

Acylderivate von 2-Amino-1-pyrrolinen²

(Über die Synthese von 2-Amino-1-pyrrolinen, 4. Mitt.¹)

Von

W. Klötzer, B. Schmidt, R. Franzmair und G. Bader

Aus dem Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie
der Universität Innsbruck, Innrain 52a/3. Stock

(Eingegangen am 15. Juli 1970; endgültige Fassung am 8. Januar 1971)

Acylderivatives of 2-Amino-1-pyrrolines

Acylation of 2-amino-3,3-diphenyl-5-methyl-1-pyrroline (**1**) and 2-amino-3,3-diphenyl-1-pyrroline (**2**) occur at the N-2-(*exo*)-nitrogen. However, reaction of **1** and **2** with BrCN yields not only the N-2-(*exo*)-cyanoamidines but also the N-1-(*endo*)-isomers. Either is converted into the corresponding carbamoyl and thiocarbamoyl amidines.

Die Acylierung von 2-Amino-3,3-diphenyl-5-methyl-1-pyrrolin (**1**) und 2-Amino-3,3-diphenyl-1-pyrrolin (**2**) erfolgt in den hier untersuchten Fällen am N-2-(*exo*)-Stickstoff. Die Umsetzung der cyclischen Amidine **1** und **2** mit BrCN gibt jedoch neben den N-2-(*exo*)- auch die N-1-(*endo*)-Cyanamidine. Diese werden in die entsprechenden Carbamoyl- und Thiocarbamoylamidine umgewandelt.

Die in Tab. 1 angegebenen N-2-(*exo*)-Acylderivate (**3—8**) von **1**³ und **2**³ wurden mit üblichen Acylierungsverfahren erhalten (Vers. 1, 2).

Die *exo*-Acylostruktur von **3—8** ergibt sich aus der Lage der Maxima der UV-Spektren (N-1-Acylderivate zeigen keine Absorption über 240 m μ). Bei Verbindung **8** wurden die spektroskopischen Befunde durch folgende chemische Beweisführung erhärtet (Schema 1).

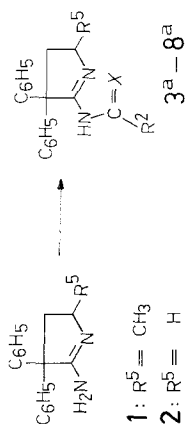
Daß der Alkylrest in **9** am N-1 sitzt, ergibt sich aus der Überführbarkeit in das N-2-Benzoylderivat **10** (UV max. 280 m μ) und in das Pyrrolidon **11**. Die Homoveratrylderivate **9** und **12** sind nicht miteinander identisch, **8** und **12** müssen daher N-2-Substitutionsprodukte sein.

¹ 3. Mitt.: W. Klötzer und B. Schmidt, Mh. Chem. **102**, 180 (1971).

² Teile dieser Arbeit sind Gegenstand von Patentanmeldungen.

³ H. Bretschneider, H. Deutscher, W. Klötzer und M. Sander, Mh. Chem. **89**, 303 (1958).

Tabelle 1. N-2-Acylderivate von 1 und 2



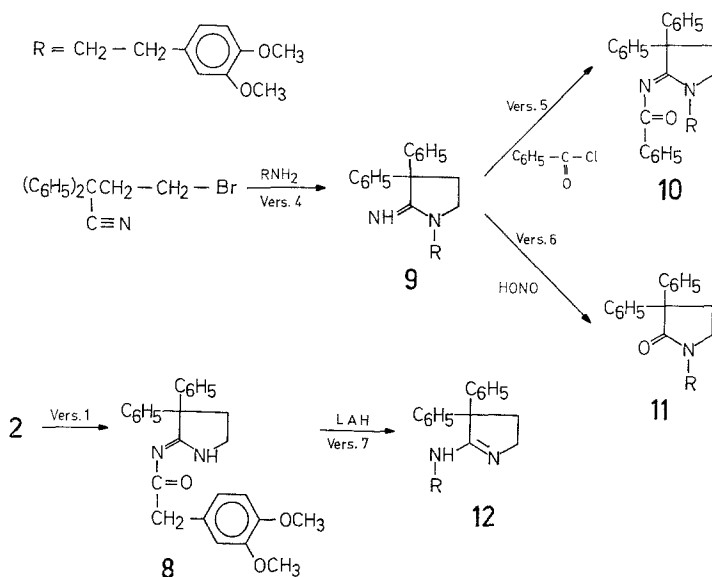
Nr.	X	R ²	R ⁵	Schmp., °C	UV(EtOH) mμ ε · 10 ³	IR(KBr) μC=N	ber.	gef.	Vers.		
3 ^b	O	CH ₃	CH ₃	147—149	256	11.4	6.12	C ₁₉ H ₃₀ N ₂ O	N 9.58	N 9.39	1, 3
4	O	C ₆ H ₅	CH ₃	136—140	281	16.2	6.19	C ₂₄ H ₂₂ N ₂ O	N 7.86	N 7.96	1
5	S	C ₆ H ₅	CH ₃	120—123	301	17.6	6.39	C ₂₄ H ₂₂ N ₂ S	S 8.65	S 8.72	2
					354	9.6					
6*	O	C ₆ H ₅ CH ₂ —S—CH ₂	CH ₃	88—90	260	11.0	6.21	C ₂₆ H ₃₆ N ₂ OS	N 6.75	N 6.94	1
7	O	3.4(CH ₃ O) ₂ C ₆ H ₃ CH ₂	CH ₃	128—129	262	17.9	6.22	C ₂₇ H ₃₈ N ₂ O ₃	N 6.54	N 6.61	1
8	O	3.4(CH ₃ O) ₂ C ₆ H ₃ CH ₂	H	89—91	261	14.9	6.22	C ₂₆ H ₂₆ N ₂ O ₃	CH ₃ O 14.98	CH ₃ O 15.21	1

^a Mehrere tautomere Formeln möglich.

^b Auch aus 6 mit Na/NH₃ erhalten. Die Homolyse erfolgt hier abnormal zwischen dem Schwefel und dem Acyl-CH₃ (Vers. 8).

* E. Larsson, Ber. dttsch. chem. Ges., **63**, 1347 (1930); A. Mooradian, C. J. Casellito, A. J. Bergman, E. J. Lawson und C. M. Suter, J. Amer. Chem. Soc. **71**, 3373 (1949).

Schema 1



Bei der Umsetzung von **1** und **2** mit Bromcyan erhält man sowohl das N-2- als auch das N-2-Cyanamidin, wobei sich mit **2** ($R=H$) infolge geringerer sterischer Hinderung (wohl in kinetisch kontrollierter Reaktion) ein größerer Anteil an N-1-(*endo*)-Derivat bildet.

Die N-2-(*exo*)-Cyanamidinstruktur in **13** und **14** ergibt sich aus der im Vergleich zu **15** und **16** längerwelligen IR- und UV-Absorption.

Das 1-Benzyl-2-cyanimino-3.3-diphenyl-pyrrolidin, dessen Ring-Stickstoff durch Alkyl blockiert ist (Vers. 10), zeigt ebenfalls die für N-2-Cyanverbindungen dieser Reihe erwarteten spektroskopischen Daten.

Das am N-2 nicht substituierte **16** ließ sich durch Einwirkung von Alkali unter Ringöffnung zu N-(3.3-Diphenyl-3-cyan-n-propyl)-cyanamid isomerisieren (Vers. 11).

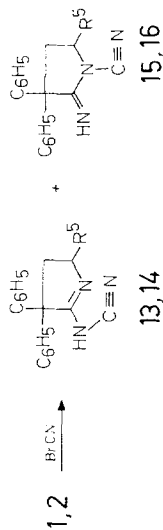
Der Versuch, das N-2-Cyanamidin **13** in die O-Methylisocarbamoylverbindung zu verwandeln (im absoluten Medium), führte zum N-2-Carbamoylderivat **17** (Versuch 12). Auch andere N-Cyanamide zeigen dieses, wohl auf einer *Pinnerspaltung* eines intermediär gebildeten O-Alkylisocarbamoylderivates beruhende Verhalten⁴.

Die Anlagerung von H_2S mit Hilfe von Dithiophosphorsäure-O,O-diäthylester⁵ an **13** und **15** ergab die Thiocarbamoylcarbamidine **18** und **20**.

⁴ K. R. Huffmann und F. C. Schaefer, J. Org. Chem. **28**, 1812 (1963).

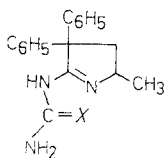
⁵ Houben-Weyl, Methoden der org. Chemie **12/2**, 685.

Tabelle 2. N-1- und N-2-Cyanamidine



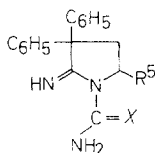
Nr.	R ⁵	Schmp., °C	UV (EtOH) mp. ε · 10 ³	IR (CHCl ₃) μ C≡N	Aus- beute	ber.	gef.	Versuch
13	CH ₃	193—196	248	4.55 6.19	47%	N 15.26	N 15.36	8
14	H	207—209	246	4.59 6.19	5%	N 16.08	N 15.96	9
15	CH ₃	149—153	nichts über 222	4.45 6.00	31%	N 15.26	N 15.23	8
16	H	84	nichts über 222	4.45 6.00	77%	N 16.08	N 15.80	9

Tabelle 3. N-2-Carbamoyl und -Thiocarbamoylderivate



Nr.	X	Schmp., °C	UV (C ₂ H ₅ OH) m μ	$\epsilon \cdot 10^3$		Versuch
17	O	158—160	246	11.4	C ₁₈ H ₁₉ N ₃ O ber.: C 73.69, H 6.52 gef.: C 73.65, H 6.43	12
18	S	140—142	269	14.7	C ₁₈ H ₁₉ N ₃ S ber.: S 10.36 gef.: S 10.29	14

Tabelle 4. N-1-Carbamoyl und -Thiocarbamoylderivate



Nr.	R ⁵	X	Schmp., C°	UV (C ₂ H ₅ OH) m μ		Versuch
19	H	O	164—165	nicht über 210 m μ	C ₁₇ H ₁₇ N ₃ O ber.: C 73.09, H 6.13 gef.: C 73.31, H 6.33	13
20	CH ₃	S	130	—	C ₁₈ H ₁₉ N ₃ S ber.: S 10.36 gef.: S 10.29	14

Die in Tab. 3 und 4 angegebenen Verbindungen **17**, **18** bzw. **20** konnten durch Umsetzung des 2-Aminopyrrolin-HCl-Salzes mit Alkalicyanat bzw. -rhodanid nicht erhalten werden. Es entstanden nur die Cyanate bzw. Rhodanide des 2-Amino-3,3-diphenyl-5-methyl-pyrrolins.

Beim Versuch, das N-1-Thiocarbamoylderivat **20** thermisch in die N-2-Thiocarbamoylverbindung **18** umzulagern (Versuch 15), erhielt man ebenfalls das Rhodanid des 2-Amino-3,3-diphenyl-5-methyl-pyrrolins, womit eine leichte Dissoziierbarkeit dieses Acylrestes gezeigt ist, aber auch seine Unfähigkeit zur Wiederanlagerung⁶ am N-2-(*exo*)-Stickstoff.

⁶ N-1-Alkylthiocarbamoylverbindungen können in ihre N-2-Isomeren umgelagert werden, vgl. die 6. Mitt. dieser Reihe, Mh. Chem. **102**, im Druck.

Experimenteller Teil

Versuch 1

Zu einer Lösung von 0.01 Mol der 2-Aminopyrroline **1** oder **2**³ in 30 ml Benzol (im Falle von **8** CHCl₃) wird unter Rühren bei 20° 0.005 Mol Säurechlorid in Benzol zugetropft und der Ansatz 16 Std. bei 20° belassen. Das 2-Aminopyrrolin-HCl-salz wird danach mit Wasser extrahiert. Durch Eindampfen der org. Phase erhält man die in Tab. 1 angegebenen N-2-Acyl-derivate in 70—80% Ausbeute.

Versuch 2

2.5 g **4** werden mit 0.8 g P₂S₅ in 20 ml Pyridin 30 Min. unter Rückfluß erhitzt. Der Eindampfrestand wird mit 50 ml Benzol ausgekocht, das benzol. Filtrat mit 10proz. H₂SO₄ und Wasser gewaschen und wieder abgedampft; auf Zugabe von 10 ml Methanol 2.1 g 2-Thiobenzamido-3.3-diphenyl-5-methyl-1-pyrrolin (**5**).

Versuch 3

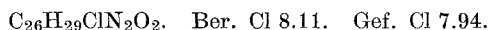
4.14 g **6** werden in 50 ml Äther gelöst, mit 200 ml flüss. NH₃ verdünnt und die Lösung unter Rühren mit 0.68 g Na in Portionen versetzt. Nach dem Verdunsten des NH₃ wird mit Äther verdünnt und mit 2*n*-NaOH 3mal extrahiert (die alkal. Lösung zeigt positive Sulfhydrylreaktion). Die äther. Lösung wird mit Wasser neutral gewaschen und eingedampft: 2.21 g **3**.

Die Verbindung ist identisch mit **3** aus Versuch 1.

Versuch 4

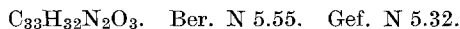
4.4 g 2.2-Diphenyl-4-brombutyronitril⁷ und 2.6 g Homoveratrylamin werden 150 Min. auf 120—125° erhitzt. Die Schmelze wird in 2*n*-HCl gelöst, die saure Lösung ausgeäthert und dann alkalisch gemacht. 1-(β-3.4-Dimethoxyphenyläthyl)-2-imino-3.3-diphenylpyrrolidin (**9**) schmilzt bei 97—98°.

Das HCl-Salz von **9** (3.8 g, Schmp. 245—247°) wurde analysiert.



Versuch 5

0.8 g **9** wird analog wie in Vers. 1 benzyliert und aufgearbeitet. 0.45 g 1-[β-(3.4-Dimethoxyphenyläthyl)]-2-benzoylimino-3.3-diphenylpyrrolidin (**10**), Schmp. 152—153° (aus 80proz. Alkohol). UV_{max} 280 mμ, ε = 23.7 · 10³ (EtOH).



Versuch 6

1.0 g **9** in 20 ml 1.5*n*-HCl bei 65° werden mit 0.86 g NaNO₂ auf 80—85° erhitzt. Nach dem Erkalten wird 30 Min. bei 20° belassen und dann mit Essigester extrahiert. Die org. Phase hinterläßt 0.64 g 1-[β-(3.4-Dimethoxy-

⁷ D. H. Dupre, J. Elks, B. A. Hems, K. N. Speyer und R. M. Evans, J. Chem. Soc. [London] **1949**, 505.

phenyläthyl]-3.3-diphenyl-2-pyrrolidon (**11**), Schmp. 94—95° (aus 70proz. Alkohol). IR: C=O 6.00 μ .

C₂₆H₂₇NO₃. Ber. N 3.49. Gef. N 3.69.

Versuch 7

In eine Suspension von 0.19 g LiAlH₄ in 20 ml absol. N-Methylmorpholin werden bei 20° 1.04 g **8** eingetragen und 1 Stde. auf 70° erhitzt. Der Vakuum-eindampfstrest wird nacheinander mit Äther, Essigester und soviel Wasser versetzt, daß sich die anorganischen Anteile durch Dekantieren von der org. Phase trennen lassen. Der Eindampfstrest der org. Phase wird in 5proz. CH₃COOH gelöst, alkalisiert und mit Äther extrahiert. Mit Äther/HCl erhält man 0.68 g des *Hydrochlorids* von 2-Homoveratrylamino-3.3-diphenyl-1-pyrrolin **12**. Schmp. 223—225°.

C₂₆H₂₉ClN₂O₂. Ber. N 6.41. Gef. N 6.46.

12 ist mit **9** aus Vers. 4 nach IR-Spektrum und Mischprobe *nicht* identisch.

Versuch 8

16 g **1** in 130 ml CHCl₃ werden mit einer Lösung von 10 g K₂CO₃ in 50 ml Wasser versetzt. Unter Turbinieren wird bei 10° eine Lösung von 10 g Bromcyan in 60 ml CHCl₃ innerhalb 3 Stdn. zugetropft. Nach weiterem 4stdg. Rühren wird die CHCl₃-Schicht 6mal mit je 25 ml 5*n*-HCl jeweils 5 Min. ausgeschüttelt. Durch Alkalisieren der vereinigten HCl-Lösungen mit gesätt. wäßr. K₂CO₃-Lösung erhält man 5.2 g 1-Cyan-2-imino-3.3-diphenyl-5-methylpyrrolidin (**15**). Die Verbindung verliert bei längerem Lagern NH₃.

Die Chloroformlösung wird neutral gewaschen. Der Eindampfstrest (9.5 g) wird in 40 ml Alkohol warm gelöst, bei 20° mit 15 ml 2*n*-HCl versetzt und auf 0° gekühlt: 7.8 g 2-Cyanamido-3.3-diphenyl-5-methyl-1-pyrrolin (**13**).

Versuch 9

In gleicher Weise, wie in Vers. 9 angegeben, werden 11.8 g **2** in 200 ml CHCl₃ und 8 g K₂CO₃ in 50 ml Wasser mit 8 g Bromcyan in 50 ml CHCl₃ behandelt. Nach dem Abdampfen des CHCl₃ im Vak. wird der ölige Rückstand mit 20 ml Methanol versetzt, wobei man 10.0 g 1-Cyan-2-imino-3.3-diphenylpyrrolidin (**16**) erhält. Die Verbindung verliert, wie **15**, beim Lagern NH₃.

Das methanol. Filtrat wird auf die Hälfte eingengt und mit 2*n*-HCl versetzt; 0.6 g 2-Cyanamido-3.3-diphenyl-1-pyrrolin (**14**) kristallisieren aus.

Versuch 10

18 g 2.2-Diphenyl-4-brombutyronitril und 30 ml Benzylamin werden 4 Stdn. auf 125°, dann 5 Stdn. auf 150—160° (Bad) erhitzt. Nach dem Abdestillieren des Benzylamins im Vak. wird der Rückstand mit Äther ausgekocht und aus 200 ml Wasser umgelöst. 9.0 g 1-Benzyl-2-imino-3.3-diphenylpyrrolidin-HBr-Salz⁸ Zers.-Punkte 284—285° (aus Wasser).

⁸ M. W. Gittos und W. Wilson, J. Chem. Soc. [London] **1955**, 2371. Dort als HCl-Salz; nach einer anderen Methode hergestellt.

1.2 g freie Base werden wie in Vers. 8 mit BrCN behandelt. Man erhält 0.8 g 1-Benzyl-2-cyanimino-3.3-diphenylpyrrolidin, Schmp. 151—153°. IR: $C\equiv N$ 4.55 μ , $C=N$ 6.23 μ , UV_{\max} 250 $m\mu$, $\epsilon = 11.2 \cdot 10^3$.

$C_{24}H_{21}N_3$. Ber. N 11.96. Gef. N 11.56.

Versuch 11

0.5 g **16** gehen beim Schütteln mit 40 ml 0.5*n*-NaOH bei 0° in Lösung. Mit verd. HCl erhält man 0.3 g N-(3.3-Diphenyl-3-cyanpropyl)-cyanamid, Schmp. 99—101° (aus 50% Alkohol). IR: $C\equiv N$ 4.49 μ , $C=N$ fehlt.

$C_{17}H_{15}N_3$. Ber. N 16.08. Bef. N 15.99.

Versuch 12

Eine Suspension von 6.0 g **13** in 40 ml absol. Methanol wird bei 0° mit HCl-Gas gesättigt. Nach 2 Stdn. bei 20° wird in Vak. auf 15 ml eingengt und mit Äther gefällt. Man erhält so 4.7 g HCl-Salz von **17**, Schmp. 185—190°, und daraus das freie 2-Carbamoylamino-3.3-diphenyl-5-methyl-1-pyrrolin (**17**).

Das gleiche Reaktionsprodukt erhält man auch, wenn die Reaktion mit 1 Mol CH_3OH in absol. Äther ausgeführt wird.

Versuch 13

Die Suspension von 6.0 g **16** in 100 ml Äther wird bei 0° mit HCl gesättigt. Der vorübergehend ölig-zähe Niederschlag wird wieder kristallin. Durch Filtration und Waschen mit Äther erhält man 7.0 g HCl-Salz von **19** und daraus das freie 1-Carbamoyl-2-imino-3.3-diphenylpyrrolidin (**19**).

Versuch 14

10 g **13**, in 100 ml absol. Äther suspendiert, werden mit 6.8 g Dithiophosphorsäure-O.O-diäthylester⁵ in 50 ml absol. Äther unter Rühren bei 0° versetzt. Nach 30 Min. wird ohne Kühlung mit HCl-Gas gesättigt (Lösung) und sodann mit 200 ml Petroläther 8.45 g Hydrochlorid von **18** ausgefällt. Durch Lösen des Salzes in 20 ml Alkohol, Alkalisieren mit 2*n*-NaOH und Verdünnen mit 20 ml Wasser erhält man das freie 2-Thiocarbamoylamino-3.3-diphenyl-5-methyl-1-pyrrolin (**18**). In gleicher Weise werden 1.3 g **15** in 0.92 g 1-Thiocarbamoyl-2-imino-3.3-diphenyl-5-methylpyrrolidin (**20**) verwandelt.

Versuch 15

Die Lösung von 400 mg **20** in absol. Benzol wird 3 Stdn. unter Rückfluß erhitzt, wobei sich eine amorphe Fällung abscheidet. Nach dem Abziehen des Benzols ist im nunmehr in warmem Wasser löslichen Rückstand starke Reaktion auf SCN-Ion feststellbar. Die filtrierte wäbr. Lösung gibt beim Alkalisieren mit NaOH 280 mg **1**.