

## NEUARTIGE SPIROVERBINDUNGEN DURCH ADDITION VON MALEINIMIDEN AN SCHIFF-BASEN\*

L. ZIRNGIBL und TH. WAGNER-JAUREGG

Forschungsabteilung der Siegfried AG Zofingen

und

E. PRETSCH

Institut für organische Chemie der ETH Zürich

präparativ bearbeitet von

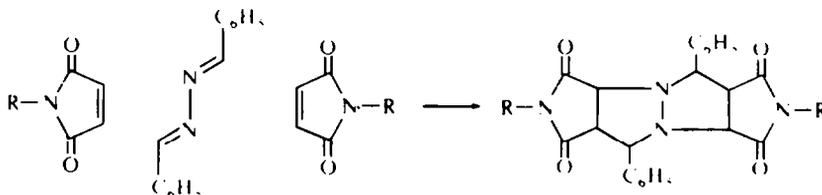
D. J. STAGE†, N. J. HALES† und C. W. PARIS†

(Received in Germany 30 October 1970; Received in the UK for publication 18 November 1970)

**Abstract.** Mixtures of a Schiff base prepared from an aromatic or heterocyclic aldehyde and an aliphatic amine, and a N-substituted maleimide, on heating in a solvent such as acetic acid, xylene or butanol give 1:2-adducts. Their spectroscopic properties can only be reconciled with the new ring system spiro-{pyrrolidin-1,2-(pyrrolidino[3.4-c]pyrrolidin)} and not with a newly formed 6-membered ring as described for adducts of Schiff bases with other dipolarophiles.

In some cases isomeric products were isolated. Their stereochemistry is discussed based on NMR data. Reduction of the adducts with LAH in boiling dioxan gives the oxygen-free spiro heterocycles.

IM RAHMEN des in unserem Arbeitskreis schon lange bestehenden Interesses für die Addition von Dienophilen an Azine, die z.B. folgende 1,3-2,4-bis dipolare Reaktion umfasste<sup>1</sup> (R = Alkyl, Aryl)



erschien uns die Untersuchung eines "halben" Benzaldazins, etwa des Benzylidenmethylamins und ähnlicher Schiffbasen (I) mit Maleinimiden (II) angezeigt. Wir erhielten beim Erhitzen solcher Mischungen in Xylol, Eisessig oder Butanol 1:2-Addukte (III) von hohem Smp. in befriedigenden bis guten Ausbeuten (vergl. Tab. 1). Die in Anlehnung an schon bekannte 1:2-Addukte aus Schiff-Basen und Dienophilen angenommene Struktur III<sup>2</sup> war aber nicht in Einklang mit den NMR-Spektren<sup>‡</sup>

\* Vorgetragen am 14. September 1970 auf dem IUPAC-Symposium für Cycloadditionen in München.

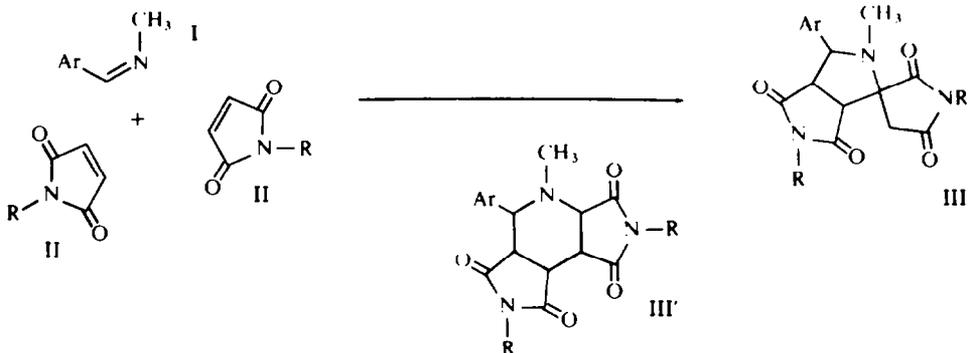
† Industriepraktikanten der Loughborough University of Technology, Loughborough, England, bei der Siegfried AG in den Jahren 1968/69, 1969/70 bzw. 1970/71.

‡ Für die ersten NMR-Aufnahmen und Interpretationen sind wir Herrn PD. Dr. Harald Günther, Köln, sehr zu Dank verpflichtet.

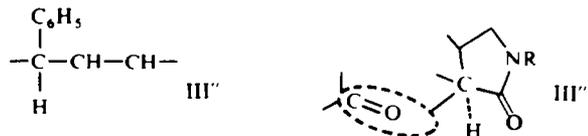
TABELLE 1. 1:2-ADDUKTE III AUS ARYLIDEN-

Addukt-Struktur	Ar-	R	Reaktionsbedingungen		Ausb. d.Th.
III/1A	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> --	n-Bu--	Eisessig	1 h/80°	36%
III/2A B	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> --	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> --	Eisessig	1:2 h/110°	38% 4%
III/3A A'	p-Me <sub>2</sub> N--C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> --	Bu--	Xylol	10 h/135°	28% 4%
III/4A	p-Me <sub>2</sub> N--C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> --	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> --	Xylol	10 h/135°	34%
III/5A		Bu--	n-BuOH	1 h/130°	54%

(siehe Tab. 2) zu bringen, welche in den meisten Fällen durch ein AMX-System und ein AB-System ( $J = 17.5\text{--}19.5$  Hz) charakterisiert waren.



Im AMX-System war durch Bandenverbreiterung (in Tab. 2 mit b gekennzeichnet) ein benzyliches Proton zu erkennen,<sup>3</sup> womit die Teilstruktur III'' gegeben erscheint.



Der Betrag für die Kopplungskonstante des AB-Systems ist selbst für geminale Protonen extrem hoch. Das Signal könnte für Allyl-Methylen sprechen, doch hätte die dazugehörige Doppelbindung in Konjugation zum Aromaten oder zu einem Carbonyl stehen müssen, was in den UV-Spektren nicht zum Ausdruck kommt.\*

\* Die Addukte mit der Dimethylaminobenzylgruppe III/3 und III/4 der Tabelle 1 zeigen eine Konjugationsbande im UV, doch ist diese wahrscheinlich auf den Chromophor des Dimethylaminobenzylamins zurückführbar. Vergl. (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>N-p-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-CH<sub>2</sub>,  $\lambda_{\max}$  253 nm (log  $\epsilon$  4.15)<sup>4</sup> und (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>N-p-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>,  $\lambda_{\max}$  256 nm (log  $\epsilon$  4.18)<sup>5</sup>.

## METHYLAMINEN UND R-N-SUBST. MALEINIMIDEN

Smp./krist. aus.	Bruttoformel (Mol. Gew.)	Analysen				in abs. Alkohol	
		C	H	N	O	$\lambda_{\max}$ (nm)	( $\epsilon$ )
192°/Acetone-W.	C <sub>24</sub> H <sub>31</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> (425.5)	ber.: 67.76 gef.: 67.75	7.34 7.48	9.87 9.68			
242°/Alkohol 237-241°/Alk.	C <sub>28</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> (465.5)	gef.: C <sub>28.1</sub> H <sub>22.7</sub> N <sub>3</sub> gef.: C <sub>28.1</sub> H <sub>22.6</sub> N <sub>3</sub>					
207.5°/i-PrOH 188.5°/i-PrOH	C <sub>26</sub> H <sub>36</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> (468.6)	gef.: C <sub>26.4</sub> H <sub>36.4</sub> N <sub>4</sub> gef.: C <sub>25.5</sub> H <sub>35.6</sub> N <sub>4</sub>		ber.: 13.66 gef.: 14.0 gef.: 13.65		262-266 263-265	(18300) (18360)
235-237.5°/Alk.	C <sub>30</sub> H <sub>28</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> (508.6)	gef.: C <sub>30.1</sub> H <sub>28.7</sub> N <sub>4</sub>		ber.: 12.58 gef.: 12.8		262-265	(14100)
130-132.5°/BuOH	C <sub>22</sub> H <sub>29</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> (415.5)	ber.: 63.54 gef.: 63.6	7.04 7.2	10.11 10.1	19.25 19.8		

Das AB-System ist jedoch mit dem Methylen eines fünfgliedrigen Heterocyclus vereinbar, in dem ein Proton durch ein benachbartes Carbonyl stark entschirmt ist und der Betrag der geminalen Kopplungskonstante durch das Carbonyl in  $\alpha$ -Stellung erhöht wird.<sup>6,7</sup> (Teilstruktur III'''). Die Kombination beider Teilstrukturen führte zu einer neuen Verbindungsklasse,<sup>8</sup> den Spiro-{pyrrolidin-1,2-(pyrrolidino[3,4-c]pyrrolidinen)} (III). Den Hauptprodukten wird die räumliche Struktur IIIA (siehe Fig) zugeordnet, gekennzeichnet durch die Entschirmung des einen Methylenprotons (H<sub>3</sub>) durch das gegenüberstehende Carbonyl. Für das Nebenprodukt III/2B erklärt die Struktur IIIB das Fehlen der Entschirmung von H<sub>3</sub> durch ein dazu nun *trans*-ständiges Carbonyl. Die Verschiebung der Signale von III/2B (Tab. 2) wird auf die Protonierung des N<sub>1</sub> durch die Trifluoressigsäure zurückgeführt.

TABELLE 2. NMR-DATEN DER 1:2-ADDUKTE III. CHEMISCHE VERSCHIEBUNGEN IN CDCl<sub>3</sub> (\* IN CF<sub>3</sub>COOH)

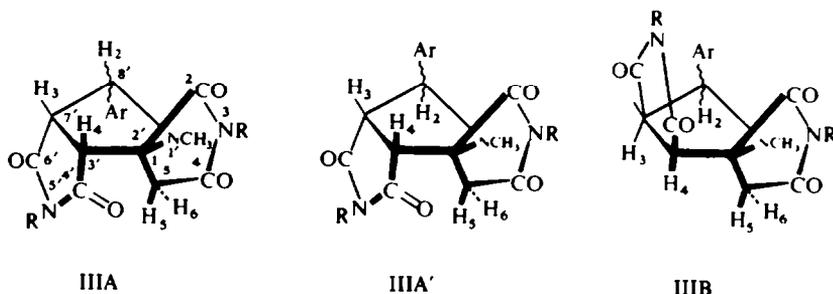
Addukt	$\delta$ H <sub>2</sub> (ppm) J <sub>23</sub> (Hz)	H <sub>3</sub>	H <sub>4</sub>	J <sub>34</sub>	H <sub>5</sub> H <sub>6</sub>		N--CH <sub>2</sub> --	N--CH <sub>3</sub>
					J <sub>56</sub>			
III/1A	4.57 9.5	3.76	3.40	8	2.59 19	4.22	3.29 3.58	2.07
III/2A	4.67b 9.5	3.91	3.46	8	2.82 19.5	4.40		2.25
B	5.65* 8.5	4.84*	5.07*	10	4.07*			3.11*
III/3A	4.51b 9.5	3.70	3.20	8	2.57 19	4.20	3.39 3.57	2.02
A'	3.82 8	3.03	3.42	8	2.45 17.5	3.19	3.46 3.66	2.00
III/4A	4.59b 9.5	3.91	3.48	8	2.83 19.5	4.42		2.25
III/5A	4.66 9	3.71	3.19	8	2.55 19.5	4.17	3.47 3.57	2.08

TABELLE 3. REDUKTIONSPRODUKTE VII

Ausgangsmat. Produkt	Ausb. d. Th.	Produkt	Bruttoformel (Mol. Gew.)	Analysen	C	H	N	O
III/1A	VII/1 <sup>a</sup> 46%	Sdp. 168–174°/0-005 $n_D^{20}$ 1.5273	C <sub>24</sub> H <sub>39</sub> N <sub>3</sub> (369.5)	gef.: C <sub>24.2</sub> H <sub>39.0</sub> N <sub>3</sub>				0%
III/2A	VII/2 <sup>b</sup> 55%	Schmp. 162.5°/Essigester	C <sub>28</sub> H <sub>31</sub> N <sub>3</sub> (409.5) <sup>c</sup>	gef.: C <sub>28.4</sub> H <sub>30.2</sub> N <sub>3</sub>				0%
III/3A	VII/3 75%	Sdp. 155–175°/0-1 <sup>d</sup>	C <sub>24</sub> H <sub>44</sub> N <sub>4</sub> (412.7)	gef.: C <sub>26.2</sub> H <sub>44.2</sub> N				0%
III/4A	VII/4 <sup>b</sup> 36%	Schmp. 162.5°/Cyclohexan	C <sub>30</sub> H <sub>36</sub> N <sub>4</sub>	gef.: C <sub>30</sub> H <sub>37.8</sub> N <sub>4</sub>				0.7%
III/5A	VII/5 80%	Sdp. 160–165°/0-005 $n_D^{20}$ 1.5047	C <sub>32</sub> H <sub>37</sub> N <sub>3</sub> O (359.6)	ber.: 73.50 10.38 gef.: 72.7 10.4			11.69 11.7	4.45 5.35

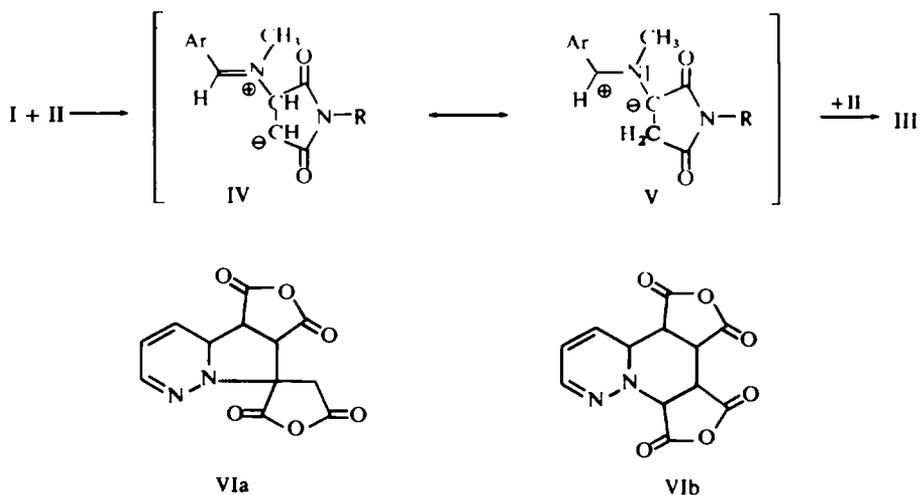
<sup>a</sup> Mol. Gew. gef. 409 (Massenspekt.)<sup>b</sup> gef. H<sub>3.1</sub> (Integration des NMR-Spektrums)<sup>c</sup> unter leichter Zersetzung<sup>d</sup>  $\lambda_{max}$  260–262 nm ( $\epsilon = 17800$ )

Für das Nebenprodukt der Serie III/3A' schlagen wir die Stereostruktur IIIA' vor; die Kopplungskonstanten  $J_{23}$  und  $J_{34}$  weichen von denen der Hauptprodukte IIIA ab. Die Anordnung der sterischen Lage von  $H_2$  zu  $H_3$  in IIIA bzw. IIIA' kann aber wegen der Beweglichkeit des heterocyclischen Fünfrings<sup>9</sup> nicht eindeutig vorgenommen werden.

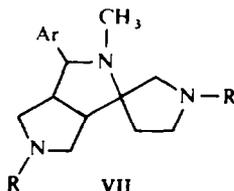


Die hier beschriebene Reaktion tritt als eine neue Cycloaddition zu den bereits bekannten<sup>2,10</sup> der Schiffbasen. Weitere Untersuchungen müssen ihren Gültigkeitsbereich abklären.

Als ersten Schritt des mechanistischen Ablaufs der neuen Reaktion ist die elektrophile Addition eines Maleinimids an den Iminstickstoff zum Übergangszustand IV anzunehmen, welcher mit dem Azomethinylid V tautomer ist. Die Addition eines zweiten Imids an diesen 1,3-Dipol führt dann zu einem oder mehreren stereoisomeren Spiroprodukten III. Einen ähnlichen Mechanismus haben Cookson *et al.*<sup>11</sup> für die Bildung eines Spiro-1:2-Adduktes VIa aus Pyridazin und Maleinsäureanhydrid für möglich gehalten, schliesslich aber doch einer Sechsringstruktur VIb aus spektroskopischen Gründen den Vorzug gegeben. Ähnliche Überlegungen stellten auch Zugravescu *et al.*<sup>12</sup> für die Bildung und Struktur des 1:2-Adduktes aus Phthalazin und Maleinsäureanhydrid an.



Die Addukte IIIA gaben nach Reduktion mit LAH in siedendem Dioxan die verd. Säuren löslichen Sauerstoff-freien Spiro-Heterocyclen VII (vgl. Tab. 3.).



### EXPERIMENTELLER TEIL

**Allgemeines.** Die Smp. wurden im *Culatti*-Apparat (Kupferblock) bestimmt und sind unkorrigiert. Die Elementaranalysen wurden z.T. mit dem Carlo-Erba Elemental Analyzer ausgeführt, der direkt das atomare Verhältnis von N:C:H liefert. UV-Spektren wurden mit dem Perkin-Elmer 137 UV Spektrophotometer, NMR-Spektren mit den *Varian*-Geräten A-60A und HA-100 mit TMS als internem Standard aufgenommen. Alle chem. Verschiebungen wurden auf  $\pm 0.02$  ppm berechnet.

#### Ausgangsmaterialien

**N-n-Butylmaleinimid.** Darstellung aus N-n-Butylmaleamsäure durch Wasserabspaltung mit Natriumacetat in sied. Acetanhydrid.<sup>13</sup> Sdp. 83–85°/7 Torr. 101–104°/10 Torr;  $n_D^{20}$  1.4750. Erstarrt beim Aufbewahren im Eisschrank zu grossen Kristallen vom Smp. 19–20°. Der Destillationsrückstand enthielt ein weniger flüchtiges Nebenprodukt vom Sdp. 144°/6 Torr. und  $n_D^{20} = 1.4728$ , vermutlich das gemischte Anhydrid  $C_4H_9NH-CO-CH=CH-COO-COCH_3$  der Ausgangssäure mit Essigsäure.  $C_{10}H_{15}NO_4$  (213.2). Ber: C, 56.42; H, 7.11; N, 6.57. Gef: C, 56.50; H, 7.28; N, 6.56%.

**p-Dimethylamino-benzylidenmethylamin** (a) Die Darstellung durch Erhitzen des Aldehyds mit wasserfreiem Methylamin in abs. Benzol am azeotropischen Wasserabscheider (allg. Methode<sup>14</sup> lieferte 41% d.Th. vom Smp. 54–57°/Petroläther: Lit.<sup>15</sup>: 60°.  $C_{10}H_{14}N_2$  (162.3). Gef:  $C_{10}H_{14}N_2$ . (b) Eine Lösung von 50 g (1.6 M) wasserfreiem Methylamin in 250 ml abs. Alkohol tropfte man unter Rühren zu einer Mischung von 149 g (1 M) *p*-Dimethylamino-benzaldehyd, 56 g (1 M) Calciumoxid und 1 Ltr. abs. Alkohol, erhitze 1 Std. unter Rückfluss und saugte nach dem Erkalten 143.7 g kristallines Material ab. Dieses wurde in 1 Ltr. Petroläther gelöst, und lieferte nach dem Einengen auf ca 600 ml 129 g Produkt vom Smp. 57–60°, und aus der Mutterlauge noch weitere 10 g vom Smp. 51–57° (zus. 86% d.Th. Ausbeute).

#### Additionsreaktionen

(a) *p*-Dimethylamino-benzylidenmethylamin und N-n-Butyl-maleinimid. Eine Lösung von 16.4 g (107 mM) der Schiff'schen Base in 100 ml abs. Xylol tropfte man im Verlaufe von 8 Std. zur siedenden Lösung von 30.8 g (190 mM) Imid in 200 ml Xylol. Nach weiteren 2 Std. Rückfluss liess man übers Wochenende stehen. Man dampfte im Vak. ein und kristallisierte fraktioniert aus Isopropanol um. Man erhielt insgesamt 12.2 g (26 mM) Addukt III/3A, 3,5'-Di-n-butyl-8'-*p*-dimethylaminophenyl-1'-methyl-2,4,4',6'-tetraoxo-spiro{pyrrolidin-1,2'-(octahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrrol)}. Ein Mutterlaugenprodukt vom Smp. 147–166° lieferte nach Säulen-Chromatographie an Kieselgel Woelm in dem Ather- (Chloroform-(1:10)Eluaten und nach weiterer Kristallisation aus Isopropanol insgesamt 1.9 g des zweiten isomeren III/3A'.

(b) *Furfuryliden-methylamin* und N-n-Butylmaleinimid. Eine Mischung von 10.8 g (99 mM) Schiff'scher Base, 30.7 g (200 mM) Imid und 200 ml *n*-Butanol wurde im Glasautoklaven 1 Std. unter Rühren auf 130° erhitzt. Nach dem Erkalten saugte man 18.8 g Kristalle vom Smp. 132–133.5° ab. Die Mutterlauge wurde eingedampft und der Rückstand (22.3 g) aus Benzin umkristallisiert. Man erhielt weitere 3.5 g Addukt III/5A = 3,5'-Di-n-butyl-8'- $\alpha$ -furyl-1'-methyl-2,4,4',6'-tetraoxo-spiro{pyrrolidin-1,2'-(octahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrrol)} (vergl. Tab. 1).

(c) Weitere Beispiele siehe.<sup>8</sup>

**Reduktion**

(a) Zu einer siedenden Mischung von 5 g (131.5 mM) LAH in 450 ml reinem Dioxan liess man innert  $\frac{1}{2}$  Std. eine Lösung von 11.8 g (25.1 mM) Addukt III/3A in 200 ml Dioxan fliessen. Nach weiteren  $2\frac{1}{4}$  Std. Rückfluss zersetzte man unter Kühlung vorsichtig mit 1.) einer Lsg. von 5 ml Wasser in 25 ml Dioxan, 2.) 10 ml 2N NaOH und 3.) 10 ml Wasser. Man saugte ab und erhielt nach Eindampfen der Mutterlauge 10 g Rückstand, der nach Destillation 7.6 g Reduktionsprodukt VII/3 (vgl. Tab. 3) lieferte: 3,5'-Di-n-butyl-8'- $\alpha$ -furyl-1'-methyl-spiro{pyrrolidin-1,2'-(octahydro-pyrrolo[3,4-c]-pyrrol)}.

(b) Weitere Beispiele siehe.<sup>8</sup>

**LITERATUR**

- <sup>1</sup> Th. Wagner-Jauregg, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **63**, 3219 (1930); Th. Wagner-Jauregg, L. Zirngibl, A. Demolis, H. Günther und S. W. Tam, *Helv. Chim. Acta* **52**, 1672 (1969) und dort zit. Arbeiten; L. Zirngibl und S. W. Tam, *Helv. Chim. Acta*, **53**, 1927 (1970)
- <sup>2</sup> R. Huisgen und K. Herbig, *Liebigs Ann.* **688**, 98 (1965); R. Huisgen, *Z. Chem.* **8**, 290 (1968).
- <sup>3</sup> G. P. Newsoroff und S. Sternhell, *Austr. J. Chem.* **21**, 747 (1968)
- <sup>4</sup> A. Mangini und A. Tundo, *Boll. sci. fac. chim. ind. Bologna* **16**, 67 (1958)
- <sup>5</sup> A. Mangini, L. Ruzzier und A. Tundo, *Ibid.* **14**, 81 (1956)
- <sup>6</sup> R. C. Cookson, T. A. Crabb, J. J. Frankel und J. Hudec, *Tetrahedron Suppl.* **7**, 355 (1966); R. Cahill, R. C. Cookson und T. A. Crabb, *Ibid.* **25**, 4711 (1969); M. K. Hargreaves, J. G. Prichard und H. R. Dave, *Chem. Rev.* **439** (1970)
- <sup>7</sup> T. Takahashi, *Tetrahedron Letters* 565 (1964).
- <sup>8</sup> Schweizer Patentanmeldung der Siegfried AG., Zofingen vom 25. März 1970; Erfinder Th. Wagner-Jauregg und L. Zirngibl.
- <sup>9</sup> L. M. Jackman und S. Sternhell, *Application of NMR Spectroscopy to Organic Chemistry* S.87. Pergamon Press, Oxford (1969)
- <sup>10</sup> J.-P. Anselme in S. Patai Ed., *The Chemistry of the carbon-nitrogen double bond* p. 299 ff. Interscience, New York (1970)
- <sup>11</sup> R. C. Cookson und N. S. Isaacs, *Tetrahedron* **19**, 1237 (1963)
- <sup>12</sup> I. Zugravescu, M. Petrovanu, A. Caraculacu und A. Sauciu, *Rev. Roum. Chim.* **12**, 109 (1967)
- <sup>13</sup> R. J. Cotter, C. K. Sauers und J. M. Whelan, *J. Org. Chem.* **26**, 10 (1961); N. B. Mehta, A. P. Philips, F. Fu und R. E. Brooks, *Ibid.* **25**, 1012 (1960); R. Lukes und M. Pergal, *Coll. Czech. Chem. Comm.* **27**, 1387 (1962)
- <sup>14</sup> M. Nakamichi und G. L. Webster, *J. Org. Chem.* **22**, 159 (1957)
- <sup>15</sup> W. Madelung, *J. Prakt. Chem.* **114**, 48 (1926)