

Hans-Dietrich Stachel*, Hermann Poschenrieder und Elisabeth Immerz-Winkler

Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität München, Sophienstraße 10,

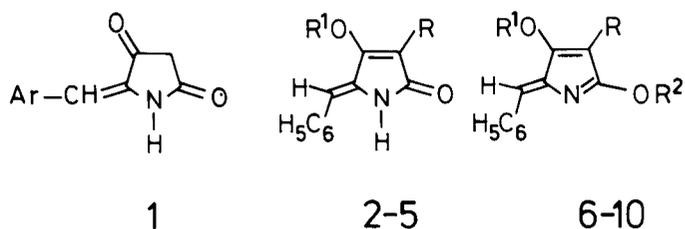
D 8000 München 2, West Germany

Eingegangen am 13 September, 1982

Die Titelverbindungen **7-9** reagieren mit Nucleophilen an der Lactimethergruppe, während bei **6** Umsetzungen in 4-Stellung, bei der bromierten Verbindung **14** in 4- wie auch in 6-Stellung möglich sind.

J. Heterocyclic Chem., **20**, 935 (1983).

In Fortsetzung früherer Untersuchungen (1,2) über Tetramsäuren (Pyrrolidin-2,4-dione) haben wir als Derivative der Arylidentetramsäuren **1** die Lactimether **6-10** hergestellt um festzustellen, ob synthetisch verwertbare Unterschiede der reaktiven Zentren vorhanden sind.

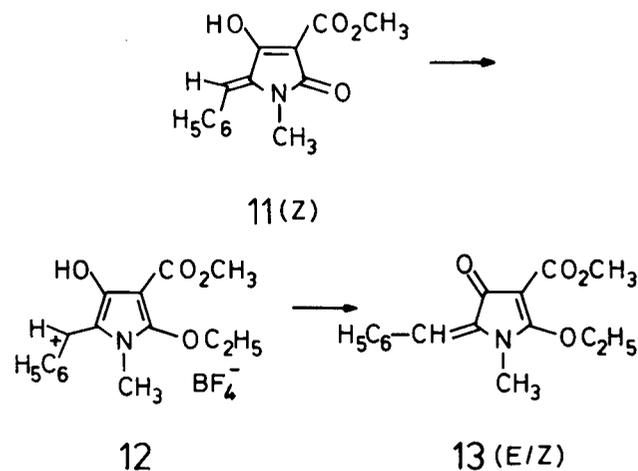


	R	R ¹
a: R ² = CH ₃	2,6 CO ₂ CH ₃	CH ₃
	3,7 H	CH ₃
b: R ² = C ₂ H ₅	4,8 CO ₂ CH ₃	H
	5,9 H	H
	10 SO ₃ CH ₃	H

Die Alkoxy-lactimether **6** und **7** sind aus den Lactamen **2** bzw. **3** in bekannter Weise durch Umsetzung mit Fluorsulfonestern oder Triethyloxoniumfluorborat erhältlich. Bei den tautomeriefähigen Lactamen **4** und **5** ist eine entsprechende, regioselektive Alkylierung (3,4) zu den Lactimethern **8** und **9** möglich. Die Enole **9** sind dabei jedoch nur in Spuren zu isolieren, da sie unter den angewandten Reaktionsbedingungen rasch zu den Sulfonestern **10** weiterreagieren. In analoger Weise werden auch Phenole durch Fluorsulfonester sulfoniert (5). Zur Herstellung der Lactimether **9** geht man daher besser von den Estern **8** aus, die beim Erhitzen in feuchtem Essigester leicht verseift und decarboxyliert werden.

Bei Einwirkung von verdünnten Säuren auf die Verbindungen **6** und **7** wird zuerst die Lactimethergruppierung verseift und man erhält die Ausgangslactame **2** und **3** zurück. Dies zeigt, daß bei der Lactimetherbildung keine Konfigurationsänderung an der Seitenkette eintritt und die Lactimether daher, wie die eingesetzten Tetramsäurederivate (2), die angegebene *Z*-Konfiguration besitzen. Diese Feststellung gilt allerdings nur für die *N*-unsubstitu-

ierten und nichtbromierten Verbindungen. Ethyliert man nämlich die *N*-Methyltetramsäure (*Z*) **11** (2) mit Triethyloxoniumfluorborat, so entsteht das Pyrrolinon **13** als *E/Z*-Gemisch, in dem das *E*-Isomere mengenmäßig überwiegt und durch mehrfaches Umkristallisieren rein erhalten werden kann. Die Isomerisierung erfolgt offenbar auf der Stufe des Zwischenprodukts **12**. Reines (*Z*) **13** erhält man dagegen durch *N*-Methylierung des Natriumsalzes des Lactimethers (*Z*) **8b** mit Dimethylsulfat.



Die Konfiguration der Isomeren **13** ist durch die ¹H-NMR-Spektren leicht zu bestimmen. Bei (*Z*) **13** findet man infolge des Anisotropieeffekts der Carbonylgruppe das Vinylprotonensignal bei vergleichsweise tieferem Feld mit einer Differenz von 0,87 ppm zum *E*-Isomer; das Singulett der *N*-Methylprotonen erscheint wegen der Abschirmung durch den Aromaten vergleichsweise hochfeldverschoben mit einer Differenz von 0,34 ppm. Die Unterschiede entsprechen den Angaben für stereoisomere *N*-Methyl-benzylidentetramsäuren (2).

Aufgrund der spektroskopischen Daten muß man annehmen, daß die Bromierung des Lactimethers **6a** zum Bromid **14** mit einer Konfigurationsumkehr hinsichtlich der Phenylgruppe verbunden ist. Im NMR-Spektrum von **14** fehlt die typische Aufspaltung des Aromatensignals durch die benachbarte Doppelbindung des Lactimethers, das Signal der Methoxygruppe erscheint im Verleich zur Ausgangsverbindung stark diamagnetisch verschoben. Aufgrund dessen formulieren wir **14** als *Z*-Verbindung.

Tabelle

Analytische und physikalische Daten der Verbindungen 6-39

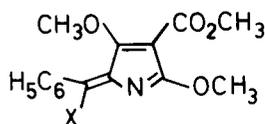
Verbindung	Summen-Formel (MolMasse)	Schmp. (°C)	UV/λ max (nm)	IR (cm ⁻¹) in Kaliumbromid	¹ H-NMR (δ ppm) in Deuteriochloroform
	Analyse Ber. C H N (%) Gef. C H N	Lösungsmittel Ausbeute	in Methanol		
6a	C ₁₅ H ₁₅ NO ₄ (273,3) 65,9 5,53 5,1 65,9 5,53 5,1	67° Ethanol 75%	235, 339; 249, 345 in Chloroform	2950, 1700, 1640, 1600	8,3-8,05 (m, 2H), 7,5-7,2 (m, 3H), 6,83 (s, 1H), 4,17 (s, 3H), 4,13 (s, 3H), 3,84 (s, 3H)
6b	C ₁₆ H ₁₇ NO ₄ (287,3) 66,9 5,96 4,9 66,8 5,93 4,8	56° Ethanol 80%	233, 340; 248, 344 in Chloroform	3000, 1710, 1640, 1600	8,3-8,05 (m, 2H), 7,5-7,2 (m, 3H) 6,83 (s, 1H), 4,6 (q, 2H), 4,18 (s, 3H), 3,38 (s, 3H), 1,47 (t, 3H)
7a	C ₁₃ H ₁₃ NO ₂ (215,2) 72,5 6,08 6,5 72,3 5,98 6,4	35° Ethanol/Diiso- propylether 80%	235, 323; 245, 327 in Chloroform	2950, 1650, 1600, 1520	8,3-8,05 (m, 2H), 7,5-7,2 (m, 3H), 6,67 (s, 1H), 5,2 (s, 1H), 4,03 (s, 3H) 3,7 (s, 3H)
7b	C ₁₄ H ₁₅ NO ₂ (229,3) 73,3 6,59 6,1 73,5 6,49 6,0	33° Ethanol 80%	225, 325; 247, 325 in Chloroform	3000, 1650, 1600, 1500	8,3-8,0 (m, 2H), 7,5-7,2 (m, 3H), 6,67 (s, 1H), 5,27 (s, 1H), 4,57 (q, 2H), 3,83 (s, 3H), 1,43 (t, 3H)
8a	C ₁₄ H ₁₃ NO ₄ (259,3) 64,8 5,05 5,4 64,7 4,99 5,3	175° Methanol 60%	242, 308, 350; 247, 344 in Chloroform	3200-2900, 1700, 1660, 1600, 1540	7,9-7,2 (m, 6H), 6,8 (s, 1H), 4,33 (s, 3H), 3,7 (s, 3H)
8b	C ₁₃ H ₁₃ NO ₄ (273,3) 65,9 5,53 5,1 65,8 5,46 5,0	178° Ethanol 60%	244, 306, 355; 249, 344 in Chloroform	3200-2900, 1700, 1660, 1600, 1550	9,5 (s, 1H), 7,8-7,2 (m, 5H), 6,8 (s, 1H), 4,75 (q, 2H), 3,7 (s, 3H), 1,5 (t, 3H)
9a	C ₁₂ H ₁₁ NO ₂ (201,2) 71,6 5,51 7,0 71,5 5,64 6,9	139° Ethanol/Diiso- propylether 70%	240, 309, 374; 248, 303, 367 in Chloroform	3050, 1690, 1615, 1550	8,3-8,0 (m, 1, 5H), 7,5-7,3 (m, 3, 5H), 6,83 (s, 0, 25H), 6,75 (s, 0, 75H), 4,9 (s, 0, 25H), 4,2 (s, 2, 25H), 4,0 (s, 0,75H), 3,17 (s, 1, 5H); 9,43 (s, 1H), 7,8-7,3 (m, 5H), 6,53 (s, 1H), 4,88 (s, 1H), 4,03 (s, 3H), in DMSO-d ₆
9b	C ₁₃ H ₁₃ NO ₂ (215,3) 72,5 6,08 6,5 72,3 5,97 6,5	141° Ethanol/Diiso- propylether 70%	239, 310, 375; 247, 304, 367 in Chloroform	3030, 1690, 1610, 1550	8,3-8,0 (m, 1H), 7,6-7,3 (m, 4H), 6,83 (s, 0, 5H), 6,73 (s, 0,5H), 4,9 (s, 0,5H), 4,5 (2q, 2H), 3,2 (s, 1H), 1,5 (t, 3H); 9,53 (s, 1H), 7,8-7,3 (m, 5H), 6,5 (s, 1H), 4,9 (s, 1H), 4,35 (q, 2H), 1,47 (t, 3H) in DMSO-d ₆
10a	C ₁₃ H ₁₃ NO ₂ S (295,3) 52,9 4,43 4,7 52,9 4,54 4,6	168° Ethanol 20%	226, 306, 350	3030, 1690, 1625, 1570	8,8-7,4 (m, 5H), 6,9 (s, 1H), 6,5 (s, breit, 1H), 4,37 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), in DMSO-d ₆
(Z)13	C ₁₆ H ₁₇ NO ₄ (287,3) 66,9 5,96 4,9 66,7 5,78 4,7	125° Ethanol/Diiso- propylether 20%	251, 299, 375; 257, 295, 375 in Chloroform	3030, 1730, 1680, 1635, 1540, 1500	7,4 (s, 5H), 7,2 (s, 1H), 4,77 (q, 2H), 3,83 (s, 3H), 2,93 (s, 3H), 1,5 (t, 3H)
(E)13	C ₁₆ H ₁₇ NO ₄ (287,3) 66,9 5,96 4,9 67,0 5,99 4,9	109-112° Ethanol/Diiso- propylether 40%	253, 312, 385; 258, 314, 389 in Chloroform	2960, 1700, 1670, 1615, 1550, 1520	8,3-8,0 (m, 2H), 7,5-7,3 (m, 3H), 6,33 (s, 1H), 4,77 (q, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,27 (s, 3H), 1,45 (t, 3H)
14	C ₁₅ H ₁₄ BrNO ₄ (352,1) 51,1 3,99 4,0 51,0 3,97 3,9	105° Methanol 30%	225, 307	3020, 2950, 1695, 1630	7,4 (s, 5H), 4,2 (s, 3H), 3,9 (s, 3H), 3,7 (s, 3H)
15	C ₁₅ H ₁₅ NO ₅ (289,3) 62,3 5,23 4,8 62,1 5,20 4,7	143° Methanol/Diiso- propylether 40%	208, 240, 321	3250, 1700, 1600, 1580	7,9-7,3 (m, 5H), 4,1 (s, 3H), 3,8 (s, 3H), 3,4 (s, 3H)

Tabelle, cont'd

Verbindung	Summen-Formel	Schmp. (°C)	UV/λ max (nm) in Methanol	IR (cm ⁻¹) in Kaliumbromid	¹ H-NMR (δ ppm) in Deuteriochloroform
	(MolMasse) Analyse Ber. C H N (%) Gef. C H N	Lösungsmittel Ausbeute (%)			
16	C ₁₆ H ₁₇ N ₅ (303,3) 63,4 5,65 4,6 63,3 5,62 4,5	109° Methanol 70%	210, 242, 309	2950, 1690, 1610	7,9-7,3 (m, 5H), 4,1 (s, 3H), 3,9 (s, 3H), 3,8 (s, 3H), 3,4 (s, 3H)
17	C ₁₆ H ₁₈ N ₂ O (254,3) 75,6 7,13 11,0 75,4 7,01 10,8	120° Methanol 60%	237, 337, 350	2950, 2900, 1640, 1590	8,3-8,0 (m, 2H), 7,5-7,1 (m, 3H), 6,33 (s, 1H), 5,4 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,6 (m, 4H), 2,0 (m, 4H)
18	C ₁₆ H ₁₈ N ₂ O (290,4) 78,6 6,25 9,6 78,8 6,12 9,6	112° Methanol 50%	235, 333, 349	3350, 1640 1610, 1580	8,3-8,0 (m, 2H), 7,6-7,2 (m, 8H), 6,43 (s, 1H), 5,27 (s, 1H), 4,8 (s, 1H), 4,7 (s, 2H), 3,8 (s, 3H)
19	C ₁₉ H ₁₇ N ₃ O ₂ (319,4) 71,4 5,35 10,0 71,2 5,24 9,9	224° Methanol 65%	235, 377	3100, 3000, 1640, 1600	8,1-7,5 (m, 10H), 7,4 (s, 1H), 6,0 (s, 1H), 4,2 (s, 3H) in Deuterotrifluor-essigsäure
20	C ₁₈ H ₁₆ N ₄ O ₂ (320,3) 67,5 5,03 17,5 67,3 4,93 17,6	248° 2-Propanol 50%	240, 380	3175, 3050, 1650, 1600	9,13 und 8,7 (dd, 4H, J = 7 Hz), 7,57 (s, 5H), 7,4 (s, 1H), 6,0 (s, 1H), 4,2 (s, 3H) in Deuterotrifluor-essigsäure
21	C ₁₃ H ₁₂ N ₂ O ₃ (244,2) 63,9 4,95 11,5 63,8 5,00 11,4	293° Methanol 70%	235, 305	3400, 3000, 1700, 1680, 1620	9,8 (s, 1H), 8,1-7,3 (m, 7H), 6,43 (s, 1H), 3,68 (s, 3H) in DMSO-d ₆
22	C ₂₀ H ₁₈ N ₂ O ₃ (334,4) 71,8 5,42 8,4 71,8 5,39 8,6	223° Methanol 60%	242, 313	3300, 3100-2950, 2800, 1670, 1600	8,9 (s, 2H), 7,53 (s, 5H), 7,4-7,13 (m, 5H), 6,73 (s, 1H), 4,73 (d, 2H, J = 5 - 6 Hz), 3,8 (s, 3H)
23	C ₁₅ H ₁₅ N ₃ O ₄ (301,3) 59,8 5,02 13,9 59,5 4,95 13,7	242° Methanol 75%	235, 310	3325, 3175, 1690, 1580	9,8 (s, 1H), 8,9 (t, 1H), 7,8-7,3 (m, 7H), 6,5 (s, 1H), 4,3 (d, 2H, J = 5 - 6 Hz), 3,7 (s, 3H) in DMSO-d ₆
24	C ₁₃ H ₁₁ N ₃ O (249,3) 72,3 4,44 16,9 72,0 4,31 16,9	222° Dimethylformamid 55%	394, 410	3250, 2240, 2210, 1620, 1590	10,8 (s, 1H), 7,5 (m, 5H), 6,6 (s, 1H), 6,1 (s, 1H), 4,03 (s, 3H) in DMSO-d ₆
25	C ₁₇ H ₁₆ N ₂ O ₃ (296,3) 68,9 5,44 9,4 68,7 5,23 9,3	162° Ether 20%	394, 410	3350, 2220, 1670, 1640, 1580	10,3 (s, 1H), 7,47 (s, 5H), 6,5 (s, 1H), 5,87 (d, 1H, J = 2 Hz), 4,3 (q, 2H), 3,97 (s, 3H), 1,33 (t, 3H)
26	C ₁₈ H ₁₇ NO ₅ (327,3) 66,0 5,23 4,3 66,0 5,17 4,2	206° Ether 10%	410, 420	3200, 1720, 1660, 1630	11,5 (s, 1H), 7,5 (s, 5H), 6,97 (d, 1H, J = 2 Hz), 6,8 (s, 1H), 4,07 (s, 3H), 1,77 (s, 6H)
27	C ₁₈ H ₂₀ N ₂ O ₃ (312,4) 69,2 6,45 9,0 69,1 6,21 8,9	176° Methanol 80%	274, 335, 345	3000, 2950, 1680, 1615	8,36-8,1 (m, 2H), 7,5-7,2 (m, 3H), 6,75 (s, 1H), 4,1 (s, 3H), 3,8 (s, 3H), 3,7 (m, 4H), 2,0 (m, 4H)
28	C ₂₁ H ₂₀ N ₂ O ₃ (348,4) 72,4 5,78 8,0 72,4 6,00 7,9	162° Methanol 80%	267, 333, 346	3280, 1635, 1590	9,0 (s, 1H), 8,2-8,0 (m, 2H), 7,5-7,2 (m, 8H), 6,73 (s, 1H), 4,83 (d, 2H, J = 5 - 6 Hz), 4,2 (s, 3H), 3,8 (s, 3H)
29	C ₁₄ H ₁₄ N ₂ O ₃ (258,3) 65,1 5,46 10,8 65,1 5,24 10,7	220° Methanol 90%	243, 263, 331, 345	3495, 3300, 1690, 1675, 1625	8,36-7,8 (m, 4H), 7,5-7,2 (m, 3H), 7,15 (s, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,7 (s, 3H), in DMSO-d ₆

Tabelle, cont'd

Verbindung	Summen-Formel (MolMasse) Analyse Ber. C H N (%) Gef. C H N	Schmp. (°C) Lösungsmittel Ausbeute	UV/λ max (nm) in Methanol	IR (cm ⁻¹) in Kaliumbromid	¹ H-NMR (δ ppm) in Deuteriochloroform
30	C ₁₅ H ₁₆ N ₂ O ₃ (272,3) 66,2 5,92 10,3 65,9 5,74 10,2	180° Methanol 90%	240, 260, 327, 343	3500, 3300, 1690, 1670, 1640	8,4-7,8 (m, 4H), 7,6-7,23 (m, 3H), 7,15 (s, 1H), 4,55 (q, 2H), 3,7 (s, 3H), 1,5 (t, 3H) in DMSO-d ₆
31	C ₂₁ H ₂₅ N ₃ O ₂ (351,4) 71,8 7,16 11,9 71,7 6,98 12,1	145° Ether 15%	360	2950, 2870, 1690, 1605	8,37-8,1 (m, 2H), 7,5-7,1 (m, 3H), 6,37 (s, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,63 (m, 8H), 1,9 (m, 8H)
32	C ₂₇ H ₂₅ N ₃ O ₂ (423,5) 76,6 5,94 9,9 76,9 5,84 9,8	125° Ether 15%	353, 370	3340, 1655, 1625, 1590	8,4 (s, 1H), 8,3-7,9 (m, 2H), 7,6-7,1 (m, 13H), 6,6 (s, 1H), 6,5 (s, 1H), 4,83 (d, 4H, J = 5 - 6 Hz), 3,77 (s, 3H)
33	C ₂₀ H ₁₉ N ₃ O ₂ (333,4) 72,0 5,74 12,6 71,8 5,73 12,7	200° Methanol 20%	345, 362	3450, 3375, 1675, 1590	8,3-8,0 (m, 2H), 7,8 (m, 3H), 7,6-7,1 (m, 8H), 6,76 (s, 1H), 4,7 (d, 2H, J = 5 - 6 Hz), 3,77 (s, 3H)
34	C ₁₁ H ₁₃ BrN ₂ O ₃ (337,2) 49,9 3,89 8,3 49,9 3,82 8,3	176° Methanol 60%	244, 300	3470, 3320, 2950, 1665	7,5 (s, 5H), 4,14 (s, 3H), 3,77 (s, 3H)
35	C ₁₅ H ₁₃ BrN ₂ O ₃ (351,2) 51,3 4,31 8,0 51,3 4,31 8,0	157° Methanol 80%	250, 316	3290, 3050, 2945, 1650, 1630	7,41 (s, 5H), 4,1 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 2,25 (d, 3H, J = 6 Hz)
36	C ₁₅ H ₁₆ BrN ₂ O ₂ (350,2) 51,4 4,61 12,0 51,2 4,71 11,9	123° Methanol 50%	252, 342	3430, 3370, 2950, 1665, 1630	7,43 (s, 5H), 6,63 (s, 1H), 6,25 (s, 1H), 3,8 (s, 3H), 3,17 (d, 3H, J = 5 Hz), 2,39 (d, 3H, J = 5 Hz)
37	C ₃₀ H ₂₈ N ₂ O ₈ S (576,4) 62,5 4,89 4,9 62,4 5,92 5,0	320° Methanol 30%	224, 276, 306, 432	2945, 1705, 1620, 1600	7,2-6,9 (m, 10H), 4,13 (s, 6H), 3,8 (s, 6H), 3,4 (s, 6H)
38	C ₁₉ H ₁₃ N ₃ O ₂ (315,3) 72,4 4,15 13,3 72,1 4,22 13,1	306° (Zers.) Methanol 10%	345	3200 (breit), 1710, 1670, 1550	8,4-8,1 (m, 2H), 8,0-7,3 (m, 9H), 6,8 (s, 1H) in DMSO-d ₆
39	C ₂₁ H ₁₇ N ₃ O ₂ (343,4) 73,4 4,98 12,2 73,2 4,91 12,3	302° (Zers.), Methanol 80%	262, 350, 365	3050, 2975, 1685, 1640	8,6-7,5 (m, 11H), 5,27 (q, 2H), 1,77 (t, 3H) in Deuterotrifluoressig- säure

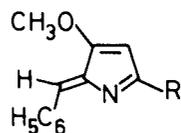


14-16

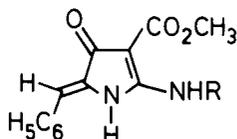
X

14 Br
15 OH
16 OCH₃

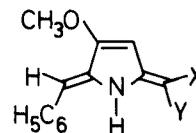
Weiterhin geben die Spektren Hinweise zur Tautomerie der Enole **8** und **9**. Aus der Ähnlichkeit der UV-Maxima dieser Lactimether und der *N*-Methyl-Verbindung (*Z*) **13** ist zu schließen, daß erstere in polaren Lösungsmitteln vorwiegend als *1H*-Pyrrolinone vorliegen. In unpolaren Lösungsmitteln wie Chloroform dagegen ist die Gleichgewichtslage anders und bei **8** und **9** verschieden. Die Ester **8** liegen ganz überwiegend als Enole vor, wie die Ähnlichkeit der UV-Maxima mit den Enolethern **6** bei einheitlichen ¹H-NMR-Spektren zeigt. Bei den Verbindungen **9** dürfte es sich aufgrund der abweichenden UV-Spektren und der Verdoppelung der NMR-Signale um ein Gleichgewicht von *3H*- und *1H*-Pyrrolinon handeln.



17-20



21-23



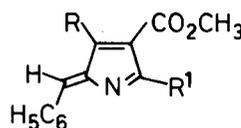
24-26

	R
17	
18	NH-CH ₂ -C ₆ H ₅
19	NH-NH-CO-C ₆ H ₅
20	NH-NH-CO-

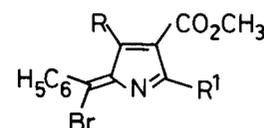
	R
21	H
22	CH ₂ -C ₆ H ₅
23	CH ₂ -CO-NH ₂

	X	Y
24	CN	CN
25	CN	CO ₂ C ₂ H ₅
26		

Die Umsetzungen der Lactimether mit verschiedenen Nucleophilen lassen sich dahingehend zusammenfassen, daß die Verbindungen **7-9** das für Lactimether typische Verhalten zeigen. Mit heißer Lauge ist keine Reaktion zu beobachten, während mit Aminen Amidine bzw. mit Hydrazin-Derivaten Amidrazone entstehen. Dies ergibt sich zweifelsfrei schon daraus, daß jeweils aus **7a** und **b** bzw. aus **8a** und **b** dieselben Produkte entstehen. So erhält man aus **7** die Substitutionsprodukte **17-20** sowie aus **8** die Substanzen **21-23**. Die Aminoverbindung **21** wurde bereits auf anderem Wege erhalten (1). Die Spektren lassen erkennen, daß die Verbindungen **21-23** in der angegebenen Ketenaminal-Struktur vorliegen. Die Lactimether **7** reagieren beim Erhitzen mit CH-Aciden bereits ohne Katalysator; es werden die Enamine **24-26** erhalten.



27-33



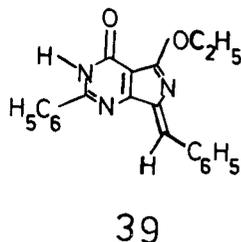
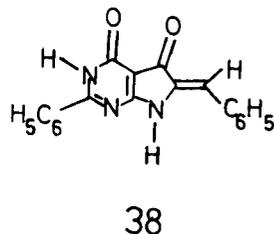
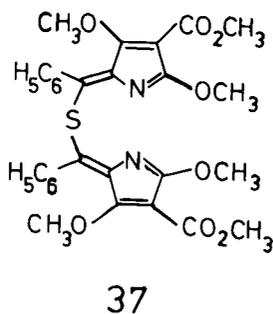
34-36

	R	R ¹		R	R ¹
27		OCH ₃	34	NH ₂	OCH ₃
28	NH-CH ₂ -C ₆ H ₅	OCH ₃	35	NH-CH ₃	OCH ₃
29	NH ₂	OCH ₃	36	NH-CH ₃	
30	NH ₂	OC ₂ H ₅			
31					
32		NH-CH ₂ -C ₆ H ₅			
33	NH ₂	NH-CH ₂ -C ₆ H ₅			

Die zusätzliche Estergruppe in den Lactimethern **6** ändert die Reaktivität. Der nucleophile Angriff findet hier zunächst an der Enoether-Gruppierung statt. Mit methanolischer Kalilauge entstehen die Lactimether **8**, mit Aminen die Enamine **27-30**. Der Substitutionsort ergibt sich zweifelsfrei daraus, daß man aus **6a** und **6b** verschiedene Verbindungen (**29** bzw. **30**) erhält. Bei höherer Temperatur tritt Disubstitution zu den vinylogenen Guanidinen **31-33** ein. Daß die Zweitsubstitution nicht am Ester stattgefunden hat, erkennt man u. a. daran, daß sich aus den homologen Aminoverbindungen **29** und **30** mit Benzylamin das gleiche Amidin **33** bildet.

Für die tautomeriefähigen Verbindungen **28-30** sowie **32** und **33** wird die angegebene Struktur angenommen wegen der spektralen Ähnlichkeit mit den fixierten Analogen **27** und **31**. Die ¹H-NMR-Spektren aller Verbindungen zeigen die zu erwartende Aufspaltung des Phenylprotonensignals.

Teilweise vergleichbar mit diesen Reaktionen von **6** ist das Verhalten des bromierten Lactimethers **14**. So findet mit Aminen zunächst Substitution in 4-Position, bei höherer Temperatur auch Zweitsubstitution in 2-Stellung statt. Die dabei erhältlichen Aminoverbindungen **34-36** (6) entsprechen strukturell den analogen Derivaten von **6** bis auf die Stellung der Phenylgruppen. Dem entspricht, daß in den ¹H-NMR-Spektren von **34-36** das Phenylprotonensignal als Singulett auftritt. Andererseits weist **14** auch ein fulvenartiges Reaktionsverhalten auf. Mit Natriumsulfid findet Substitution in 6-Position statt; man isoliert das Sulfid **37** (6).



Einige der beschriebenen Verbindungen eignen sich als Ausgangsverbindungen für die Synthese von bicyclischen Pyrrol-Derivaten. So wird aus **8** beim Erhitzen mit Benzamidin durch Ringschluß in 2- und 3-Position das Pyrimidin **38** erhalten sowie entsprechend aus **6** durch Ringschluß in 3- und 4-Stellung das Pyrrolopyrimidin **39**.

EXPERIMENTELLER TEIL

Die analytischen und physikalischen Daten sind tabellarisch zusammengefaßt.

2-Benzyliden-3,5-dimethoxy-2H-pyrrol-4-carbonsäuremethylester (**6a**).

Man läßt 2,59 g (10 mmol) **2** (1) in 30 ml Chloroform mit 1,25 g (11 mmol) Fluorsulfonsäuremethylester bei Raumtemperatur 3 Tage stehen. Im Eisfach entsteht ein Niederschlag, der in Methylenchlorid aufgenommen und mit einer gesättigten Natriumcarbonatlösung geschüttelt wird. Nach dem Eindampfen der organischen Phase versetzt man den Rückstand mit 20 ml Ethanol. Im Eisfach fallen gelbe Nadeln aus.

Analog: Herstellung von **6b** aus **2** und Fluorsulfonsäureethylester oder Triethyloxoniumtetrafluorborat.

2-Benzyliden-3,5-dimethoxy-2H-pyrrol (**7a**).

Die Darstellung erfolgt analog **6a** aus 2,01 g (10 mmol) **3** (1) und 1,25 g (11 mol) Fluorsulfonsäuremethylester. Der ölige Rückstand wird säulenchromatographisch mit Petrolether als Eluierungsmittel gereinigt und aus Ethanol/Diisopropylether umkristallisiert; gelbe Kristalle.

Analog: Herstellung von **7b** aus **3** und Fluorsulfonsäureethylester oder Triethyloxoniumfluorborat.

2-Benzyliden-3-hydroxy-5-methoxy-2H-pyrrol-4-carbonsäuremethylester (**8a**).

a) Zu einer konzentrierten methanolischen Lösung von 2,87 g (10 mmol) **6a** wird eine äquimolare Menge 3*N* Kalilauge gegeben. Nach 15 Minuten Erhitzen am Rückfluß beginnt eine gelbes Pulver auszufallen. Der Niederschlag wird nach dem Abkühlen im Eisfach abgesaugt, in Wasser suspendiert und mit verdünnter Salzsäure angesäuert. Dann schüttelt man sofort dreimal mit Chloroform aus. Der Verdampfungsrückstand der organischen Extrakte kristallisiert nach Zugabe von Methanol; gelbliche Kristalle.

b) Man rührt die Suspension von 1,22 g (5 mmol) **4** (1) in 5 ml Dimethoxyethan 5 Tage mit 0,63 g (5,5 mmol) Fluorsulfonsäuremethylester bei Raumtemperatur. Der Rückstand wird abgesaugt und in Natriumbicarbonatlösung aufgenommen. Nach dem Ansäuern mit verdünnter Salz-

säure schüttelt man sofort mit Chloroform aus und kristallisiert den Verdampfungsrückstand aus Methanol um.

Analog: Herstellung von **8b** aus **6b**.

5-Benzyliden-2-methoxy-2-pyrrolin-4-on (**9a**).

Verbindung **8a** wird in feuchtem Essigester am Rückfluß erhitzt. Nach einer Stunde wird zur Trockene eingedampft und aus Ethanol/Diisopropylether umkristallisiert; gelbe Kristalle.

Analog: Herstellung von **9b** aus **8b**.

5-Benzyliden-2-methoxy-4-oxo-2-pyrrolin-3-sulfonsäuremethylester (**10a**).

Man läßt 0,93 g (5 mmol) **5** (1) in 5 ml Dimethoxyethan mit 1,14 g (10 mmol) Fluorsulfonsäuremethylester 5 Tage bei Raumtemperatur stehen. Danach wird das Lösungsmittel entfernt, der Rückstand in 3*N* Natronlauge gelöst und die Lösung mit Chloroform ausgeschüttelt. Nach dem Ansäuern der alkalischen Phase wird 3 mal mit Chloroform ausgeschüttelt, die getrocknete organische Phase eingedampft und der Rückstand aus Methanol umkristallisiert; gelbliche Kristalle.

5-Benzyliden-2-ethoxy-1-methyl-4-oxo-2-pyrrolin-3-carbonsäuremethylester (**13**).

Z-Isomer: 0,54 g (2 mmol) **8b** werden mit 0,1 g (2 mmol) Natriumhydrid (als 50-proz. Suspension in Paraffinöl) in 30 ml Toluol 1 Stunde am Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen gibt man 0,31 g (2,5 mmol) Dimethylsulfat dazu und erhitzt eine weitere Stunde. Danach wird das Flüchtige im Vakuum entfernt und der Rückstand aus Ethanol/Diisopropylether umkristallisiert; gelbe Kristalle.

E-Isomer: 1,3 g (5 mmol) (*Z*) **11** (2), und 1,0 g (5,5 mmol) Triethyloxoniumfluorborat werden in 30 ml Chloroform gelöst und 3 Tage bei Raumtemperatur belassen. Der manchmal auftretende Niederschlag wird entfernt und die Lösung mit einer gesättigten Bicarbonatlösung 15 Minuten kräftig geschüttelt. Der Eindampfrückstand der organischen Phase (*E/Z*-Isomerengemisch) liefert nach zweimaligem Umkristallisieren aus Ethanol/Diisopropylether reine *E*-Verbindung; gelbe Kristalle.

2-(α -Bromobenzyliden)-3,5-dimethoxy-2H-pyrrol-4-carbonsäuremethylester (**14**).

Zu einer Lösung von 2,73 g (10 mmol) **6a** in 100 ml Methylenchlorid werden tropfenweise 0,5 ml Brom gegeben. Nach vollständigem Entfernen des Lösungsmittels wird mit überschüssigem Natriummethylat in Methanol versetzt. Nach kurzem Stehen entfernt man erneut das Lösungsmittel, löst den Rückstand in Wasser und schüttelt mit Methylenchlorid aus. Der ölige Abdampfrückstand kristallisiert nach Zugabe von Methanol; gelbe Kristalle.

3,5-Dimethoxy-2-(α -hydroxybenzyliden)-2H-pyrrol-4-carbonsäuremethylester (**15**).

Man erhitzt eine Lösung von 3,52 g (10 mmol) **14** in wenig Methanol mit 3,5 ml 3*N* Kalilauge 30 Minuten unter Rückfluß. Beim Erkalten erhält man ein gelbes Salz, dessen wäßrige Lösung angesäuert und mit Methylenchlorid ausgeschüttelt wird. Der Abdampfrückstand der organischen Phase kristallisiert aus Methanol/Diisopropylether; gelbliche Kristalle.

3,5-Dimethoxy-2-(α -methoxybenzyliden)-2H-pyrrol-4-carbonsäuremethylester (**16**).

Verbindung **15** wird mit überschüssiger etherischer Diazomethanlösung versetzt. Der Abdampfrückstand kristallisiert aus Methanol; gelbliche Kristalle.

2-Benzyliden-3-methoxy-5-pyrrolidino-2H-pyrrol (**17**).

Man erhitzt eine Lösung von **7a** bzw. **7b** in wenig Methanol 3 Stunden mit Pyrrolidin unter Rückfluß. Beim Abkühlen fallen gelbe Kristalle aus.

5-Benzylamino-2-benzyliden-3-methoxy-2H-pyrrol (**18**).

Herstellung erfolgt analog **17** aus **7a** bzw. **7b** und Benzylamin; gelbe Kristalle.

5-Benzoylhydrazino-2-benzyliden-3-methoxy-2H-pyrrol (**19**).

Man erhitzt eine methanolische Lösung von **7a** bzw. **7b** mit der äquimolaren Menge Benzhydrazid. Bereits in der Hitze scheidet sich eine gelbes Pulver ab.

2-Benzyliden-5-isonicotinoylhydrazino-3-methoxy-2H-pyrrol (**20**).

Herstellung erfolgt analog **17** aus **7a** bzw. **7b** und Isonicotinsäurehydrazid; gelbe Kristalle.

2-Amino-5-benzyliden-4-oxo-2-pyrrolin-3-carbonsäuremethylester (**21**).

Man erhitzt eine Lösung von **8a** bzw. **8b** in wenig Methanol mit dem gleichen Volumen konzentrierter Ammoniaklösung. Nach kurzer Zeit fällt ein farbloses Pulver aus.

2-Benzylamino-5-benzyliden-4-oxo-2-pyrrolin-3-carbonsäuremethylester (**22**).

Man erhitzt 0,26 g (1 mmol) **8a** oder 0,27 g (1 mmol) **8b** in 20 ml Methanol 30 Minuten mit 0,2 g (2 mmol) Benzylamin. Beim Erkalten scheiden sich farblose Kristalle ab.

5-Benzyliden-2-carbamoylmethylamino-4-oxo-2-pyrrolin-3-carbonsäuremethylester (**23**).

Man erhitzt unter Zusatz von 0,5 ml Triethylamin 0,26 g (1 mmol) **8a** bzw. 0,27 g (1 mmol) **8b** mit 0,11 g (1 mmol) Glycinamidhydrochlorid in 30 ml Methanol. Nach kurzer Zeit fällt ein farbloses Pulver aus.

(5-Benzyliden-4-methoxy-3-pyrrolin-2-yliden)-malondinitril (**24**).

Man erhitzt eine Lösung von 0,21 g (1 mmol) **7a** und 0,066 g (1 mmol) Malonsäuredinitril in 2 ml Ethanol unter Rückfluß. Nach wenigen Minuten bilden sich gelbe Kristalle.

(5-Benzyliden-4-methoxy-3-pyrrolin-2-yliden)-cyanessigsäureethylester (**25**).

Eine Lösung von 0,43 g (2 mmol) **7a** und 0,34 g (3 mmol) Cyanessigsäureethylester in 5 ml Dimethoxyethan wird 3 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Der Abdampfdruckstand wird in Ether gelöst und durch eine Säule mit Silicagel Woelm filtriert. Aus dem eingeeengten Filtrat scheiden sich gelbe Kristalle ab.

5-(5-Benzyliden-4-methoxy-3-pyrrolin-2-yliden)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4,6-dion (**26**).

Eine Lösung von 0,43 g (2 mmol) **7a** und 0,29 g (2 mmol) 2,2-Dimethyl-1,3-dioxan-4,6-dion (Mel drums Säure) in 10 ml Toluol wird 3 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Aufarbeitung der Reaktionslösung wie bei **25** beschrieben; gelbe Kristalle.

2-Benzyliden-5-methoxy-3-pyrrolidino-2H-pyrrol-4-carbonsäuremethylester (**27**).

Man läßt eine Lösung von **6a** in wenig Methanol mit überschüssigem Pyrrolidin bei Raumtemperatur stehen. Nach kurzer Zeit beginnen gelbe Kristalle auszufallen.

3-Benzylamino-2-benzyliden-5-methoxy-2H-pyrrol-4-carbonsäuremethylester (**28**).

Herstellung analog **27** aus **6a** und Benzylamin; gelbe Kristalle.

3-Amino-2-benzyliden-5-methoxy-2H-pyrrol-4-carbonsäuremethylester (**29**).

Herstellung analog **27** aus **6a** und konzentrierter Ammoniaklösung; gelbe Kristalle.

3-Amino-2-benzyliden-5-ethoxy-2H-pyrrol-4-carbonsäuremethylester (**30**).

Herstellung analog **27** aus **6b** und konzentrierter Ammoniaklösung; gelbe Kristalle.

2-Benzyliden-3,5-bis-pyrrolidino-2H-pyrrol-4-carbonsäuremethylester (**31**).

Man erhitzt eine Lösung von 0,32 g (1 mmol) **27** in 5 ml Pyrrolidin 5 Stunden auf 75°. Aufarbeitung des Reaktionsgemisches wie bei **25** beschrieben; gelbe Kristalle.

3,5-Bis-benzylamino-2-benzyliden-2H-pyrrol-4-carbonsäuremethylester (**32**).

Eine Lösung von 0,36 g (1 mmol) **28** und 0,21 g (2 mmol) Benzylamin in 20 ml Xylol wird 5 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Aufarbeitung wie bei **25** beschrieben; gelbe Kristalle.

3-Amino-5-benzylamino-2-benzyliden-2H-pyrrol-4-carbonsäuremethylester (**33**).

Herstellung analog **32** aus 0,26 g (1 mmol) **29** bzw. 0,27 g (1 mmol) **30** und 0,21 g (2 mmol) Benzylamin; gelbes Pulver.

3-Amino-2-(α -bromobenzyliden)-5-methoxy-2H-pyrrol-4-carbonsäuremethylester (**34**).

Herstellung erfolgt analog **21** aus **14** und konzentrierter Ammoniaklösung; gelbe Kristalle.

2-(α -Bromobenzyliden)-3-methylamino-5-methoxy-2H-pyrrol-4-carbonsäuremethylester (**35**).

Herstellung erfolgt analog **21** aus **14** und 40% iger Methylaminlösung; orangefarbene Kristalle.

2-(α -Bromobenzyliden)-3,5-bismethylamino-2H-pyrrol-4-carbonsäuremethylester (**36**).

Eine Lösung von 0,35 g (1 mmol) **35** in 5 ml Methanol wird mit 1 ml 40% iger Methylaminlösung 2,5 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Beim Abkühlen fallen gelbe Kristalle aus.

Di-[(3,5-dimethoxy-4-methoxycarbonyl-2H-pyrrol-2-yliden)benzyl]sulfid (**37**).

Man rührt eine Lösung von 0,12 g (0,3 mmol) **14** und 0,08 g (0,3 mmol) Natriumsulfid in 5 ml Methanol 12 Stunden bei Raumtemperatur. Nach einiger Zeit fällt ein orangefarbenes Pulver aus.

6-Benzyliden-2-phenyl-3,4,5,6-tetrahydro-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4,5-dion (**38**).

Eine Lösung von 0,27 g (1 mmol) **8b** und 0,12 g (1 mmol) Benzamidin in 5 ml Methanol wird 5 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels wird **38** schichtchromatographisch isoliert. Laufmittel: Eisessig:Methanol:Benzol = 4:8:45. Eluierungsmittel: Methanol; gelbes Pulver.

7-Benzyliden-5-ethoxy-2-phenyl-3H,7H-pyrrolo[3,4-d]pyrimidin-4-on (**39**).

Eine methanolische Lösung von 0,57 g (2 mmol) **6b** und 0,36 g (3 mmol) Benzamidin wird unter Rückfluß erhitzt. Nach kurzer Zeit fällt ein gelbes Pulver aus.

LITERATUR UND NOTEN

(1) H.-D. Stachel, K. K. Harigel, H. Poschenrieder und H. Burghard, *J. Heterocyclic Chem.*, **17**, 1195 (1980).

(2) H.-D. Stachel und H. Poschenrieder, *Z. Naturforsch.*, **36b**, 721 (1981).

(3) P. Beak, Jae-keun Lee und B. G. McKinnie, *J. Org. Chem.*, **43**, 1367 (1978).

(4) A. Schnedler Wengel, T. Reffstrup und P. M. Boll, *Tetrahedron*, **35**, 2181 (1979).

(5) T. Kametani, K. Takahashi und K. Ogasawara, *Synthesis*, 473 (1972).

(6) E. Immerz-Winkler, Dissertation Universität München (1981). English Summary.

The title compounds **7-9** react with nucleophiles as lactim ethers. Compound **6** was most reactive in the 4-position. The brominated compound **14** was active in the 4- as well as the 6-position.