

Notiz zur [1,2]-Heterorest-Verschiebung in einem Sulfinamidin

Kurze Mitteilung

Johannes Häusler*

Institut für Organische Chemie, Universität Wien, A-1090 Wien, Österreich

(Eingegangen 14. Oktober 1985. Angenommen 4. November 1985)

*Note on the [1,2]-Rearrangement of the Hetero Substituent in a Sulfinamidine
(Short Communication)*

Reaction of methyl 1-pyrroline-2-carboxylate (**3a**) with *N,N'*-Ditosylsulphurdiimide affords the pyrrol-2-carboxylic acid derivative **7**. The sulfenamide function in **7** is cleaved by trimethyl phosphite leading to **8**. Presumably the reaction sequence (**3a** → **7**) takes its course via the sulfinamidine **4a** and the rearrangement product **5a** followed by elimination of tosylamide. An analogous reaction starting with the dimethyl-1-pyrroline-2-carboxylate **3b** yields the stable sulfinamidine **4b**, which undergoes a rearrangement reaction with base producing **6b** with the thioaminal **5b** as the intermediate.

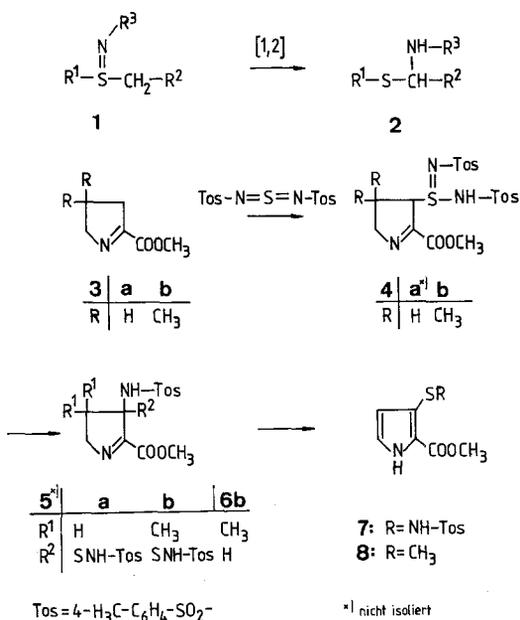
(*Keywords:* [1,2]-Rearrangement; Sulfinamidine; *N,N'*-Ditosyl-sulphurdiimide)

[2,3]-Umlagerungen bei S-Allyl-sulfiliminen¹ (**1**, $R^2 = -CH=CHR$) und N-Aryl-sulfiliminen² (**1**, $R^3 = Ph$) sind gut erforscht. Bei letzteren wurde vereinzelt als Konkurrenzreaktion auch eine [1,2]-Wanderung des Stickstoffrestes (**1** → **2**) beobachtet³. Weitere Beispiele für [1,2]-Verschiebungen dieser Art finden sich nur vereinzelt in der Literatur⁴. Die den [2,3]-Umlagerungen bei S-Allylsulfiliminen analogen Verschiebungen bei Allyl-sulfinamidinen (**1**, $R^1 = -NHR$, $R^2 = -CH=CHR$) sind gleichfalls gut untersucht⁵. Sie sind durch en-Addition von Schwefeldiimiden ($R^1-N=S=N-R^3$) an geeignete Alkene zugänglich. Den Umlagerungen bei Sulfiliminien vergleichbare [1,2]-Verschiebungen sind hier meines Wissens nicht beschrieben. Im Folgenden wird über ein Beispiel einer [1,2]-Wanderung berichtet, das im Rahmen von Versuchen zur C-3-

* Herrn Prof. Dr. Dr. h. c. K. Kratzl zum 70. Geburtstag herzlich gewidmet.

Funktionalisierung von 1,2-Dehydroprolinverbindungen mittels elektrophiler Reagenzien aufgefunden wurde.

Die Umsetzung des 1-Pyrrolin-2-carbonsäure-methylethers (**3 a**) mit N,N'-Ditosylschwefeldiimid lieferte unter Freisetzung von Tosylamid das 2-Pyrrol-carbonsäurederivat **7**, das zur Charakterisierung der Sulfenamidfunktion mit Trimethylphosphit spaltend zu **8** methyliert wurde. Zur Erklärung der Reaktionsfolge muß zunächst ein intermediäres Sulfinamidin **4 a** angenommen werden, das durch Angriff des in der Enaminform elektronenreichen C-3 des Iminoesters **3 a** auf den elektrophilen Schwefel formuliert werden kann. [1,2]-Verschiebung des Tosyliminoestes zur benachbarten negativierten, „allylisch“ stabilisierten C-3-Position (nach bei Sulfiliminumlagerungen üblichen Vorstellungen hier analoge Formulierung eines Diazasulfoniumylides) ergibt als Folgeprodukt **5 a**, das unter Eliminierung von Tosylamid schließlich das Pyrrolderivat **7** liefert.



Da die Verbindungen **4 a** und **5** weder isoliert noch charakterisiert werden konnten, blieb zunächst offen, inwieweit sie tatsächliche Zwischenprodukte einer Eliminierungsreaktion darstellen. So werden vielfach basenkatalysierte Alkoholysen⁶ und Eliminierungsreaktionen⁷ an N-Tosyl-sulfilimin, die formal über eine vorausgehende [1,2]-Verschiebung des Tosyliminoestes formuliert werden können — über schwefelstabilisierte Carbokationen verlaufend — beschrieben⁸.

Zur Stützung des hier diskutierten Reaktionsschemas wurde — unter Annahme eines gleichen Reaktionsverlaufes — die Schwefeldiimidumsetzung auch mit dem Dimethylpyrrolinderivat **3b** durchgeführt, die auf der Stufe des Thioaminals **5b** nicht von einer Eliminierung gefolgt werden kann. Das Reaktionsprodukt erwies sich dabei nicht wie erwartet als **5b**, sondern als noch nicht umgelagertes Sulfinamidin **4b**. In Lösung recht beständig, ließ es sich erst durch Einwirken von Base umlagern. Zu isolieren war aber wieder nicht **5b**, sondern das in einer interessanten Folgereaktion (Abspaltung von Tosylamid und Schwefel) entstandene Pyrrolinderivat **6b**.

Dank

Der Autor dankt dem Fonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung (Projekt Nr. 4009).

Experimenteller Teil

Schmp. wurden auf einem Heitzischmikroskop nach *Kofler* bestimmt; für die ¹H-NMR-Spektren dienten ein Varian EM 360- und Bruker WM-250-Spektrometer (Verbindungen **4b** und **6b**) [Meßtemperatur 293 K; Lösungsmittel — wenn nicht anders angegeben — CDCl₃ mit Tetramethylsilan als innerem Standard]; für die Massenspektren fand ein Varian-MAT-311-A-Gerät und für die Infrarotspektren ein Perkin-Elmer 377-Spektrometer Verwendung.

Verwendete Abkürzungen: PSC = Präparative Schichtchromatographie; PE = Petrolether mit einem Siedebereich um 60 °C.

4,4-Dimethyl-1-pyrrolin-2-carbonsäure-methylester (**3b**)

Die Verbindung wurde in Analogie zu Lit.⁹ durch N-Chlorierung/Dehydrochlorierung des entsprechenden Prolinesters in 86% Ausbeute gewonnen. (Dieser war aus 4,4-Dimethylprolin¹⁰ durch Standardveresterung mit Methanol/HCl und Freisetzen mit NH₃-Gas in Ether in 54% zugänglich.) Nach Destillation im Kugelrohr (Ölpumpenvak., Luftbadtemp. ca. 40 °C) farblose Flüssigkeit.

¹H-NMR: δ = 1.11 (s; 6H), 2.67 (t, J = 2.2 Hz; 2H, A₂X₂-System), 3.83 (t, J = 2.2 Hz; 2H, A₂X₂-System), 3.85 (s; 3H, O—CH₃).

C₈H₁₃NO₂ (155.2). Ber. C 61.92 H 8.44 N 9.03.
Gef. C 61.74 H 8.42 N 9.09.

4,4-Dimethyl-3-⟨[N-(4-methylphenyl)-S-(4-methylphenyl)amino]sulfonimidoyl⟩-1-pyrrolin-2-carbonsäure-methylester (**4b**)

Wie bei **7** beschrieben, wurden 1.35 g (3.65 mmol) N,N'-Ditosylschwefeldiimid und 0.52 g (3.33 mmol) **3b** in 15 ml Dichlormethan umgesetzt. Nach 3 h ließ man den Ansatz auf Raumtemperatur kommen, dampfte nach 12 h das Lösungsmittel im Vak. ab und rieb den teilweise kristallinen Rückstand mit Ethylacetat an. Das durch Aufbewahren im Kühlschrank weitgehend ausgefallene Rohprodukt wurde aus Acetonitril umkristallisiert. Man erhielt 0.86 g (49%) farblose, in üblichen Lösungsmitteln schwerlösliche Kristalle vom Zersetzungspunkt > 165 °C.

Die ¹H-NMR-Spektren von **4b** bei 293 K sind je nach Lösungsmittel durch das Auftreten mehrerer Signalsätze gekennzeichnet. Am übersichtlichsten liegen die

Verhältnisse bei Messungen in Aceton- d_6 und Acetonitril- d_3 , bei denen nur zwei Signalsätze im Verhältnis von 1 : 4 beobachtbar sind. Erst eine Erhöhung der Meßtemperatur auf über 410 K (in *DMSO-d₆*) führt zur Koaleszenz.

¹H-NMR (Aceton- d_6 ; Werte in Klammern entsprechen dem Isomeren im Unterschuß): δ = 1.17 (1.20), 1.27 (1.45) (s, s, s, s; 6 H), 2.40—2.50 (m; 6 H), 3.36 (3.46) (s, s; 3 H, O—CH₃), (3.84), 3.87 (3.92), 3.94 (4.17), (4.24), 4.33, 4.41 [zwei AB-Spinsysteme mit J = 17.0 bzw. (18.3) Hz; 2 H, N—CH₂; die Zweige bei tieferem Feld zeigen ⁵J-Kopplungen von 2 Hz mit dem C-3 Proton], 4.88 (5.00) (s, s; 1 H, S—CH; ⁵J-Kopplungen von 2 Hz), 7.30—8.00 (m; 8 H), 9.48 (9.78) (s, breit; NH).

MS (70 eV): m/z (%) = 525 (M^+ , 0.2), 370 (1.3), 322 (19), 281 (14), 91 (100).

IR (KBr): (cm⁻¹) 2 400—3 000 (NH), 1 735 (CO), 1 640 (C=N), 1 350, 1 333, 1 165 (SO₂), 1 070, 875, 817 (S=N).

C₂₂H₂₇N₃O₆S₃ (525.7). Ber. C 50.26 H 5.18 N 7.99.

Gef. C 50.38 H 5.21 N 8.10.

4,4-Dimethyl-3-[(4-methylphenyl)sulfonyl]amino-1-pyrrolin-2-carbonsäuremethylester (**6b**)

Eine Suspension von 105 mg (0.20 mmol) **4b** in 8 ml wasserfreiem Acetonitril wurde mit vier kleinen Tropfen Triethylamin versetzt und unter Rühren auf 50 °C gehalten. Mittels DS-Chromatographie (Kieselgel 60, Laufmittel: PE/Ethylacetat, 1 : 1) wurde der Reaktionsverlauf verfolgt: nach ca. 4 h war **4b** (R_f = 0.51) praktisch nicht mehr nachweisbar. Neben geringen Mengen unbekannter Produkte entstanden **6b** (R_f = 0.37) und Tosylamid (R_f = 0.59). Nach Eindampfen der Lösung im Vak. wurde in Chloroform aufgenommen und durch 400 mg Aluminiumoxid (Fa. Woelm, Akt. Stufe I, neutral) filtriert, um von stark polaren Anteilen abzutrennen. Aus den im Vak. eingeeengten und mit Ethylether angeriebenen Filtraten kristallisierten 53 mg (82%) farbloses Produkt mit Schmp. 159—162 °C. Zur Analyse wurde ein weiteres Mal aus Chloroform/Ether umkristallisiert.

¹H-NMR: δ = 1.03, 1.14 (s, s; 3 H, 3 H, CH₃, CH₃), 1.45 (s; 3 H, CH₃), 3.63 (s; 3 H, O—CH₃), 3.65, 3.72, 3.81, 3.88 (AB-Spinsystem mit J = 17.3 Hz; 2 H, N—CH₂; dublettisiert durch eine ⁵J-Kopplung von 1.8 Hz), 4.28 (dt, J = 8.6, 1.8 Hz; 1 H, CH—NH), 5.29 (d, J = 8.6 Hz; 1 H, NH), 7.28—7.85 (AA'BB'-Spinsystem; 4 H).

MS (70 eV): m/z (%) = 324 (M^+ , 1.9), 281 (24), 169 (40), 155 (26), 137 (44), 127 (33), 95 (100).

IR (KBr): (cm⁻¹) 3 290 (NH), 1 765 (CO), 1 635 (C=N), 1 338, 1 330, 1 158 (SO₂).

C₁₅H₂₀N₂SO₄ (324.4). Ber. C 55.53 H 6.21 N 8.64.

Gef. C 55.73 H 6.26 N 8.65.

3-⟨[(4-Methylphenyl)sulfonyl]amino⟩thio-pyrrol-2-carbonsäuremethylester (**7**)

Unter Stickstoff und strikt wasserfreien Bedingungen wurden 15.00 g (40.1 mmol) N,N'-Ditosylschwefeldiimid in 70 ml Dichlormethan gelöst und unter Rühren bei —15 °C mit 4.63 g (36.4 mmol) 1-Pyrrolin-2-carbonsäuremethylester (**3a**)⁹ versetzt. Nach 1 h ließ man die orange-braun gewordene Lösung allmählich erwärmen. Bei ca. 0 °C setzte unter plötzlicher Wärmeentwicklung das Auskristallisieren von Tosylamid ein. Durch neuerliches Kühlen wurde das Sieden des Lösungsmittels unter Kontrolle gehalten. Das Tosylamid wurde abgesaugt, das

Filtrat im Vak. eingedampft und der Rückstand einmal aus Methanol/Wasser und zweimal aus relativ konzentrierten Ethylacetatlösungen umkristallisiert. Man erhielt 5.53 g (47%) farblose Kristalle mit Schmp. 138—140 °C.

¹H-NMR: $\delta = 2.40$ (s; 3 H), 3.87 (s; 3 H, O—CH₃), 6.25 (dd; 1 H), 6.77 (dd; 1 H), 6.90 (s, breit; 1 H, NH), 7.08—7.90 (AA'BB'-System; 4 H), 8.95—9.50 (1 H, breit; NH).

MS (70 eV): m/z (%) = 326 (M^+ , 2.3), 171 (100), 155 (21), 125 (28), 91 (87).

$C_{13}H_{14}N_2O_4S_2$ (326.4). Ber. C 47.84 H 4.32 N 8.58.

Gef. C 47.83 H 4.31 N 8.46.

3-Methylthio-pyrrol-2-carbonsäure-methylester (8)

Eine Lösung von 163 mg (0.50 mmol) 7 in 6 ml einer Mischung aus Dichlormethan und Methanol (5:1) wurde mit 100 mg (0.80 mmol) Trimethylphosphit versetzt. Nach 12 h Aufbewahren wurde das Lösungsmittel im Vak. abgedampft, und der Rückstand mittels PSC aufgetrennt (Kieselgel 60, Laufmittel: PE/Ethylacetat, 4:1; dreifache Entwicklung). Die Zone mit dem höchsten *R_f*-Wert wurde eluiert, und das Produkt nach Sublimation im Hochvak. (Luftbadtemp. 100 °C) aus Ether/Cyclohexan umkristallisiert. Man erhielt 61 mg (71%) farblose Kristalle mit Schmp. 118—120 °C.

¹H-NMR: $\delta = 2.45$ (s; 3 H, S—CH₃), 3.87 (s; 3 H, O—CH₃), 6.13 (dd; 1 H), 6.93 (dd; 1 H), 9.15—10.30 (1 H, breit; NH).

$C_7H_9NO_2S$ (171.2). Ber. C 49.10 H 5.30 N 8.18.

Gef. C 49.25 H 5.29 N 8.15.

Literatur

- ¹ Ash A. S. F., Challenger F., Stevens T. S., Dunn J. L., J. Chem. Soc. (London) **1952**, 2792; Kakimoto M., Yamamoto T., Okawara M., Tetrahedron Lett. **1979**, 623.
- ² Bailer J., Claus P. K., Vierhapper F. W., Tetrahedron **35**, 1373 (1979); Gassman P. G., Drewes H. R., J. Amer. Chem. Soc. **100**, 7600 (1978) und jeweils dort zit. Lit.
- ³ Gilchrist T. L., Moody C. J., Chem. Rev. **77**, 409 (1977); Dissertation Jäger E., Universität Wien (1980).
- ⁴ Minami T., Tsumori Y., Yoshida K., Agawa T., J. Org. Chem. **39**, 3412 (1974); Dissertation Setzer A., Universität Wien (1982); Shimizu H., Matsuo K., Kataoka T., Hori M., Chem. Pharm. Bull. **32**, 4360 (1984).
- ⁵ Bussas R., Kresze G., Liebigs Ann. Chem. **1980**, 629 und dort zit. Lit.
- ⁶ Yoshida H., Yoshikane M., Ogata T., Inokawa S., Synthesis **1976**, 551; Groß H., Walter H., Z. Chem. **18**, 62 (1978).
- ⁷ Yoshida H., Ogata T., Inokawa S., Synthesis **1976**, 552; Yamagishi F. G., Rayner D. R., Zwicker E. T., Cram D. J., J. Amer. Chem. Soc. **95**, 1916 (1973).
- ⁸ Furukawa N., Oae S., Masuda T., Chem. Ind. **1975**, 396.
- ⁹ Häusler J., Schmidt U., Liebigs Ann. Chem. **1979**, 1881.
- ¹⁰ Shiota F. N., Nagasawa H. T., Elberling J. A., J. Med. Chem. **20**, 1176 (1977).

Verleger: Springer-Verlag KG, Mölkerbastei 5, A-1010 Wien. — Herausgeber: Österreichische Akademie der Wissenschaften, Dr.-Ignaz-Seipel-Platz 2, A-1010 Wien, und Gesellschaft Österreichischer Chemiker, Eschenbachgasse 9, A-1010 Wien. — Redaktion: Währinger Straße 38, A-1090 Wien. — Hersteller: Adolf Holzhausens Nachfolger, Kandlgasse 19-21, A-1070 Wien. — Verlagsort: Wien. — Herstellungsort: Wien. — Printed in Austria.