

AZOMETHIN-TRICARBONSÄUREESTER ALS PHILODIEN UNTER HOCHDRUCK—IV

HOCHDRUCKVERSUCHE*†

D. VOR DER BRÜCK, R. BÜHLER und H. PLIENINGER

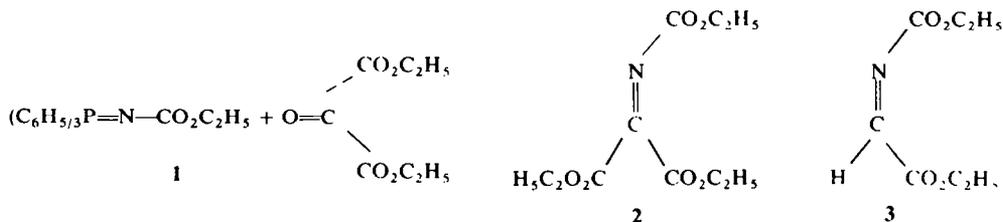
Aus dem organisch-chemischen Institut der Universität Heidelberg

(Received in Germany 8 September 1971; Received in the UK for publication 14 September 1971)

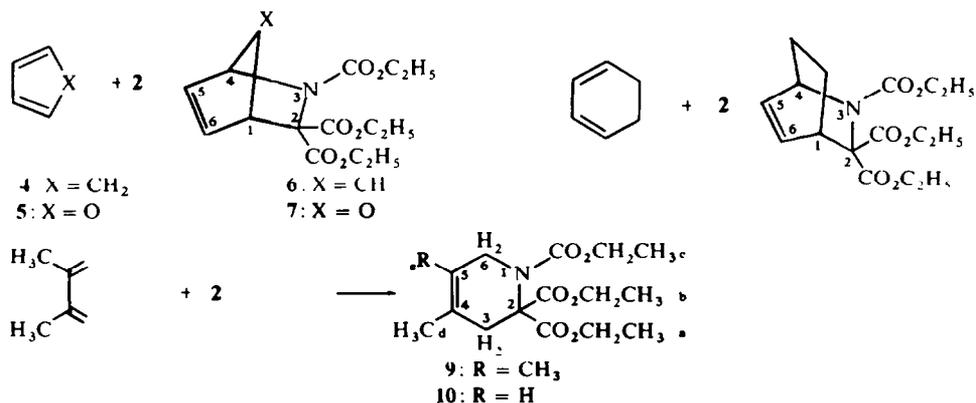
Zusammenfassung—Es wird über die Herstellung und über Umsetzungen des Azomethin-tricarbonsäure-triäthylesters **2** mit Dienen berichtet. Mit Cyclopentadien verläuft die Umsetzung unter Normaldruck. Bei 10^4 atm lassen sich 2,3-Dimethylbutadien und Isopren, 1-Phenylbutadien sowie die Indolyl-(4)-isoprene **13** und **16** mit **2** umsetzen.

Abstract—We describe the synthesis and some reactions of ethyl-azomethine-tricarboxylate **2** with dienes. Only the reaction with cyclopentadiene proceeds at normal pressure. At 10^4 atm, 2,3-dimethylbutadiene, isoprene, 1-phenylbutadiene and the indolylisoprenes **13** and **16** give addition products with **2**.

DER Azomethin-tricarbonsäureester **2** ist im Gegensatz zum Azomethin-Dicarbonsäureester² eine beständige Verbindung. Man stellt sie aus Triphenylphosphinimin-N-carbonsäureäthylester **1** mit Mesoxalsäurediäthylester her.



Bei der Umsetzung von **2** mit Cyclopentadien **4** unter Normaldruck entsteht das Azanorbornen-derivat **6**, alle anderen untersuchten Diene reagieren erst unter Hochdruck. Furan **5** gibt das Addukt **7**, und Cyclohexadien-(1,3) das Azabicycloocten-derivat **8**.

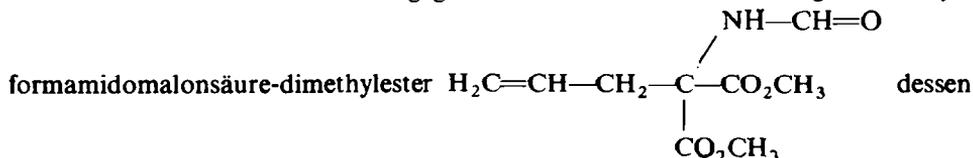


* 3. Mitteilung¹

† Teilweise publiziert in *Chem. Z.* **94**, 183

2,3-Dimethylbutadien reagiert mit **2** zu einem Tetrahydropyridinderivat **9**, dessen NMR-Spektrum für die Strukturaufklärung der später beschriebenen Addukte entscheidende Werte liefert. Die Protonen an C-3 liegen (in CCl_4) bei $\delta = 2.7$ als breites Singulett, die Protonen an C-6 bei $\delta = 3.75$, ebenfalls als breites Singulett.

Das Signal der Protonen an C-3 wird durch die benachbarte Methylgruppe etwas nach höherem Feld verschoben gegenüber einer Modellverbindung dem Allyl-

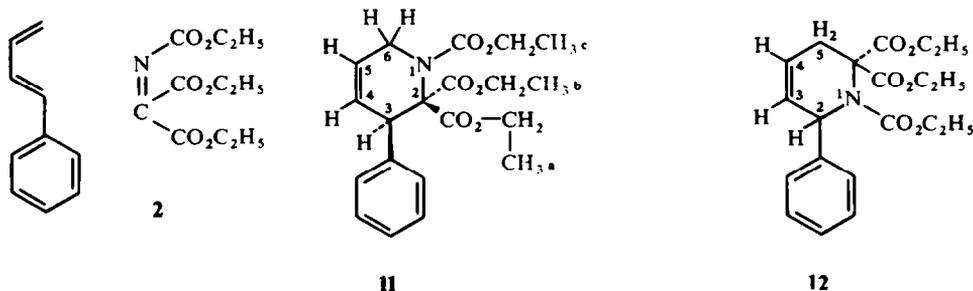


allylische CH_2 -Protonen bei $\delta = 3.1$ als Dublett auftreten. In den unten aufgeführten Addukten liegen die Protonen an C-3 zwischen $\delta = 2.95$ und 3.1 . Die Verbreiterung der Signale der Protonen an C-3 und C-6 wird auf einen relativ langsamen Übergang nicht ebener Ringkonformationen zurückgeführt. Tieftemperaturmessungen wurden noch nicht vorgenommen, sie sollten zu einer Aufspaltung der Signale führen.

Man erkennt deutlich, dass die Protonen an C-6 wegen des benachbarten Stickstoffs um etwa einen δ -Wert nach tieferem Feld gegenüber denen an C-3 verschoben sind.

Isopren führt zum Addukt **10**. Wichtig im NMR-Spektrum sind 2 Protonen an C-3 bei $\delta = 2.7$, die dem Addukt des Dimethylbutadiens **6** an C-3 genau entsprechen. Da sie als breites Singulett wie bei **9** auftreten, stehen sie neben C_4 (an dem sich kein H befindet). Die Protonen an C-6 liegen bei tieferem Feld und koppeln mit dem vinyllischen H an C-5.

Die Reaktion von **2** mit 1-Phenylbutadien führt zu einem Tetrahydropyridinderivat, dem wir aufgrund des NMR-Spektrums die Struktur **11** zuordnen.

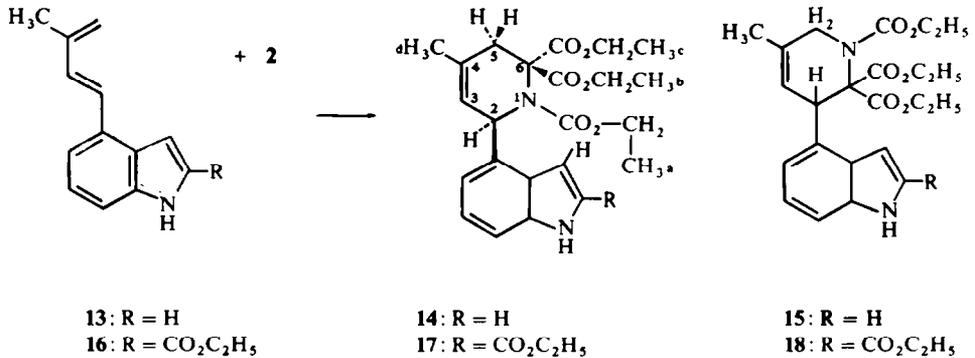


Hier fehlen Signale im Bereich von $\delta = 2.7-3.0$, wie sie für die isomere Verbindung **12** für die Protonen an C-5 zu erwarten wären.

Sehr bemerkenswert am NMR-Spektrum von **11** ist das Auftreten eines Methylsignals bei $\delta = 0.75$, also bei wesentlich höherem Feld als normal. Offenbar gerät die Methylgruppe^a in den Ringstrom des Benzolkerns.³

Nachdem die Addition von Phenylbutadien an **2** die Verbindung **11** ergeben hatte, wollten wir unseren ursprünglichen Plan verwirklichen und mit Hilfe der Dienaddition des Azomethinricarbonsäureesters an Indolylbutadienderivate in die Ergolinreihe gelangen.

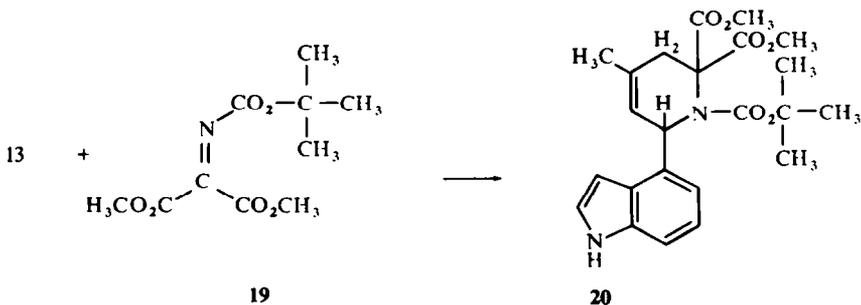
Leider führte die Addition von **2** an das Indolylisopren **13** zum 'falschen' Produkt **14** und nicht zu **15**.



Ob die Ladungsverteilung in den Komponenten oder sterische Gründe für die Additionsrichtung des Azomethinesters **2** an Diene massgebend sind, bleibt offen. In den von uns untersuchten Fällen lenkt jedenfalls eine Methylgruppe am C-2 der Butadienkomponente die Addition zu Produkten vom Typ **14**, während ein in 1-Stellung phenylsubstituiertes Butadien zu einer Verbindung vom Typ **11** führt. Dass die Methylgruppe in 2-Stellung den überwiegenden Einfluss hat, erkennt man an den Indolverbindungen **14**, **17** und **18**.

Im NMR-Spektrum von **14** sind wieder die an C-5 stehenden Protonen mit $\delta = 3.0$ für die Struktur entscheidend. Sehr interessant ist ein aufgelöstes Multiplett bei $\delta = 0.7$, das offenbar von der CH₃- α -Gruppe im Ringstrom des Aromaten kommt.

Wir haben nun versucht, durch elektronische Veränderung am Indolgerüst z. B. einer -CO₂C₂H₅-Gruppe in 2-Stellung die Richtung der Addition umzukehren. Aus **16**, das wir neu, entsprechend **13**, dargestellt haben, entstand mit **2** jedoch ausschliesslich **17** und nicht **18**. In der Hoffnung, die Addition sterisch zu lenken, wurden schliesslich das Azomethin **19** mit einer tert. Butoxycarbonylgruppe am Stickstoff und zwei Methoxycarbonylgruppen am Kohlenstoff mit **13** umgesetzt. Als Reaktionsprodukt erhielten wir ausschliesslich **20**.



Wir danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft für die Überlassung des Hochdruckautoklaven. Der Badischen Anilin- u. Sodafabrik sind wir für die kostenlose Lieferung von Chemikalien dankbar.

EXPERIMENTELLER TEIL

Die Hochdruckversuche wurden in einem Autoklaven der Firma A. Hofer, Mülheim (Ruhr), ausgeführt. Als Reaktionsgefäß diente ein V₂A-Rohr mit eingeschliffenem Kolben. Inhalt: ca 60 ccm.

Azomethintricarbonsäure-triäthylester 2. Man kocht 150 g (0.42 Mol) N-Äthoxycarbonyl-triphenylphosphoran in 300 ccm absol. Tetrahydrofuran mit 70 g frisch destilliertem (gelbe Fraktion) Mesoxal-säurediäthylester 5 Stdn. unter Rückfluss. Hierauf wird das Lösungsmittel i.Vak. eingedampft und der Rückstand mit absol. Äther aufgenommen, wobei Triphenylphosphinoxid und etwas Imino-phosphoran ausfallen. Nach 2 Stdn. wird abgesaugt und das Reaktionsprodukt nach Verdampfen des Äthers i.Vak. destilliert. Sdp. 0.2 105–108°, Ausb. 57%. [C₁₀H₁₅NO₆ (245.2) Ber: C, 48.98; H, 6.17; N, 5.71. Gef: C, 48.08; H, 6.34; N, 6.23%].

Bicyclo-[2.2.1]-2-di-äthoxycarbonyl-3-äthoxycarbonyl-3-aza-hepten (5) 6. Man kocht 2.4 g (10 mMol) **2** und 1 g (15 mMol) frisch dest. Cyclopentadien in 30 ccm abs. Tetrahydrofuran 5 Stdn. unter Rückfluss. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels wird i.Vak. destilliert. Sdp. 0.1–0.2 131–35° Ausb. 1.9 g (62%). Zur Analyse wird an Silicagel mit Äther/Petroläther 1:1 chromatographiert [C₁₄H₂₁NO₇ (311.3) Ber: C, 57.87; H, 6.80; N, 4.50. Gef: C, 57.88; H, 6.67; N, 4.69%]; NMR (CDCl₃) δ 1.3 (ca 10 H, 3 CH₃, 1/2 H₇); 1.6 (1/2 H, 1/2 d, 1/2 H₇); 2.2 (1 H, d, H₇); 3.65 (1 H, br. s, H₁); 4.2 (6 H, m, OCH₂); 4.8 (1 H, br. s, H₄); 6.4 (2 H, br. d, H₅, H₆).

Bicyclo[2.2.1]-2-di-äthoxycarbonyl-3-äthoxycarbonyl-3-aza-7-oxa-hepten (5) 7. Man erhitzt 2.7 g (10.5 mMol) **2** und 1.4 g (20 mMol) Furan in ca 50 ccm Tetrahydrofuran bei 10⁴ atm auf 110°. Dann wird das Lösungsmittel i.Vak. eingedampft und der Rückstand an 200 g Silicagel mit Äther/Petroläther 1:1 chromatographiert. Die Verbindung **7** ist in der D.C. einheitlich. Ausb. 2.5 g (72%). [C₁₄H₁₉NO₇ (313.3) Ber: C, 53.67; H, 6.11; N, 4.47. Gef: C, 53.19; H, 6.33; N, 4.30%]; NMR (CCl₄) δ 1.1–1.4 (9 H, m, CH₃); 3.8–4.5 (6 H, 2q, OCH₂); 6.2–6.4 (2 H, m, H₁, H₄); 6.7 (2 H, d, H₅, H₆).

Bicyclo-[2.2.2]-2-di-äthoxycarbonyl-3-äthoxycarbonyl-3-aza-octen (5) 8. Bei der Umsetzung von 3 g (11.7 mMol) **2** mit 1.5 g (18.8 mMol) Cyclohexadien (1.3) in 50 ccm abs. Tetrahydrofuran bei 110° u. 10⁴ Atm. erhält man nach 12 Stdn. ein viskoses Öl, das an 200 g Silicagel mit Äther/Petroläther 1:1 chromatographiert wird. Die Verbindung ist d.c. einheitlich. Ausb. 1.5 g (39%). [C₁₆H₂₃NO₆ (325.4) Ber: C, 59.07; H, 7.13; N, 4.30. Gef: C, 59.13; H, 6.98; N, 4.36%]; NMR (CCl₄) δ 1.1–1.4 (13 H, m, 3 CH₃, H₇, H₈); 3.2 (1 H, m, H₁); 4.2 (3 H, m, OCH₂); (1 H, m, H₄); 6.3 (2 H, m, H₅, H₆).

1-Äthoxycarbonyl-2-di-äthoxycarbonyl-4,5-dimethyl-1,2,3,6-Tetrahydropyridin 9. Man erhitzt 1.8 g (22 mMol) 2,3-Dimethylbutadien mit 4.8 g (20 mMol) **2** in 50 ccm abs. Tetrahydrofuran bei 10⁴ Atm. während 24 Stdn. auf 100°. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels i.Vak. wird der Rückstand an 200 g Silicagel mit Äther/Petroläther (1:1) chromatographiert. Ausbeute (an dünn-schichtchromatographisch einheitlichem Material) 3.8 g (60%) Schmp. 52°. [C₁₆H₁₅NO₆ (327.4) Ber: C, 58.70; H, 7.7; N, 4.28. Gef: C, 58.45; H, 7.80; N, 4.50%]; NMR (CCl₄) δ 1.25 (9 H, tr, H_{a,b,c}); 1.65 (6 H, s, CH₃ d, e) 2.7 (2 H, br.s, H₃); 3.75 (2 H, br.s, H₆); 4.2 (6 H, m, OCH₂).

1-Äthoxycarbonyl-2-di-äthoxycarbonyl-4-methyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin 10. Bei der Umsetzung von 2 g (7.8 mMol) **2** und 1 g (10 mMol) Isopren in 50 ccm abs. Tetrahydrofuran während 30 Stdn. bei 110° u. 10⁴ Atm. erhält man ein Öl, das wie im letzten Versuch beschrieben chromatographiert wird. Farbloses Öl. Ausb. 1.5 g (60%). NMR (CCl₄) δ 1.3 (9 H, tr, 3CH₃); 1.67 (3 H, s, CH_{3d}); 2.7 (2 H, br.s., H₃); 3.7–4.4 (8 H, m, OCH₂, H₆); 5.35 (1 H, m, H₅).

1-Äthoxycarbonyl-2-di-äthoxycarbonyl-3-phenyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin 11. Bei der Umsetzung von 2.5 g (9.8 mMol) **2** mit 1.3 g (10 mMol) 1-Phenylbutadien (1.3) in 50 ccm abs. Tetrahydrofuran bei 110° u. 10⁴ Atm. während 36 Stdn. erhält man ein Öl, das wie oben beschrieben chromatographiert wird. Ausb. 2.5 g (66%) Beim Stehenlassen kristallisiert die Verbindung. Schmp. 88–90°. [C₂₀H₂₅O₆ (375.4) Ber: C, 63.99; H, 6.71; N, 3.73. Gef: C, 64.12; H, 6.66; N, 3.89%]; NMR (CCl₄) δ 0.75 (3 H, tr, CH_{3a}); 1.25 (6 H, 2 tr, CH_{3b,c}); 3.4–4.5 (ca 9 H, m, OCH₂, 2 H₆, H₃); 5.8 (ca 2 H, d, H₄, H₅).

1-Äthoxycarbonyl-2-[indolyl-(4)]-4-methyl-6-di-äthoxycarbonyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin 14. Man erhitzt 600 mg (1 mMol) 1-indolyl-(4)-3-methylbutadien (1.3) **13** in 50 ccm abs. Tetrahydrofuran mit 2 g (7.8 mMol) **2** während 36 Stdn bei 10⁴ Atm auf 100°. Das Reaktionsprodukt wird wie oben beschrieben chromatographiert. Schmp. 152–153° (aus Äther/Petroläther). [C₂₃H₂₈N₂O₆ (428.5) Ber: C, 64.47; H, 6.59; N, 6.54. Gef: C, 64.82; H, 6.64; N, 6.59%]; NMR (CDCl₃) δ 0.7 (3 H, m, CH_{3a}); 1.3 (6 H, 2 tr, CH_{3b,c}); 1.6 (ca 3 H, s, CH_{3d}); 3.0 (2 H, brd, H₅); 3.8–4.5 (ca 7 H, m, OCH₂? H₂); 5.8 (2 H, br.s, H₃; Indol-β-H); 6.7 (1 H, m, NH); 7.2 (4 H, m, arom. H).

2-Äthoxycarbonyl-4-cyan-indol. Man erhitzt 15 g (41 mMol) 2-Äthoxycarbonyl-4-brom-indol mit 11 g Kupfer-I-cyanid in 45 g Chinolin unter Rühren auf 220°. Nach 4 Stdn. giesst man man die noch heisse

Reaktionsmischung auf 50 g Eis und 50 ccm konz. HCl. Man überschichtet mit Äther, rührt einige Minuten und dekantiert ab. Diese Operation wird mehrere Male wiederholt. Die vereinigten Ätherauszüge (etwa 1 Liter) werden mit verd. HCl, NaHCO₃-Lösung und Wasser gewaschen. Dann trocknet man über MgSO₄, dampft den Äther ab und kristallisiert den Rückstand aus Ligroin um. Ausb. 6 g (45%) Schmp. 116–18°. [C₁₂H₁₀N₂O₂ (214.2). Ber: C, 67.28; H, 4.71; N, 13.08. Gef: C, 67.40; H, 4.51; N, 13.10%].

4-Formyl-2-äthoxycarbonylindol. Man löst 5 g (23.4 mMol) 2-Äthoxycarbonyl-4-vanindol in einer Schüttelente in 100 ccm Äthanol und 10 ccm Eisessig. Dazu gibt man 7.5 g (45 mMol) Girard-Reagens T und etwa 5 g Raney-Nickel und hydriert 12 Stdn. Nach dem Filtrieren verdampft man i.Vak. auf 30 ccm, verdünnt mit 100 ccm Äther und versetzt langsam mit 25 ccm eiskalter 40proz. H₂SO₄, wobei die Lösung violett wird. Nach drei Minuten extrahiert man den Aldehyd durch mehrfaches Ausschütteln der wässrigen Phase mit Äther (ca 1 Liter Äther). Die vereinigten Ätherauszüge werden mit Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Nach dem Verdampfen des Äthers wird der Rückstand aus Ligroin umkristallisiert. Ausb. 4 g (80%) Schmp. 122–24°. [C₁₂H₁₁NO₃ (217.2). Ber: C, 66.35; H, 5.10; N, 6.45. Gef: C, 66.31; H, 5.40; N, 6.29%].

2-Methyl-4-(2-äthoxycarbonylindolyl-4)-butadien 17. Man löst 5 g (13 mMol) Methyltriphenylphosphonium-chlorid in 30 ccm abs. Tetrahydrofuran unter Argon und tropft unter Rühren 15 ccm einer 1 m ätherischen Phenyllithiumlösung hinzu. Die Lösung färbt sich dunkelrot. Nach einer Stunde überführt man die entstandene Suspension in einem Tropftrichter mit Druckausgleich. Von dieser Suspension wird so viel zu einer Lösung von 1.5 g (ca 7 mMol) 4-Formyl-2-äthoxycarbonylindol in 30 ccm abs. Tetrahydrofuran zuge tropft, bis eine ockerfarbene Suspension entsteht. Die Mischung wird nach Zusatz von etwas Hydrochinon über Nacht gerührt. Anschliessend wird mit 100 ccm Wasser versetzt und dreimal mit 150 ccm Äther extrahiert. Die vereinigten Ätherauszüge werden zweimal mit Wasser gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Schliesslich destilliert man das Lösungsmittel i.Vak. ab und chromatographiert den Rückstand mit Äther/Petroläther (1:1) an 150 g Silicagel. Ausb. 1 g (56%). [C₁₆H₁₇NO₂ (255.3). Ber: C, 75.27; H, 6.71; N, 12.53. Gef: C, 75.58; H, 6.92; N, 12.13%].

1-Äthoxycarbonyl-2-(2-äthoxycarbonylindolyl-4)-4-methyl-6-di-äthoxycarbonyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin 17. Man erhitzt 2 g (7.9 mMol) **2** mit 1 g 2-Methyl-4(2-äthoxycarbonylindolyl-4)butadien in ca 50 ccm abs. Tetrahydrofuran bei 10 000 Atm. 36 Stdn. auf 100°. Anschliessend destilliert man das Lösungsmittel i.Vak. ab und chromatographiert den Rückstand an Silicagel mit Äther/Petroläther (1:1). Das dünnschichtchromatographisch einheitliche Produkt (praktisch keine Ehrlichsche Reaktion) wird aus Äther/Petroläther kristallisiert. Schmp. 146–48° Ausb. 450 mg (23%). [C₂₆H₃₂N₂O₈ (500.6+). Ber: C, 62.39; H, 6.44; N, 5.60. Gef: C, 62.24; H, 6.49; N, 5.28%]; NMR (CDCl₃) δ 0.8 (ca 3 H, m, CH_{3a}); 1.2–1.6 (ca 12 H, m, CH_{3b,c,d}); 1.65 (3 H, s, CH_{3d}); 2.95 (2 H, br.s, H₅); 3.8–4.7 (ca 9 H, m, OCH₂, H₂); 5.8 (2 H, br.s, NH, β-Indol-H, H₃); 7.3–7.5 (3 H, m, arom H).

N-t-Butoxycarbonyl-azomethin-dicarbonsäure-dimethyläther. Die Verbindung wird analog **2** aus Azidoameisensäure-t-butylester und Triphenylphosphin gewonnen. Sdp._{0.3} 100° Ausb. 30%; NMR (CCl₄) δ 1.5 (9 H, s, CH₃); 3.9 (ca 6 H, s, O CH₃).

1-t-Butoxycarbonyl-2-(indolyl-4)-4-methyl-4-methyl-6-di-methoxycarbonyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin **20**. Die Dienaddition und Aufarbeitung wird wie bei **14** ausgeführt Ausb. 30 mg **20** aus 60 mg **13** mit 80 mg **2**, NMR (CDCl₃) δ 1.2 (ca 10 H, br.s, CH_{3a}); 1.7 (3 H, s, CH_{3d}); 3.05 (2 H, br d, H₅); 3.95 (6 H, d, O CH₃); 5.85 (2 H, br s, H₃, Indol-β-H); 6.8 (1 H, m, NH); 6.2–6.7 (4 H, m, arom. H).

LITERATUR

- H. Plieninger und C. Heuck, *Tetrahedron* **28**, 73 (1972)
- H. Plieninger und D. vor der Brück, *Tetrahedron Letters* No. 41, 4371 (1968)
- L. M. Jackman and S. Sternkell, *Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy in Organic Chemistry* (2nd Edition) S 97. Pergamon Press, Oxford (1969)