

Über die Synthese von substituierten 2-Amino-1-pyrrolinen, 1. Mitt.

Von

W. Klötzer, R. Franzmair und H. Bretschneider*

Aus dem Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie
der Universität Innsbruck

(Eingegangen am 17. März 1970)

Es werden 3 Methoden zur Herstellung von verschiedenen substituierten 2-Amino-1-pyrrolinen beschrieben:

A. Cyclisierung von 2,2-substituierten 4-Brombutyronitrilen mit Ammoniak zu 3,3-substituierten 2-Amino-1-pyrrolinen.

B. Reduktion von 2-Aminopyrrolin-5-onen (bzw. 2-Iminosuccinimiden) mit LiAlH_4 speziell zu 3,3,4-substituierten 2-Aminopyrrolinen.

C. Chlorierung eines 4,4-substituierten Pyrrolidons mit POCl_3 und nachfolgende Umsetzung mit NH_3 zum 4,4-substituierten 2-Amino-1-pyrrolin.

Synthesis of Substituted 2-Amino-1-pyrrolines, I.

Three methods for the synthesis of various substituted 2-amino-1-pyrrolines are described:

A. Cyclization of 2,2-disubstituted 4-bromobutyronitriles with ammonia to yield 3,3-disubstituted 2-amino-1-pyrrolines.

B. Reduction of 2-aminopyrrolin-5-ones or 2-iminosuccinimides with LiAlH_4 , a route leading especially to 3,3,4-substituted 2-aminopyrrolines.

C. Chlorination of 4,4-disubstituted pyrrolidones with POCl_3 followed by treatment with NH_3 gives 4,4-disubstituted 2-amino-1-pyrrolines.

Die Synthese von 3,3-Diphenyl-2-amino-1-pyrrolinen aus 3,3-Diphenyl-3-cyanpropancarbonsäuren durch Curtiusabbau und anschließende Cyclisierung ist vor einiger Zeit beschrieben worden¹. In der vorliegenden und in folgenden Mitteilungen berichten wir über weitere Methoden zur Herstellung dieser Verbindungsklasse und über ihr Verhalten gegenüber Acylierungs-, Carbamoylierungs- und Carbamidinierungsreagentien.

* Herrn Dr. O. Isler zum 60. Geburtstag in Verehrung gewidmet.

¹ H. Bretschneider, H. Deutscher, M. Sander und W. Klötzer, Mh. Chem. 89, 288, 303 (1958).

A. Cyclisierung von 4-Brombutyronitrilen (A) mit NH₃

Die bereits beschriebene Methode²⁻⁴ wurde um die in Tab. 1 angegebenen Beispiele erweitert, wobei sich zeigte, daß nur ω-Bromnitrile mit R'' = H relativ gute Ausbeuten an Aminopyrrolinen neben der Bildung von unvermeidlichen olefinischen Produkten ergaben. Mit R'' = CH₃ überwog die Eliminierung von HBr. Auch Halogensubstitution am aromatischen Kern scheint verstärkte Olefinbildung zu verursachen.

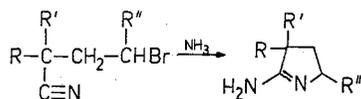


Tabelle 1

R	R'	R''	Schmp.	λNH*	λC=N*	Lit.	Vers.	Ausb., bez. auf A	
1	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	H	211°	2,90	6,05	1, 5	1	62%
2	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	CH ₃	153—154°	2,95	6,05	1, 4	2	7%
3	C ₆ H ₅	1-Cyclohexenyl	H	179—180°	2,90	6,01		3	75%
4	C ₆ H ₅	p-ClC ₆ H ₄	H	143—145°	2,95	6,08		4	15%
5	C ₆ H ₅	p-CH ₃ C ₆ H ₄	H	161—163°	2,96	6,03		5	69%
6	p-CH ₃ C ₆ H ₄	p-CH ₃ C ₆ H ₄	H	194°	2,89	6,08		6	60%

* in KBr.

B. Reduktion von 5-Aminopyrrolin-2-onen (bzw. 2-Iminosuccinimiden) mit LiAlH₄ zu 2-Aminopyrrolinen

Durch Umwandlung von 3-Cyan-3,3-diphenylpropionsäureestern⁶ in die entsprechenden Amide (7a, 8a, 9a) und deren alkalische Cyclisie-

² D. H. Dupré, J. Elks, B. A. Hems, K. N. Speyer und R. M. Evans, J. Chem. Soc. [London] **1949**, 505.

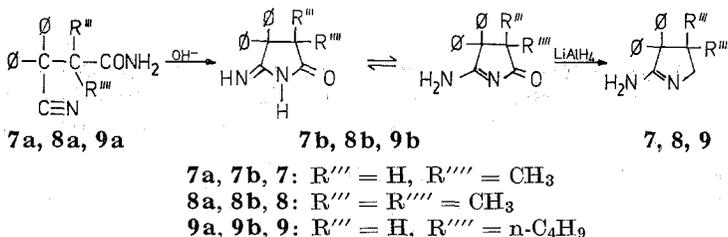
³ F. E. King, K. G. Latham und H. M. Partridge, J. Chem. Soc. [London] **1952**, 4268.

⁴ M. W. Gittos und W. Wilson, J. Chem. Soc. [London] **1962**, 877.

⁵ Das 3,3-Diphenyl-2-amino-1-pyrrolin wurde auch nach dem kürzlich bekanntgegebenen Verfahren der Reduktion von Succindinitrilen mit LiAlH₄ erhalten: H. U. Sieveking und H. Lüttke, Angew. Chem. **81**, 431; [Internat. Ed. **8**, 457] (1969).

⁶ F. Salmon-Legagneur und C. Neveu, Bull. Soc. chim. France **1959**, 1958; C. r. hebdomad. Sé. Acad. Sci. **250**, 4006 (1960).

rung⁷ erhielt man nach Schema 1 2-Iminosuccinimide (**7b**, **8b**, **9b**). Die Reduktion derselben mit LiAlH_4 in N-Methylmorpholin stellt ein Verfahren dar, durch welches speziell 4-alkylsubstituierte 3,3-Diphenyl-2-amino-pyrroline zugänglich sind.



Nach dieser Reaktionsfolge wurden die in Tab. 2 angegebenen 2-Amino-1-pyrroline dargestellt.

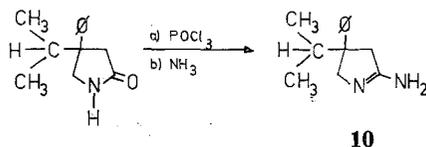
Tabelle 2

	Schmp.	$\lambda \text{C}=\text{N}^*$	λNH^*	Vers.
7	172—174°	6,05	2,92	7
8	170—172°	6,04	2,98	8
9	155—157°	6,05	2,91	9, 10

* in KBr

C. Chlorierung

Im Anhang sei noch die Synthese des 4-Isopropyl-4-phenyl-2-amino-1-pyrrolins (**10**) erwähnt, das, vom entsprechenden Pyrrolidon¹² ausgehend, durch Behandlung eines nicht isolierten Imidchlorids mit flüss. NH_3 zugänglich ist (Schema 2, Vers. 11). Versuche, diese Reaktion auf 3,3-Diphenyl-2-pyrrolidone¹ zu übertragen, waren erfolglos.



Experimenteller Teil

Versuch 1

20 g 2,2-Diphenyl-4-brombutyronitril² werden mit 100 ml flüss. NH_3 versetzt und im Autoklaven 14 Stdn. bei 20° und dann 6 Stdn. bei 95—100°

⁷ Vgl. J. Le Ludec, D. Danion und R. Carrie, Bull. Soc. chim. France 1966, 3895.

gehalten. Nach Verdunsten des NH_3 wird der feste Rückstand mit 800 ml 0,5*n*-HCl erwärmt, wobei (bis auf ölige Anteile) alles in Lösung geht. Nach 2maligem Ausschütteln mit Benzol wird die wäbr. Phase alkalisiert, wobei 9,7 g 2-Amino-3,3-diphenyl-1-pyrrolin¹ (1) kristallisieren, die aus verd. Alkohol umkristallisiert werden. IR λ C=N 6,03 μ , λ NH 2,90 μ (KBr).

Versuch 2

5,0 g 2,2-Diphenyl-4-brom-4-methylbutyronitril⁸ werden mit 50 ml flüss. NH_3 , wie in Vers. 1 angegeben, behandelt. Nach Entfernung des NH_3 wird mit Äther und 50 ml 0,5*n*-HCl digeriert. Die wäbr. Phase ergibt beim Alkalisieren 0,4 g (10% d. Th.) 2-Amino-5-methyl-3,3-diphenyl-1-pyrrolin (2), Schmp. 153°¹.

IR: λ C=N 6,05 μ , λ NH 2,95 μ (KBr).

Die Ätherphase hinterläßt 3,5 g eines Öles, welches nur noch Spuren Halogen enthält und positive Baeyer-Reaktion auf Olefine gibt.

Versuch 3

80 g 1-Cyclohexenyl-phenyl-acetonitril⁹ werden in 250 ml Benzol mit 17 g gepulv. NaNH_2 unter Rühren 5 Stdn. unter Rückfluß erhitzt, wobei sich das Na-Salz der Ausgangsverbindung abscheidet. Nach Kühlen auf 5—10° werden unter heftigem Rühren 60 ml Äthylbromid innerhalb einer Min. zugegeben (stark exotherm). Nach 2½stdg. Rückflußkochen wird mit Wasser extrahiert und die getrocknete org. Phase zur Entfernung von Benzol und Äthylbromid im Vak. eingeeengt. Das zurückbleibende Öl wird im Hochvak. fraktioniert, wobei man 65,9 g (53% d. Th.) 4-Brom-2-(1-cyclohexenyl)-2-phenyl-butyronitril, Sdp._{0,005} 140—145°, $n_D^{20} = 1,5630$, erhält.

47,9 g dieses Nitrils werden in 50 ml absol. Alkohol gelöst und unter ständiger Durchmischung vorsichtig mit 50 ml flüss. NH_3 versetzt. Der Ansatz wird sodann 1 Stde. bei 20° und 8 Stdn. bei 100° im Schüttelautoklaven geschüttelt. Nach Entfernung von NH_3 und Alkohol wird mit 400 ml Wasser versetzt, mit Eisessig angesäuert und 2mal mit Benzol extrahiert. Die Benzolphase wird 2mal mit Wasser rückgeschüttelt. Die vereinigten wäbr. Lösungen ergeben beim Alkalisieren 28,4 g (75% d. Th.) an 2-Amino-3-(1-cyclohexenyl)-3-phenyl-1-pyrrolin (3), das aus Benzol umkristallisiert wird (Tab. 1).

$\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_2$. Ber. C 79,95, H 8,39, N 11,66.

Gef. C 80,34, H 8,16, N 11,48.

Versuch 4

34 g p-Chlorphenyl-phenylacetonitril¹⁰ werden in 180 ml Benzol mit 6 g gepulv. NaNH_2 90 Min. unter Rühren rückflußerhitzt. Zur abgekühlten Lösung läßt man 26,5 ml Äthylbromid rasch zufließen und erhitzt dann weitere 3½ Stdn. zum Sieden. Die Benzolphase wird mit Wasser extrahiert, dann im Vak. vom Lösungsmittel und überschüss. Äthylbromid befreit.

⁸ N. R. Easton, J. H. Gardner und J. R. Stevens, J. Amer. Chem. Soc. **69**, 2941 (1947).

⁹ K. Iwaya und K. Yoshida, J. pharm. Soc. [Jap.] **71**, 1454 (1951); Chem. Abstr. **46**, 7065.

¹⁰ N. K. Kochetkov und M. I. Petruchenko, J. obschtsch. khim. **28**, 2252; Chem. Abstr. **53**, 2150 g. G. Kesslin, A. C. Flisik und R. Bradshaw, Chem. Abstr. **64**, 2026 f. U.S. Pat. 3 192 245.

Das zurückbleibende Öl (44 g) wird im Vak. fraktioniert, wobei man 24 g (48% d. Th.) 4-Brom-2-p-chlorphenyl-2-phenyl-butyronitril, $Sdp_{0,01}$ 152°, $n_D^{20} = 1,5957$, erhält.

3 g dieses Bromnitrils werden mit 20 ml flüss. NH_3 2 Stdn. bei 40° und 14 Stdn. bei 100° im Autoklaven gehalten. Nach Entfernung des NH_3 wird der Rückstand mit 40 ml 5proz. CH_3COOH und 50 ml Äther geschüttelt. Die Ätherphase gibt 1,2 g olefinische Anteile, während die essigsäure Lösung nach Alkalisieren und Extrahieren mit $CHCl_3$ 0,85 g basische Anteile ergibt, welche beim Anreiben mit Äther kristallisieren. Man erhält so 0,4 g 2-Amino-3-p-chlorphenyl-3-phenyl-1-pyrrolin (4), das aus $EtOH/H_2O$ umkristallisiert wird (Tab. 1).

$C_{16}H_{15}ClN_2$. Ber. Cl 13,09, N 10,35. Gef. Cl 13,12, N 10,34.

Versuch 5

Wie in Vers. 3 angegeben, werden 31,4 g 2-Phenyl-2-p-tolyl-4-brom-butyronitril² mit Alkohol/ NH_3 (1 : 1) umgesetzt. Die analoge Aufarbeitung ergibt 17,2 g 2-Amino-3-phenyl-3-p-tolyl-1-pyrrolin (5) (aus verd. Alkohol) (Tab. 1).

$C_{17}H_{18}N_2$. Ber. C 81,57, H 7,25, N 11,19.
Gef. C 81,76, H 7,39, N 11,19.

Versuch 6

22,1 g Di-p-tolylacetonitril¹¹ werden in 150 ml Benzol mit 4,0 g gepulv. $NaNH_2$ unter Rühren rückflußerhitzt. Nach dem Erkalten werden 18 ml Äthylenbromid rasch zugegeben und der Ansatz weitere 2½ Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach Extraktion mit Wasser wird die org. Phase von Benzol und Äthylenbromid im Vak. befreit. Der ölige zähe Rückstand wird, wie in Vers. 3 bzw. 5 angegeben, mit Ammoniak/Alkohol (1 : 1) umgesetzt und aufgearbeitet.

Man erhält so 8,6 g 2-Amino-3,3-di-p-tolyl-1-pyrrolin (6) (verd. $EtOH$) (Tab. 1).

$C_{18}H_{20}N_2$. Ber. C 81,78, H 7,63, N 10,60.
Gef. C 81,84, H 7,83, N 10,56.

Versuch 7

5,0 g 3-Cyan-2-methyl-3,3-diphenyl-propionsäure⁶ werden mit 15 ml $SOCl_2$ 1 Stde. am Wasserbad unter Rückfluß erhitzt, nach dieser Zeit das $SOCl_2$ im Vak. abdestilliert, 30 ml Benzol zugegeben und nochmals der Vakuum eindampfest hergestellt. Der ölige Rückstand wird in 150 ml Benzol gelöst und in die Lösung unter Kühlen und Schütteln überschüss. NH_3 eingeleitet. Nach 1 Stde. wird filtriert, der Filtrerrückstand in 30 ml 90proz. Alkohol heiß gelöst und die Lösung mit 250 ml heißem Wasser versetzt. Man erhält so 4,5 g 3-Cyan-2-methyl-3,3-diphenyl-propionsäureamid (7a), Schmp. 200—202°, IR $\lambda C\equiv N$ 4,41 μ , $\lambda C=O$ 5,92 μ (KBr).

$C_{17}H_{16}N_2O$. Ber. N 10,60. Gef. N 10,74.

2,64 g dieses Amides werden mit einer Mischung von 40 ml Methanol und 5 ml 16proz. NaOH bis zur Lösung geschüttelt. Nach Filtration von einer

¹¹ L. W. Kendrick, B. M. Benjamin und C. J. Collins, J. Amer. Chem. Soc. 80, 4063 (1958).

geringen Trübung werden 100 ml 5proz. Essigsäure zugesetzt, worauf 2,45 g 5-Amino-3-methyl-4,4-diphenyl-pyrrolin-2-on (**7b**) kristallisieren.

Schmp. 265—270° (aus 50proz. *EtOH*). Die Verbindung ist in verd. HCl löslich, IR λ NH 3,0 μ , λ C=O 5,82 μ , λ C=N 6,02 μ (KBr).

$C_{17}H_{16}N_2O$. Ber. C 77,25, H 6,10, N 10,60.
Gef. C 77,05, H 6,03, N 10,68.

13,2 g (**7b**) werden in 50 ml absol. N-Methylmorpholin suspendiert, auf 50° erwärmt und unter Rühren mit 4 g $LiAlH_4$ (in 10 Portionen) versetzt, wobei heftige exotherme Reaktion einsetzt. Darauf wird 2½ Stdn. am siedenden Wasserbad erhitzt, nach dem Erkalten mit 200 ml Äther überschichtet und der $LiAlH_4$ -Überschuß vorsichtig zuerst mit Essigester, dann mit Wasser zersetzt. Es wird gerade soviel Wasser zugesetzt, daß sich unter der Ätherschicht ein zähflüssiger Brei von anorganischen Anteilen bildet, von dem dekantiert wird. Der Rückstand wird noch 2mal mit je 50 ml Essigester und 2mal mit je 50 ml Äther digeriert und dekantiert. Die vereinigten org. Lösungen werden 2mal mit Wasser gewaschen und dann 3mal mit je 30 ml *n*-HCl extrahiert. Der salzsaure Extrakt wird alkalisiert, die Fällung in $CHCl_3$ aufgenommen, darauf der ölige, zähe Eindamprest hergestellt, welcher auf Anreiben mit Äther 6,0 g rohes 2-Amino-4-methyl-3,3-diphenylpyrrolin (**7**) ergibt. Aus 70 ml 50proz. Alkohol: 5,8 g (Tab. 2).

$C_{17}H_{18}N_2$. Ber. C 81,56, H 7,25, N 11,19.
Gef. C 81,64, H 7,43, N 11,29.

Versuch 8

0,9 g 3-Cyan-2,2-dimethyl-3,3-diphenyl-propionsäure⁶ werden, wie in Vers. 7 angegeben, in das Säureamid (**8a**), Schmp. 210—212° (aus Benzol), umgewandelt.

$C_{18}H_{18}N_2O$. Ber. N 10,07. Gef. N 10,07.

0,6 g 3-Cyan-2,2-dimethyl-3,3-diphenyl-propionsäureamid **8a** werden mit 5 ml Methanol und 5 ml 5proz. NaOH geschüttelt, wobei zunächst Lösung, dann aber Kristallisation eintritt. Durch Zusatz von weiteren 5 ml Methanol wird das Na-Salz wieder in Lösung gebracht und mit 50 ml 10proz. Essigsäure versetzt. Man erhält so 450 mg 5-Amino-3,3-dimethyl-4,4-diphenyl-1-pyrrolin-2-on (**8b**); aus 50proz. *EtOH*, Schmp. 305° (Zers.).

Die Verbindung ist in verd. HCl löslich.

$C_{18}H_{18}N_2O$. Ber. C 77,67, H 6,52, N 10,07.
Gef. C 77,66, H 6,53, N 10,13.

400 mg (**8b**) werden in 5 ml absol. N-Methylmorpholin suspendiert, mit 0,12 g $LiAlH_4$ versetzt und anschließend 3 Stdn. am Wasserbad erwärmt. Die in Vers. 7 angegebene Aufarbeitung ergab 150 mg 2-Amino-4,4-dimethyl-3,3-diphenyl-1-pyrrolin (**8**) (Tab. 2).

$C_{18}H_{20}N_2$. Ber. C 81,78, H 7,63, N 10,60.
Gef. C 82,08, H 7,73, N 10,72.

NMR ($DMSO-d_6$): $\delta = 7,28$ (S) 2 C_6H_5 (10 H); $\delta = 3,57$ (S) $-CH_2-$
(2 H); $\delta = 0,78$ (S) C $\begin{matrix} \diagup CH_3 \\ \diagdown CH_3 \end{matrix}$ (6 H).

Versuch 9

Zu einer Suspension von 5 g NaNH_2 in 50 ml Toluol werden 24,6 g Diphenylacetonitril in 150 ml Toluol gegeben und der Ansatz 2 Stdn. auf $80-90^\circ$ unter Rühren erhitzt. Nach dem Abkühlen auf $+5^\circ$ werden 26,3 g α -Bromcapronsäuremethylester unter Rühren zugegeben.

Nach 14stdg. Stehen bei 20° wird weitere $2\frac{1}{2}$ Stdn. auf dem Wasserbad erhitzt. Nach dem Erkalten wird 3mal mit Wasser ausgeschüttelt, die org. Phase getrocknet und im Vak. eingeengt. Der ölige Rückstand (40 g) wird im Hochvak. fraktioniert. Man erhält so 29 g 2-n-Butyl-3-cyan-3,3-diphenylpropionsäuremethylester, Sdp._{0,001} $155-156^\circ$, $n_D^{20} = 1,5443$.

4,5 g Ester werden mit einer Mischung von 9 g KOH in 22 ml 96proz. Alkohol 14 Stdn. am Wasserbad erhitzt. Nach dem Verdünnen mit 500 ml Wasser wird mit Tierkohle über Nacht geschüttelt und dann filtriert. Beim Ansäuern des Filtrates erhält man 3,3 g 2-n-Butyl-3-cyan-3,3-diphenylpropionsäure, Schmp. 165° .

3,8 g Säure werden mit 15 ml Benzol und 10 ml SOCl_2 versetzt, 2 Stdn. unter Rückfluß erhitzt und dann im Vak. eingedampft. Der Rückstand wird in 150 ml Benzol gelöst; durch die Lösung wird erst bei 30° , dann bei 50° NH_3 -Gas geleitet. Der entstandene Niederschlag wird filtriert, der Filtrerrückstand aus 70proz. Alkohol umkristallisiert. Man erhält so 3,3 g 2-n-Butyl-3-cyan-3,3-diphenylpropionamid (**9a**), Schmp. 253° .

$\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}$. Ber. N 9,14. Gef. N 9,11.

14,5 g Säureamid (**9a**) werden mit 100 ml Methanol und 4,2 g NaOH in 20 ml Wasser versetzt und zur Lösung leicht erwärmt. Nach 10 Min. wird bei 20° CO_2 eingeleitet, bis ein pH von 8—9 erreicht ist. Die entstandene Fällung wird durch langsame Wasserzugabe (insgesamt 300 ml) vermehrt. Die Filtration ergibt 13,5 g 5-Amino-3-n-butyl-4,4-diphenylpyrrolin-2-on (**9b**), Schmp. $175-178^\circ$.

$\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}$. Ber. C 78,40, H 7,24, N 9,14.
Gef. C 77,98, H 7,14, N 9,14.

Versuch 10

13,3 g Pyrrolinon (**9b**) werden in 50 ml N-Methylmorpholin auf 50° erwärmt und mit 3,5 g LiAlH_4 wie in Vers. 7 angegeben, reduziert. Die analoge Aufarbeitung ergibt 7,8 g rohes 2-Amino-4-n-butyl-3,3-diphenylpyrrolin (**9**), welches aus 60proz. Alkohol umgelöst wird (Tab. 2).

$\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2$. Ber. C 82,14, H 8,27, N 9,58.
Gef. C 82,29, H 8,22, N 9,78.

Versuch 11

10,0 g 4-Phenyl-4-isopropyl-2-pyrrolidon¹² werden in 40 ml POCl_3 27 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Der im Vak. etwas eingeengte Ansatz wird in einen Autoklaveneinsatz übergeführt und dort völlig von POCl_3 befreit. Der zähe Rückstand wird mit 70 ml flüss. NH_3 überschichtet und im Schüttelautoklaven 11 Stdn. auf $90-100^\circ$ erhitzt. Der nach dem Abdampfen des NH_3 verbleibende, kristalline Rückstand wird in 300 ml 10proz. Essigsäure

¹² Chem. Abstr. 51, 4440 d, Brit. Pat. 751 072 (1956).

gelöst und ausgeäthert. Die Ätherlösung wird 1mal mit Wasser ausgeschüttelt. Die vereinigten wäßr. Lösungen werden alkalisiert, wobei sich 8,3 g 2-Amino-4-phenyl-4-isopropyl-1-pyrrolin (**10**), Schmp. 110—113° (Umwandlung bei 80°), abscheiden; IR λ C=N 6,08 μ , λ NH 2,94 μ (KBr).

Zur Analyse gelangte das auf übliche Weise zugängliche Hydrochlorid von **10**, Schmp. 212—215° (Umwandlung bei 188—191°).

$C_{13}H_{19}ClN_2$. Ber. C 65,39, H 8,02, Cl 14,85, N 11,74.

Gef. C 65,64, H 7,90, Cl 14,90, N 11,65.