter Nebenprodukte auch das bekannte **8a** ($\text{R}^1\text{--R}^4 = \text{Me}$) [6] [10], ein Dimerisierungsprodukt des Azirins **1a**, nachweisen. Ähnliche Ergebnisse wurden bei der Umsetzung von **6a** mit dem spirocyclischen Azirin **1b** erhalten, während mit 2,2-Dimethyl-3-(*N*-methyl-*N*-phenylamino)-2*H*-azirin (**1c**) kein Pyrrolon vom Typ **7** gefunden werden konnte; als Hauptprodukt lag in diesem Falle **8c** vor. Auch die Umsetzungen von **1a** mit den 2-Nitropropansäure- und 2-Nitro-2-phenylessigsäure-estern **6b** bzw. **6c** lieferten kein **7**, sondern in 68 bzw. 85% Ausbeute **8a** neben vielen Produkten, die in sehr geringen Mengen vorlagen.

Offensichtlich stellt Nitroessigsäure-ethylester (**6a**) bezüglich der Reaktion mit **1** einen Sonderfall dar, und eine Verallgemeinerung der Reaktion scheint nicht möglich zu sein. Andere acide Carbonsäure-ester wie Acetessigester und Cyanoessigester mit $\text{p}K_s$ -Werten > 8 gingen erwartungsgemäss keine Reaktion mit **1a** ein. Trifluoroacetylaceton (**9**; $\text{p}K_s = 4,3$ [13]) war eine der wenigen offenkettigen CH-aciden Verbindungen, mit der

Schema 2

Tab. 1. Umsetzung von **1** mit 2-Nitrocarbonsäure-estern **6**

Edukte	1a + 6a	1b + 6a	1c + 6a	1a + 6b	1a + 6c
Produkte	7a (20%) + 8a^{a)}	7b (32%) + 8b^{a)}	8c^{a)}	8a (68%)	8a (85%)

^{a)} Die Ausbeuten wurden nicht bestimmt.

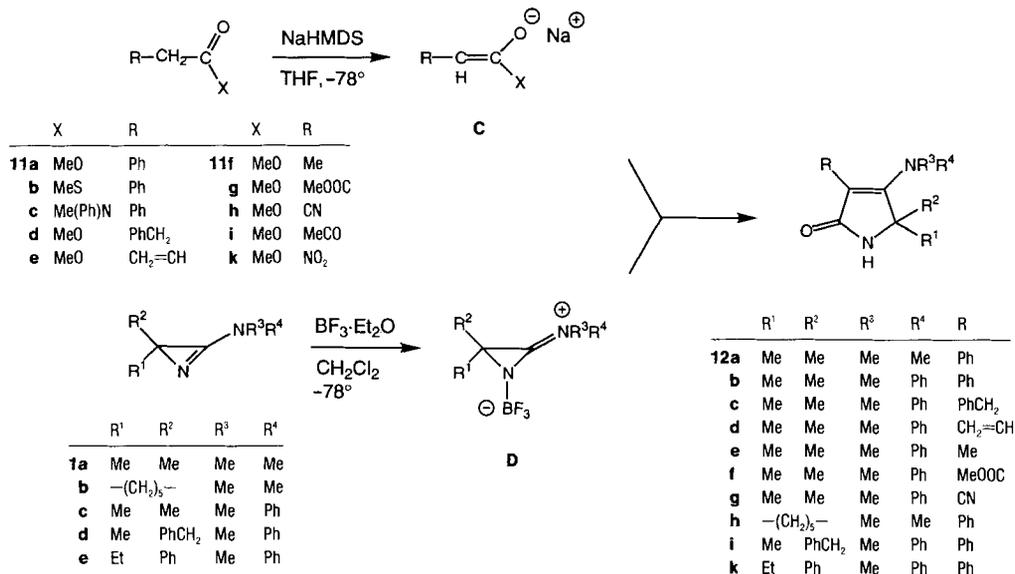
sich **1a** umsetzen liess. Allerdings reagierte **9** ausschliesslich über die Enol-Form, d. h. als vinyloge Carbonsäure, unter selektiver Bildung von **10** (Schema 2).

2.2. Umsetzungen mit Carbonsäure-Derivaten unter BF_3 -Katalyse. Vorversuche, bei denen **1** in CH_2Cl_2 durch Umsetzung mit $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ bei -78° komplexiert und anschliessend mit OH- oder CH-aciden Verbindungen versetzt wurde, führten zu keinen Produkten. Andererseits lieferte die entsprechende Umsetzung mit Cäsium-carboxylaten dieselben Kupplungsprodukte, wie sie aus **1** und den entsprechenden Carbonsäuren erhalten werden; die Ausbeuten waren allerdings niedriger [14]. Daraus wurde der Schluss gezogen, dass der Azirin- BF_3 -Komplex mit dem Carbanion der CH-aciden Verbindung, d. h. mit dem Enolat, umgesetzt werden sollte. Nach langwieriger Optimierung erwies sich das folgende Verfahren als geeignet: Die Lösung des Ester-enolats **C** in THF, hergestellt durch Deprotonierung des Esters **11** mit Natrium-hexamethyldisilazanid (NaHDMS), wurde bei -78° in 1,5-fachem Überschuss mit der Lösung des BF_3 -Komplexes von **1** in CH_2Cl_2 vereinigt. Nach 5 min Rühren bei -78° wurde das Kühlbad entfernt, 1 h weitergeführt, mit NH_4Cl - oder Zitronensäure-Lösung gequenchet und chromatographisch aufgearbeitet. Die als Hauptprodukte gebildeten 1,5-Dihydro-2H-pyrrol-2-one **12** (Schema 3) wurden in der Regel in Ausbeuten um 60% erhalten (Tab. 2).

Tab. 2. Umsetzung von Ester- und Amid-enolaten mit BF_3 -komplexiertem **1**

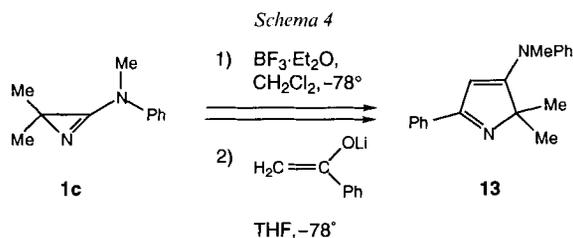
Edukte	1a	1c	1b	1d	1e									
	11a	11a	11b	11c	11d	11e	11f	11g	11h	11i	11k	11a	11a	11a
Produkt	12a	12b	12b	12b	12c	12d	12e	12f	12g	-	-	12h	12i	12k
	(65%)	(71%)	(52%)	(59%)	(53%)	(50%)	(25%)	(52%)	(72%)			(82%)	(53%)	(59%)

Schema 3



Wie aus *Tab. 2* hervorgeht, reagieren Phenyllessigsäure-methylester (**11a**), Phenylthioessigsäure-*S*-methylester (**11b**) und *N*-Methyl-*N*,2-diphenylacetamid (**11c**) mit **1c** alle unter Bildung von **12b** in vergleichbaren Ausbeuten. Auch der Rest R des Ester-enolats **C** sowie das Azirin **1** können variiert werden, ohne dass eine Änderung der Reaktion eintritt⁵⁾. Einzig bei den Umsetzungen von **1c** mit Acetessigester **11i** und Nitroessigester **11k** wurde kein Produkt vom Typ **12** gebildet. Eine mögliche Erklärung ist die geringe Nucleophilie dieser Enolate, die offenbar mit dem komplexierten Azirin nicht mehr zu reagieren vermögen.

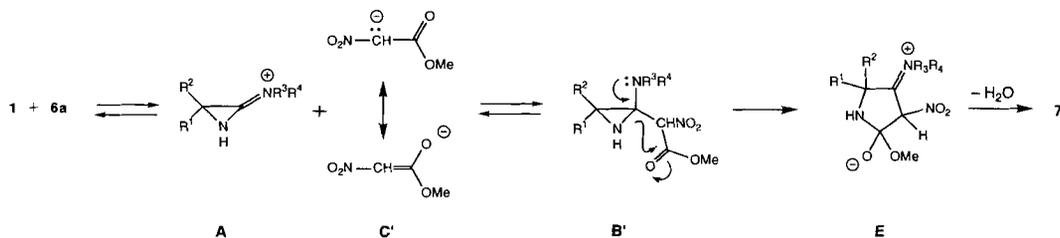
In einem kursorischen Versuch wurde das Li-Enolat von Acetophenon in THF bei -78° mit einer Lösung von **1c**·BF₃ in CH₂Cl₂ umgesetzt. Nach 2 h Rühren bei Raumtemperatur wurde mit wässriger Zitronensäure-Lösung gequenchet. Als Hauptprodukt wurde in 42% Ausbeute 2,2-Dimethyl-3-(*N*-methyl-*N*-phenylamino)-5-phenyl-2H-pyrrol (**13**) erhalten (*Schema 4*).



⁵⁾ Im Falle des Propansäure-methylesters (**11f**) scheint das Produkt unter den Reaktionsbedingungen nicht stabil zu sein. Deshalb wurde die Reaktion schon bei tiefer Temperatur und nach kurzer Zeit gequenchet.

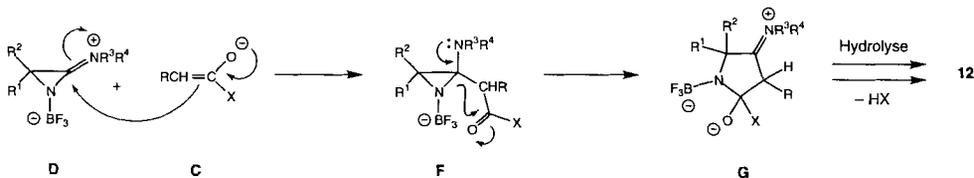
3. Diskussion. – Die Versuche mit 2-Nitroessigsäure-ethylester (**6a**) zeigen, dass 3-Amino-2*H*-azirine **1** grundsätzlich mit CH-aciden Verbindungen unter Bildung einer (C–C)-Bindung reagieren können (Bildung von **7**, *Schema 5*). Dabei erfolgt die (C–C)-Verknüpfung durch nucleophilen Angriff des Ester-enolats **C'** am Amidinium-C-Atom des protonierten Azirins **A**. Die Ringerweiterung des Aziridins **B'** zu **E** verläuft dann in Analogie zu den Reaktionen mit NH- und OH-aciden Verbindungen. Das Zwitterion **E** stabilisiert sich im vorliegenden Falle aber nicht durch Ringöffnung, sondern durch Abspaltung von MeOH. Offenbar sind aber die Grenzen dieser Reaktion sehr eng; ausser **6a** reagierte keine weitere Verbindung unter (C–C)-Verknüpfung.

Schema 5



Alle Reaktionen von **1** mit aciden Verbindungen wurden *via* Protonierung des Ring-N-Atoms von **1** formuliert (vgl. [1]). Bei Umsetzungen mit Elektrophilen erfolgte der Angriff ebenfalls über das N(1)-Atom von **1** (vgl. dazu [12] und dort zit. Lit.). Die einzige bisher gefundene *Lewis*-Säure, die **1** für nucleophile Angriffe am Amidin-C-Atom zu aktivieren vermag, ist BF_3 . Allerdings setzte sich der Komplex $\mathbf{1} \cdot \text{BF}_3$ nur mit relativ starken Nucleophilen, wie z. B. *N*-deprotonierten Carboxamiden um [12]. Die vorliegenden Ergebnisse zeigen, dass auch Na-Enolate von Estern und Amiden dazu in der Lage sind⁶⁾). Die (C–C)-Bindung wird zwischen dem Enolat **C** und dem Amidinium-C-Atom von **D** unter Bildung des Aziridins **F** geknüpft, Ringerweiterung führt dann zum 5gliedrigen

Schema 6



gen Zwitterion **G** (*Schema 6*). Unter Abspaltung von HX und Dekomplexierung während der Aufarbeitung wird dann **12** gebildet.

Die hier beschriebenen Umsetzungen von **1** mit Ester- und Amid-Enolaten sowie mit dem Enolat von Acetophenon zeigen, dass 3-Amino-2*H*-azirine **1** mit Enolaten unter

⁶⁾ Orientierende Versuche mit Li-Enolaten, die mit Lithium-diisopropylamid (LDA) aus den Estern hergestellt wurden, verliefen negativ. Es konnten keine Produkte vom Typ **12** nachgewiesen werden.

⁷⁾ Die sehr gut stabilisierten Enolate von Acetessigester **11i** und Nitroessigester **11k** gingen keine Reaktion ein.

Bildung einer (C–C)-Bindung reagieren können. Dabei muss zur Aktivierung von **1** die Lewis-Säure BF_3 verwendet werden. Diese erfolgreich verlaufende BF_3 -katalysierte Umsetzung erweitert das Spektrum der Reaktionsmöglichkeiten des Synthons **1** erheblich und soll für weitere Synthesen eingesetzt werden.

Wir danken den analytischen Abteilungen unseres Instituts, insbesondere Herrn *H. Frohofer* für Elementaranalysen, Frau *E. Patterson-Vykoukal* für IR-Spektren, den Herren *M. Vöhler* und *D. Nanz* für NMR-Spektren und Frau Dr. *A. Lorenzi* und Herrn *N. Bild* für Massenspektren. Dem *Stipendienfonds der Basler Chemischen Industrie zur Unterstützung von Doktoranden auf dem Gebiete der Chemie* sei für ein Stipendium (*M. H.*) und dem *Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung* sowie der *F. Hoffmann-La Roche AG, Basel*, für finanzielle Unterstützung des Forschungsprojektes gedankt.

Experimenteller Teil

Allgemeines. S. [15]. Der *2-Nitroessigsäure-ethylester* (**6a**) wurde bei *Fluka AG* gekauft und ohne weitere Reinigung eingesetzt. Wenn nicht anders angegeben, Säulenchromatographie (SC) an SiO_2 mit $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 20:1, IR-Spektren in CHCl_3 , NMR-Spektren in CDCl_3 (^1H 300 MHz, ^{13}C 50,4 MHz, ^{15}N 40,6 MHz), EI-MS bei 70 eV, und CI-MS mit NH_3 .

1. *Nitrocarbonsäure-ester.* 1.1. *2-Nitropropane-säure-ethylester* (**6b**) [16]. Zu einer Lsg. von 6,0 g (87 mmol) NaNO_2 und 8,7 g (53 mmol) Phloroglucin (Benzol-1,3,5-triol) in 42 ml DMSO wurden unter Rühren 9,1 g (50 mmol) 2-Bromopropane-säure-ethylester gegeben (\rightarrow stark braune Suspension). Nach 2,5 h wurde das Gemisch auf 100 ml Eiswasser gegossen, das mit 30 ml Et_2O überschichtet war, die wässr. Phase 4× mit je 15 ml Et_2O extrahiert, die vereinigte org. Phase 4× mit 16 ml H_2O gewaschen, getrocknet (MgSO_4) und eingedampft und das bräunliche Rohprodukt bei 100–120°/ca. 20 Torr (*Vigreux*-Kolonne) destilliert: 3,1 g (36%) **6b**. Farblose Flüssigkeit. IR (Film): 1750s, 1565s, 1450m, 1315m, 1200m, 1090m, 870m. $^1\text{H-NMR}$: 5,14 (q, $J = 7,1$, CHNO_2); 4,22 (q, $J = 6,3$, MeCH_2O); 1,72 (d, $J = 7,1$, $\text{Me-C}(2)$); 1,24 (t, $J = 6,3$, MeCH_2O). $^{13}\text{C-NMR}$: 165,1 (s, C=O); 83,2 (d, CHNO_2); 63,0 (t, MeCH_2O); 15,7 (q, $\text{Me-C}(2)$); 13,8 (q, MeCH_2O). CI-MS: 148 ($[\text{M} + 1]^+$). Anal. ber. für $\text{C}_5\text{H}_9\text{NO}_4$ (147,13): C 40,82, H 6,17, N 9,52; gef.: C 40,76, H 6,39, N 9,25.

1.2. *2-Nitro-2-phenylethylsäure-methylester* (**6c**). Analog zu 1.1 wurden 1,9 g (27 mmol) NaNO_2 , 2,1 g (17 mmol) Phloroglucin und 3,6 g (16 mmol) 2-Bromo-2-phenylethylsäure-methylester in 32 ml DMF umgesetzt. Das Rohprodukt wurde mittels SC (CH_2Cl_2) gereinigt: 1,5 g (49%) **6c**. Farblose Flüssigkeit. IR (Film): 1755s, 1570s, 1500w, 1220m, 1010s, 725s, 695s. $^1\text{H-NMR}$: 7,5–7,45 (m, 5 arom. H); 6,19 (s, CHNO_2); 3,88 (s, MeO). $^{13}\text{C-NMR}$: 164,4 (s, C=O); 130,8 (s, 1 arom. C); 129,8, 129,1, 128,8 (3d, 5 arom. CH); 90,6 (d, CHNO_2); 53,8 (q, MeO). CI-MS: 149 ($[\text{M} - \text{NO}_2]^+$).

2. *Umsetzungen von 3-Amino-2H-azirinen 1 mit 2-Nitrocarbonsäure-estern 6.* 2.1. *4-(Dimethylamino)-1,5-dihydro-5,5-dimethyl-3-nitro-2H-pyrrol-2-on* (**7a**). Eine Lsg. von 399 mg (3 mmol) **6a** und 380 mg (3,3 mmol) 3-(Dimethylamino)-2,2-dimethyl-2H-azirin (**1a**) in 5 ml MeCN wurde 6 h bei 60° unter Ar gerührt. Die tiefgelbe Lsg. wurde eingedampft und der Rückstand chromatographiert ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 10:1): 118 mg (20%) **7a**. Gelbe Kristalle. Schmp. 245°. IR (KBr): 3420w (br.), 2980w, 2940w, 1690vs, 1615vs, 1465s, 1430m, 1420s, 1380m, 1350s, 1295vs, 1270s, 1210m, 1130m, 880m, 790m, 780m, 615m. $^1\text{H-NMR}$ ((D_6) DMSO): 7,70 (s, NH); 3,09 (s, Me_2N); 1,49 (s, Me_2C). $^{13}\text{C-NMR}$ ((D_6) DMSO): 167,1 (s, C(2)); 162,2 (s, C(4)); 115,4 (s, C(3)); 57,6 (s, C(5)); 43,7 (q, Me_2N); 25,5 (q, Me_2C). CI-MS: 200 ($[\text{M} + 1]^+$). Anal. ber. für $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_3$ (199,21): C 48,23, H 6,58, N 21,09; gef.: C 48,05, H 6,55, N 21,14.

2.2. *4-(Dimethylamino)-3-nitro-1-azaspiro[4.5]dec-3-en-2-on* (**7b**). Eine Lsg. von 350 mg (2,6 mmol) **6a** und 480 mg (3,2 mmol) *N,N*-Dimethyl-1-azaspiro[2.5]oct-1-en-2-amin (**1b**) in 5 ml *i*-PrOH wurde 6 h bei 70° unter Ar gerührt. Der entstandene Niederschlag wurde abfiltriert und mit wenig *i*-PrOH und Et_2O gewaschen (103 mg **7b**). Die Mutterlauge wurde eingedampft und der Rückstand chromatographiert ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 10:1): 100 mg (16%) **7b**. Gesamtausbeute 203 mg (32%). Gelbe Kristalle. Schmp. 297° (Zers.). IR (KBr): 3420w (br.), 3200m (br.), 2960m, 2940m, 1690vs, 1600vs, 1480s, 1450m, 1400s, 1310vs, 1190w, 1150m, 880m, 890m, 790m, 770m. $^1\text{H-NMR}$ ((D_6) DMSO): 8,25 (s, NH); 3,12 (s, Me_2N); 2,2–2,05 (m, 2 H, $(\text{CH}_2)_5$); 1,7–1,2 (m, 8 H, $(\text{CH}_2)_5$). $^{13}\text{C-NMR}$ ((D_6) DMSO): 166,5 (s, C(2)); 162,5 (s, C(4)); 116,4 (s, C(3)); 61,1 (s, C(5)); 44,2 (q, Me_2N); 32,6, 24,0, 21,3 (3t, 5 CH_2). EI-MS: 239 (15, M^+), 96 (100). Anal. ber. für $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_3$ (239,28): C 55,22, H 7,16, N 17,56; gef.: C 55,10, H 7,36, N 17,36.

2.3. *Umsetzung mit 2,2-Dimethyl-3-(N-methyl-N-phenylamino)-2H-azirin (1c)*. In Analogie zu 2.2 wurde **6a** mit einem 1,5fachen molaren Überschuss von **1c** umgesetzt. Nach 6 h wurde als einziges Produkt 2,5-Dihydro-2,2,5-tetramethyl-3,6-bis(N-methyl-N-phenylamino)pyrazin (**8c**) [14] in grösserer Menge nachgewiesen.

2.4. *3,6-Bis(dimethylamino)-2,5-dihydro-2,2,5,5-tetramethylpyrazin (8a)* [10]. Die Umsetzungen der beiden substituierten 2-Nitrocarbonsäure-ester **6b** und **6c** mit überschüssigem **1a** (1,5 equiv., *i*-PrOH, 70°) lieferte eine grosse Zahl verschiedener Produkte in kleinen Mengen. Als Hauptprodukt wurde nach Extraktion und Chromatographie **8a** in 68 bzw. 85% Ausbeute isoliert.

3. *Umsetzung von 1a mit 1,1,1-Trifluoropentan-2,4-dion (Trifluoroacetylaceton; 9)*. Eine Lsg. von 157 mg (1,02 mmol) **9** und 120 mg (1,07 mmol) **1a** in 5 ml Toluol wurde bei RT. 24 h gerührt. Dann wurden nochmals 120 mg (0,78 mmol) **9** zugegeben und weitere 4 d gerührt. Die Lsg. wurde eingedampft und der Rückstand chromatographiert (CH₂Cl₂/AcOEt 1:1): 172 mg (63% bzgl. **1a**) N,N,2-Trimethyl-2-[N-(4,4,4-trifluoro-1-methyl-3-oxobut-1-enyl)amino]propanamid (**10**). Gelbliches Öl, das nach einiger Zeit zu einem Wachs erstarrte. IR: 3200w (br.), 1640vs, 1600vs, 1400s, 1370m, 1290s, 1250s, 1190s, 1150vs, 1120vs, 870m. ¹H-NMR: 11,7 (s, NH); 5,31 (s, -CH=); 3,01, 2,93 (2 br. s, Me₂N); 1,96 (s, Me); 1,60 (s, Me₂C). ¹³C-NMR: 176,0 (q, ²J(C,F) = 33, CF₃CO); 171,6, 169,4 (2s, CONMe₂, C(1')); 117,5 (q, ¹J(C,F) = 288, CF₃); 90,6 (d, -CH=); 59,2 (s, Me₂C); 37,7 (q, Me₂N); 27,6 (q, Me₂C); 19,2 (q, Me). EI-MS: 266 (3, M⁺), 194 (100), 176 (25), 154 (37), 112 (82), 84 (25), 72 (34), 69 (30), 42 (99). Anal. ber. für C₁₁H₁₇F₃N₂O₃ (307,49): C 49,62, H 6,44, N 10,52; gef.: C 49,23, H 6,43, N 10,73.

4. *Umsetzungen von 1 mit Carbonsäure-estern und Carboxamiden*. 4.1. *Allgemeine Vorschrift. Lösung A*: Bei -78° wurde zu einer Lsg. von 1 mmol **1** in 4 ml trockenem CH₂Cl₂ 1 ml 1M BF₃·Et₂O in CH₂Cl₂ (1 mmol) gegeben. *Lösung B*: Bei -78° wurden 1,5 mmol Carbonsäure-ester oder Carboxamid in 1 ml THF zu einer Lsg. von 1,5 ml (1,5 mmol) Natrium-hexamethyldisilazanid (NaHDMS, 1M in THF) in 2 ml THF gegeben. Die beiden Lsg. wurden 5 min bei -78° gerührt. Danach wurde *Lösung A* mit einer Spritze schnell zu *Lösung B (Methode I)* oder *Lösung B* mit einer Spritze rasch zu *Lösung A (Methode II)* gegeben. Es wurde weitere 5 min bei -78° gerührt, darauf das Kühlbad entfernt und 2 h bei RT. weitergerührt. Das Gemisch wurde mit ges. wässr. NH₄Cl-Lsg. (oder 10% Zitronensäure-Lsg.) gequencht und mit AcOEt oder CH₂Cl₂ extrahiert. Die org. Phase wurde mit H₂O und ges. NaCl-Lsg. ausgeschüttelt, getrocknet (MgSO₄) und eingedampft und der Rückstand chromatographiert (SC).

4.2. *1,5-Dihydro-5,5-dimethyl-4-(dimethylamino)-3-phenyl-2H-pyrrol-2-on (12a)*. Umsetzung von 112 mg (1 mmol) **1a** und 225 mg (1,5 mmol) Phenyllessigsäure-methylester (**11a**), *Methode II*: 150 mg (65%) **12a**. Farblose Kristalle. Schmp. 221°. IR: 3440w, 3000m, 1670vs, 1610s, 1590s, 1500w, 1400m, 1380m, 1330w, 1120w, 900w, 700m. ¹H-NMR: 7,35–7,15 (m, 5 arom. H); 5,32 (s, NH); 2,82 (s, Me₂N); 1,58 (s, Me₂C). ¹³C-NMR: 173,2 (s, C(2)); 166,1 (s, C(4)); 134,3 (s, 1 arom. C); 130,6, 127,3 126,0 (3d, 5 arom. CH); 104,6 (s, C(3)); 59,0 (s, C(5)); 42,8 (q, Me₂N); 26,7 (q, Me₂C). CI-MS: 231 ([M + 1]⁺). Anal. ber. für C₁₄H₁₈N₂O (230,31): C 73,01, H 7,88, N 12,16; gef.: C 73,30, H 7,88, N 12,18.

4.3. *1,5-Dihydro-5,5-dimethyl-4-(N-methyl-N-phenylamino)-3-phenyl-2H-pyrrol-2-on (12b)*. Umsetzung von 220 mg 80% **1c** (1 mmol) und 225 mg (1,5 mmol) **11a**, *Methode I*: 207 mg (71%) **12b**. Farblose Kristalle. Schmp. 217°. IR: 3430w, 3000m, 1680vs, 1620w, 1590s, 1490s, 1380s, 1365s, 1120m, 700m. ¹H-NMR: 7,5–7,45 (m, 2 arom. H); 7,3–7,2 (m, 5 arom. H); 7,05–6,95 (m, 3 arom. H); 5,90 (s, NH); 3,08 (s, MeN); 1,33 (s, Me₂C). ¹³C-NMR: 171,7 (s, C(2)); 164,0 (s, C(4)); 146,4, 131,9 (2s, 2 arom. C); 129,0, 128,9, 127,8, 127,3, 122,9, 122,0 (6d, 10 arom. CH); 119,4 (s, C(3)); 61,1 (s, C(5)); 42,4 (q, MeN); 27,9 (q, Me₂C). ¹⁵N-NMR (CDCl₃ + [Cr(acac)₃]): -247,0 (d, J = 92,5, NH); -315,0 (s, Me(Ph)N). CI-MS: 293 ([M + 1]⁺). Anal. ber. für C₁₉H₂₀N₂O (292,38): C 78,05, H 6,90, N 9,58; gef.: C 78,21, H 6,92, N 9,60.

4.4. *3-Benzyl-1,5-dihydro-5,5-dimethyl-4-(N-methyl-N-phenylamino)-2H-pyrrol-2-on (12c)*. Umsetzung von 182 mg 96% **1c** (1 mmol) und 246 mg (1,5 mmol) Dihydrozimtsäure-methylester (**11d**), *Methode II*⁸⁾, SC mit CH₂Cl₂/MeOH 40:1: 162 mg (53%) **12c**. Farblose Kristalle. Schmp. 172°. IR: 3440w, 3000m, 1680vs, 1600m, 1490m, 1430w, 1410m, 1380m, 1370m, 1110w, 700w. ¹H-NMR: 7,25–7,1 (m, 5 arom. H); 6,95–6,9 (m, 3 arom. H); 6,75–6,7 (m, 2 arom. H); 6,15 (br. s, NH); 3,37 (s, CH₂); 3,00 (s, MeN); 1,41 (s, Me₂C). ¹³C-NMR: 172,7 (s, C(2)); 163,7 (s, C(4)); 146,8, 139,7 (2s, 2 arom. C); 129,0, 128,3, 128,0, 125,7, 120,8, 117,9 (6d, 10 arom. CH); 122,8 (s, C(3)); 60,9 (s, C(5)); 38,9 (q, MeN); 29,4 (t, CH₂); 27,2 (q, Me₂C). CI-MS: 307 ([M + 1]⁺). Anal. ber. für C₂₀H₂₂N₂O (306,41): C 78,40, H 7,24, N 9,14; gef.: C 78,50, H 7,19, N 9,11.

4.5. *3-Ethenyl-1,5-dihydro-5,5-dimethyl-4-(N-methyl-N-phenylamino)-2H-pyrrol-2-on (12d)*. Umsetzung von 220 mg 80% **1c** (1 mmol) und 150 mg (1,5 mmol) Crotonsäure-methylester (**11e**), *Methode II*⁸⁾: 120 mg (50%) **12d**.

⁸⁾ Das Reaktionsgemisch wurde mit 10% wässr. Zitronensäure-Lsg. anstelle von ges. wässr. NH₄Cl-Lsg. gequencht.

Farblose Kristalle. Schmp. 162°. IR: 3440_w, 3000_m, 1680_{vs}, 1620_w, 1600_s, 1500_s, 1380_s, 1370_m, 1110_w, 700_m. ¹H-NMR: 7,45–7,25 (*m*, 2 arom. H); 7,0–6,9 (*m*, 3 arom. H); 6,11 (*d*, ³*J*(*trans*) = 9,3, 1 H, CH₂=CH); 6,10 (*d*, ³*J*(*cis*) = 4,5, 1 H, CH₂=CH); 6,03 (*s*, NH); 5,22 (*dd*, *J* = 9,3, 4,5, CH₂=CH); 3,33 (*s*, MeN); 1,38 (*s*, Me₂C). ¹³C-NMR: 171,6 (*s*, C(2)); 163,1 (*s*, C(4)); 147,0 (*s*, 1 arom. C); 128,9, 125,9, 121,2, 118,7 (4*d*, 5 arom. CH, –CH=); 118,2 (*t*, CH₂=CH); 60,4 (*s*, C(5)); 40,0 (*q*, MeN); 27,0 (*q*, Me₂C)⁹. CI-MS: 243 ([*M* + 1]⁺). Anal. ber. für C₁₅H₁₈N₂O (242,32): C 74,35, H 7,49, N 11,56; gef.: C 74,52, H 7,44, N 11,80.

4.6. 1,5-Dihydro-3,5,5-trimethyl-4-(*N*-methyl-*N*-phenylamino)-2H-pyrrol-2-on (**12e**). Umsetzung von 182 mg 96% **1c** (1 mmol) und 142 mg (1,5 mmol) Propansäure-methylester (**11f**, *Methode I*⁸): 58 mg (25%) **12e**. Farblose Kristalle. Schmp. 200°. IR: 3440_w, 3000_m, 1690_{vs}, 1600_m, 1500_m, 1390_m, 1360_s, 1110_w, 700_w. ¹H-NMR: 7,3–7,25 (*m*, 2 arom. H); 6,95–6,85 (*m*, 3 arom. H); 6,30 (*s*, NH); 3,28 (*s*, MeN); 1,51 (*s*, Me–C(3)); 1,43 (*s*, Me₂C). ¹³C-NMR: 173,3 (*s*, C(2)); 162,9 (*s*, C(4)); 147,3 (*s*, 1 arom. C); 128,9, 120,3, 117,2 (3*d*, 5 arom. CH); 120,0 (*s*, C(3)); 60,9 (*s*, C(5)); 38,7 (*q*, MeN); 26,8 (*q*, Me₂C); 9,2 (*q*, Me–C(3)). CI-MS: 231 ([*M* + 1]⁺). Anal. ber. für C₁₄H₁₈N₂O (230,31): C 73,01, H 7,88, N 12,16; gef.: C 73,27, H 8,03, N 11,94.

4.7. 2,5-Dihydro-5,5-dimethyl-4-(*N*-methyl-*N*-phenylamino)-2-oxo-1H-pyrrol-3-carbonsäure-methylester (**12f**). Umsetzung von 220 mg 80% **1c** (1 mmol) und 225 mg (1,5 mmol) Malonsäure-dimethylester (**11g**, *Methode I*⁸). Beim Einengen der Lsg. kristallisierten 104 mg **12f** aus. Die Kristalle wurden abfiltriert und mit Et₂O gewaschen. Chromatographie (CH₂Cl₂/MeOH 20:1) der Mutterlauge lieferte weitere 40 mg **12f**. Gesamtausbeute 144 mg (52%). Farblose Kristalle. Schmp. 228°. IR: 3440_w, 3000_m, 1720_s, 1680_{vs}, 1600_m, 1580_s, 1490_s, 1440_m, 1400_m, 1385_m, 1250_m, 1130_m, 1110_w, 700_w. ¹H-NMR: 7,45–7,35 (*m*, 2 arom. H); 7,3–7,2 (*m*, 3 arom. H); 6,50 (*s*, NH); 3,57 (*s*, MeO); 3,40 (*s*, MeN); 1,35 (*s*, Me₂C). ¹³C-NMR: 171,8 (*s*, C(2)); 169,3 (*s*, COOMe); 164,2 (*s*, C(4)); 146,0 (*s*, 1 arom. C); 129,3, 127,1, 126,7 (3*d*, 5 arom. CH); 100,7 (*s*, C(3)); 60,1 (*s*, C(5)); 51,5 (*q*, MeO); 45,1 (*q*, MeN); 27,2 (*q*, Me₂C). CI-MS: 275 ([*M* + 1]⁺). Anal. ber. für C₁₅H₁₈N₂O₃ (274,32): C 65,68, H 6,61, N 10,21; gef.: C 65,87, H 6,86, N 10,39.

4.8. 2,5-Dihydro-5,5-dimethyl-4-(*N*-methyl-*N*-phenylamino)-2-oxo-1H-pyrrol-3-carbonitril (**12g**). Umsetzung von 182 mg 96% **1c** (1 mmol) und 150 mg (1,5 mmol) Cyanoessigsäure-methylester (**11h**, *Methode I*⁸): 174 mg (72%) **12g**. Farblose Kristalle. Schmp. 259°. IR: 3440_w, 3000_m, 2310_m, 1690_s, 1600_m, 1580_{vs}, 1490_m, 1400_m, 1330_w, 700_w. ¹H-NMR: 7,5–7,4 (*m*, 3 arom. H); 7,3–7,25 (*m*, 2 arom. H); 7,18 (*s*, NH); 3,65 (*s*, MeN); 1,37 (*s*, Me₂C). ¹³C-NMR (CD₃OD): 176,6 (*s*, C(2)); 170,8 (*s*, C(4)); 146,0 (*s*, 1 arom. C); 130,9, 130,5, 128,8 (3*d*, 5 arom. CH); 115,5 (*s*, CN); 91,6 (*s*, C(3)); 61,9 (*s*, C(5)); 44,7 (*q*, MeN); 26,1 (*q*, Me₂C). CI-MS: 242 ([*M* + 1]⁺). Anal. ber. für C₁₄H₁₅N₃O (241,29): C 69,69, H 6,27, N 17,41; gef.: C 69,47, H 6,30, N 17,30.

4.9. 4-(Dimethylamino)-3-phenyl-1-azaspiro[4.5]dec-3-en-2-on (**12h**). Umsetzung von 200 mg 80% **1b** (1 mmol) und 225 mg (1,5 mmol) **11a**, *Methode II*⁸). Beim Einengen der Lsg. kristallisierten 181 mg **12h** aus. Die Kristalle wurden abfiltriert und mit Et₂O gewaschen. Chromatographie (CH₂Cl₂/MeOH 20:1) der Mutterlauge lieferte weitere 41 mg **12h**; Gesamtausbeute 222 mg (82%). Farblose Kristalle. Schmp. 238°. IR: 3410_w, 3000_m, 2940_m, 2860_w, 1665_{vs}, 1610_s, 1590_{vs}, 1500_w, 1450_w, 1390_s, 1140_w, 705_m. ¹H-NMR: 7,45–7,15 (*m*, 5 arom. H); 5,85 (*s*, NH); 2,84 (*s*, Me₂N); 2,1–2,0, 1,9–1,7, 1,65–1,5, 1,5–1,4, 1,3–1,2 (5*m*, 10 aliph. H). ¹³C-NMR: 173,6 (*s*, C(2)); 166,5 (*s*, C(4)); 134,3 (*s*, 1 arom. C); 130,5, 127,3, 126,1 (3*d*, 5 arom. CH); 106,3 (*s*, C(3)); 62,3 (*s*, C(5)); 43,3 (*q*, Me₂N); 34,0, 24,7, 23,2 (3*d*, 5 CH₂). CI-MS: 271 ([*M* + 1]⁺). Anal. ber. für C₁₇H₂₂N₂O (270,38): C 75,52, H 8,20, N 10,36; gef.: C 75,78, H 8,19, N 10,34.

4.10. 5-Benzyl-1,5-dihydro-5-methyl-4-(*N*-methyl-*N*-phenylamino)-3-phenyl-2H-pyrrol-2-one (**12i**). Umsetzung von 160 mg 78% 2-Benzyl-2-methyl-3-(*N*-methyl-*N*-phenylamino)-2H-azirin (**1d**; 0,5 mmol) und 113 mg (0,75 mmol) **11a**, *Methode II*: 97 mg (53%) **12i**. Farblose Kristalle. Schmp. 193°. IR: 3440_w, 3000_m, 1680_{vs}, 1620_m, 1590_s, 1490_s, 1380_s, 1370_s, 1120_w, 1030_w, 705_s. ¹H-NMR: 7,4–7,05 (*m*, 15 arom. H); 5,56 (*s*, NH); 3,04 (*s*, MeN); 2,86 (*s*, CH₂); 1,14 (*s*, Me–C(5)). ¹³C-NMR: 171,5 (*s*, C(2)); 163,3 (*s*, C(4)); 146,5, 136,1, 131,9 (3*s*, 3 arom. C); 130,3, 129,2, 129,1, 128,2, 127,7, 127,3, 126,9, 124,0, 123,5 (9*d*, 15 arom. CH); 119,1 (*s*, C(3)); 63,8 (*s*, C(5)); 46,0 (*t*, CH₂); 43,6 (*q*, MeN); 26,0 (*q*, Me–C(5)). CI-MS: 369 ([*M* + 1]⁺). Anal. ber. für C₂₅H₂₄N₂O (368,48): C 81,49, H 6,57, N 7,60; gef.: C 81,43, H 6,47, N 7,69.

4.11. 5-Ethyl-1,5-dihydro-4-(*N*-methyl-*N*-phenylamino)-3,5-diphenyl-2H-pyrrol-2-on (**12k**). Umsetzung von 200 mg 70% 2-Ethyl-3-(*N*-methyl-*N*-phenylamino)-2-phenyl-2H-azirin (**1e**; 0,8 mmol) und 180 mg (1,2 mmol) **11a**, *Methode II*: 122 mg (59%) **12k**. Farblose Kristalle. Schmp. 175°. IR: 3440_w, 3000_m, 1680_{vs}, 1610_m, 1590_s, 1490_s, 1450_w, 1380_s, 1260_w, 700_s. ¹H-NMR: 7,35–7,3 (*m*, 2 arom. H); 7,25–7,15 (*m*, 8 arom. H); 7,0–6,8 (*m*, 3 arom. H); 6,7–6,65 (*m*, 2 arom. H); 5,79 (*s*, NH); 2,88 (*s*, MeN); 2,3–2,15 (*m*, MeCH₂); 1,06 (*t*, MeCH₂). ¹³C-NMR: 173,5 (*s*, C(2)); 162,1 (*s*, C(4)); 145,4, 141,4, 132,2 (3*s*, 3 arom. C); 129,3, 128,5, 128,3, 127,59, 127,55,

⁹) Das Signal für C(3) konnte nicht lokalisiert werden.

127,0, 126,1, 123,6, 123,4 (9d, 15 arom. CH); 115,6 (s, C(3)); 67,7 (s, C(5)); 42,8 (q, MeN); 28,5 (t, MeCH₂); 8,2 (q, MeCH₂). CI-MS: 369 ([M + 1]⁺). Anal. ber. für C₂₅H₂₄N₂O (368,48): C 81,49, H 6,57, N 7,60; gef.: C 81,43, H 6,70, N 7,41.

4.12. *Umsetzung von 1c mit Phenylthioessigsäure-S-methylester (11b)*. Die Umsetzung von 182 mg 96% **1c** (1 mmol) mit 249 mg (1,5 mmol) **11b**¹⁰⁾ nach *Methode II*⁸⁾ ergab nach Chromatographie (CH₂Cl₂/MeOH 20:1) 152 mg (52%) **12b**.

4.13. *Umsetzung von 1c mit N-Methyl-2,N-diphenylacetamid (11c)*. Die Umsetzung von 182 mg 96% **1c** (1 mmol) mit 353 mg (1,5 mmol) **11c** nach *Methode I*⁸⁾ ergab nach Chromatographie (CH₂Cl₂/MeOH 20:1) 172 mg (59%) **12b**.

5. *Umsetzung von 1c mit Acetophenon. Lösung A*: Zu 182 mg 97% **1c** (1 mmol) in 4 ml CH₂Cl₂ wurde bei –78° 1 ml 1M BF₃·Et₂O in CH₂Cl₂ (1 mmol) gegeben. *Lösung B*: Bei –78° wurden 180 mg (1,5 mmol) Acetophenon in 1 ml THF zu einer Lsg. von 1,5 ml (1,5 mmol) LiHMDS (1M in Hexan) in 2 ml THF gegeben. Beide Lsg. wurden 5 min bei –78° gerührt und dann *Lösung B* mit einer Spritze schnell zu *Lösung A* gegeben und nochmals 5 min bei –78° gerührt. Danach wurde das Kühlbad entfernt, die Mischung 2 h bei RT. gerührt, mit 10% wässr. Zitronensäure-Lsg. gequench und mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die org. Phase wurde getrocknet (MgSO₄) und eingedampft: 110 mg (42%) *2,2-Dimethyl-3-(N-methyl-N-phenylamino)-5-phenyl-2H-pyrrrol (13)*. Farblose Kristalle. Schmp. 98°. IR: 1600m, 1595s, 1570s, 1520s, 1490s, 1450w, 1380m, 1360m, 1330w, 1055w, 700s, 660m. ¹H-NMR: 7,9–7,85 (m, 2 arom. H); 7,4–7,35 (m, 5 arom. H); 7,3–7,25 (m, 3 arom. H); 5,59 (s, H–C(4)); 3,32 (s, MeN); 1,30 (s, Me₂C). ¹³C-NMR: 180,1, 171,1 (2s, C(3), C(5)); 143,2 (s, 1 arom. C); 134,1, 129,9, 129,5, 129,4, 128,7, 127,3 (6d, 10 arom. CH); 126,9 (s, 1 arom. C); 92,2 (d, C(4)); 70,2 (s, C(2)); 44,4 (q, MeN); 23,3 (q, Me₂C). CI-MS: 265 ([M + 1]⁺).

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] H. Heimgartner, *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 271.
- [2] J. M. Villalgordo, B. R. Vincent, H. Heimgartner, *Helv. Chim. Acta* **1990**, *73*, 959.
- [3] J. M. Villalgordo, A. Linden, H. Heimgartner, *Helv. Chim. Acta* **1992**, *75*, 2270.
- [4] A. S. Orahovats, A. Linden, H. Heimgartner, *Helv. Chim. Acta* **1992**, *75*, 2515.
- [5] F. Magirius, A. Linden, H. Heimgartner, *Helv. Chim. Acta* **1993**, *76*, 1980; *ibid.* **1994**, *77*, 453.
- [6] P. Hoet, Dissertation, Université Catholique de Louvain, 1975.
- [7] H. G. Adolph, M. J. Kamlet, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 4761.
- [8] R. G. Pearson, R. L. Dillon, *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 2439.
- [9] P. Vittorelli, H. Heimgartner, H. Schmid, P. Hoet, L. Ghosez, *Tetrahedron* **1974**, *30*, 3737.
- [10] B. P. Chandrasekhar, U. Schmid, R. Schmid, H. Heimgartner, H. Schmid, *Helv. Chim. Acta* **1975**, *58*, 1191.
- [11] J. H. Bieri, H. Heimgartner, G. Germain, J.-P. Declercq, *Acta Crystallogr., Sect. C* **1983**, *39*, 1064.
- [12] F. Arnold, S. Chaloupka, A. Linden, H. Heimgartner, *Helv. Chim. Acta* **1995**, *78*, 899.
- [13] J. C. Reid, M. Calvin, *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, *72*, 2948.
- [14] M. Hugener, Dissertation, Universität Zürich, 1991.
- [15] P. Wipf, H. Heimgartner, *Helv. Chim. Acta* **1986**, *69*, 1153; K. Dietliker, H. Heimgartner, *ibid.* **1983**, *70*, 262.
- [16] N. Kornblum, R. K. Blackwood, J. W. Powers, *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 2507.

¹⁰⁾ Hergestellt aus Phenylacetyl-chlorid und Natrium-methanthiolat in CH₂Cl₂ bei RT.