

Synthese und Eigenschaften von 5-Benzoyltetramsäuren

Synthesis and Properties of 5-Benzoyltetramic Acids

Hermann Poschenrieder und Hans-Dietrich Stachel*

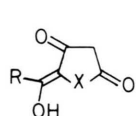
Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität München,
Sophienstraße 10, D-8000 München 2

Z. Naturforsch. **41b**, 219–222 (1986); eingegangen am 18. Oktober 1985

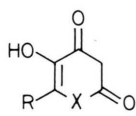
5-(α -Methoxybenzylidene)-3-pyrrolin-2-ones, 5-Benzoyltetramic Acids,
5-Benzoyl-2-methoxy-pyrroles, Tautomerism

The synthesis of the title compounds **4a/b** and their enolethers **4c/d** respectively by hydrolysis of the α -methoxybenzylidene-pyrrolinones **3** is reported. Methylation by diazomethane preferentially yields the benzoylpyrroles **7**. Analogously, hydrolysis of the α -methoxybenzylidene-pyrrolidinone **9** followed by methylation leads to the isomeric enolethers **10b** and **11**.

Als Zwischenprodukt bei der Synthese der Naturstoffe Fadyenolid und Piperolid [1] entstehen die isomeren Lactone **1a** und **2a**. Von den entsprechenden Lactamen sind nur die Pyridone **2b** zugänglich [2], während die Pyrrolidindione **1b**, die auch als 5-Acyltetramsäuren bezeichnet werden können, noch nicht beschrieben sind.



1



2

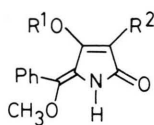
a: X = O
b: X = NH

Wie wir fanden [2], entsteht die Benzoyltetramsäure **4a** in zwei Schritten aus dem α -Methoxybenzylidenpyrrolinon **3b**. Durch Einwirkung von konzentrierter Schwefelsäure tritt selektive Ether-spaltung zu **4b** ein. Daraus wird durch Verseifung und Decarboxylierung beim Erhitzen in feuchtem Essigester **4a** erhalten. Die Derivate **4c** und **d** entstehen analog aus den Pyrrolinonen **3c** und **d** mit Schwefelsäure unter Erhalt der ringständigen Ethergruppe.

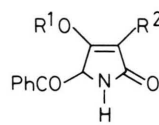
Die neuen Substanzen liegen in Lösung nur teilweise als Benzoyltetramsäuren im Sinne der Formel **4** vor, die im NMR-Spektrum leicht durch das Methinprotonensignal bei 6 ppm zu erkennen sind. Bei **4b** und **d** liegt das Tautomeriegleichgewicht in

DMSO zu 80–100% auf seiten des Enoles. Anders verhält sich **4a**. In der Lösung sind neben 20% Benzoyltetramsäure, entsprechend der Formulierung **4a**, die Tautomeren **5** in etwa gleichen Mengen enthalten. Ein Tautomeres mit Pyrrolstruktur wurde nur bei Verbindung **4c** beobachtet. In Chloroform liegt fast vollständig **6** vor. Im NMR-Spektrum fehlt das Methinprotonensignal, während die für die Benzoylgruppe typische aufgesplante Phenylabsorption erhalten ist.

Derivate des Benzoylpyrrols erhält man bei der Einwirkung von Diazomethan auf die Verbindungen **4**. Aus **4a** bildet sich zwar überwiegend das Pyrrolinon **3d** neben nur geringen Mengen von **7a**. Aus **4d** entstehen die gleichen Produkte, jedoch in umgekehrtem Mengenverhältnis. Die Verbindungen **4b** und **c** liefern bei kurzer Reaktionszeit das Pyrrol **7b**, das wir schon früher aus dem Lactimether **8** und Lauge erhalten haben [3]. **7b** wird in langsamer Re-

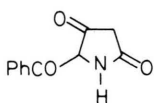


3

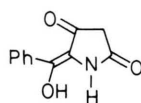


4

a: R¹ = R² = H
b: R¹ = H, R² = CO₂CH₃
c: R¹ = CH₃, R² = CO₂CH₃
d: R¹ = CH₃, R² = H

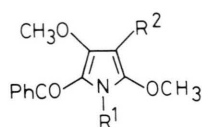


5

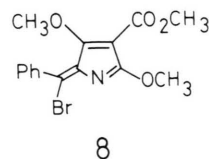


6

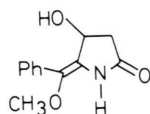
* Sonderdruckanforderungen an Prof. Dr. H.-D. Stachel.
Verlag der Zeitschrift für Naturforschung, D-7400 Tübingen
0340–5087/86/0200–0219/\$ 01.00/0



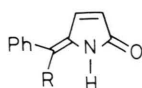
- 7 a: $R^1 = R^2 = H$
 b: $R^1 = H, R^2 = CO_2CH_3$
 c: $R^1 = CH_3, R^2 = CO_2CH_3$



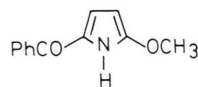
8



9



- 10a: $R = OH$
 b: $R = OCH_3$
 c: $R = Br$



11

aktion hauptsächlich zu **7c** weitermethyliert. Eine abweichende frühere Angabe [3] muß insoweit korrigiert werden.

3a kann mit Borhydrid zum Pyrrolidinon **9** reduziert werden. Bei der Einwirkung von konzentrierter Schwefelsäure entsteht daraus durch Dehydratisierung und Etherspaltung das Pyrrolinon **10a**. Durch Diazomethanmethylierung von **10a** erhält man die isomeren Ether **10b** und **11**, deren Strukturzuordnung auf chemischem Weg möglich ist, da man **10b** durch Erhitzen der Brombenzylidenverbindung **10c** mit Metholat erhält. Im NMR-Spektrum von **10b** ist eine Kopplung von Vinylprotonen mit dem NH-Proton zu sehen, wie dies auch bei den Verbindungen **3d/4d** sowie anderen 3-Pyrrolin-2-onen [4] der Fall ist. Bei **11** tritt dagegen keine Kopplung mit NH auf. Aus der Ähnlichkeit der NMR-Spektren von **10a** und **b** kann man daher schließen, daß **10a** in DMSO in der angegebenen Hydroxymethylenform und nicht als Hydroxypyrrol vorliegt. Auffällig ist im NMR-Spektrum, daß auf D_2O -Zugabe auch das Signal des Vinylprotons in 3-Stellung verschwindet.

Experimenteller Teil

5-Benzoyl-pyrrolidin-2,4-dion (**4a**)

4b wird 2,5 h in feuchtem Essigester erhitzt. Nach Trocknen über Natriumsulfat und Eindampfen wird der Rückstand umkristallisiert.

Gelbe Kristalle, Schmp. $134^\circ C$ (aus Diisopropylether/Ethanol), Ausb. 70% d.Th.

$C_{11}H_9NO_3$ (203,2)

Ber. C 65,02 H 4,46 N 6,89,
 Gef. C 64,94 H 4,47 N 7,06.

UV (Methanol): 203, 244, 334 nm . – IR (KBr): 3200, 1700, 1670, 1600 cm^{-1} . – 1H -NMR (DMSO- D_6): δ (ppm) = 10,0 und 8,7 (zusammen 1 H, D_2O), 8,3–8,0 (m, 1,2 H), 7,9–7,4 (m, 3,8 H), 6,2 (s, 0,4 H, D_2O), 5,86 (s, 0,2 H, D_2O), 4,9 (d, 0,2 H, $J = 2\text{ Hz}$, D_2O), 3,2 (s, 1,6 H, D_2O).

5-Benzoyl-4-hydroxy-2-oxo-3-pyrrolin-3-carbonsäuremethylester (**4b**)

Man erhitzt 2,75 g (10 mmol) **3b** [2] in 2 ml konz. Schwefelsäure 2 h bei $60^\circ C$. Nach dem Abkühlen wird mit Eiswasser verdünnt, der Niederschlag abgesaugt und mit Wasser gewaschen.

Hellgelbes Pulver, Schmp. $112^\circ C$, Ausb. 70% d.Th.

$C_{13}H_{11}NO_5$ (261,24)

Ber. C 59,77 H 4,24 N 5,36,
 Gef. C 59,51 H 4,39 N 5,38.

UV (Methanol): 204, 232, 336 nm . – IR (KBr): 3260, 1665, 1620, 1560 cm^{-1} . – 1H -NMR (DMSO- D_6): δ (ppm) = 10,7 und 6,7 (zusammen 3 H, D_2O), 8,3–7,5 (m, 5 H), 6,03 (s, 0,2 H, D_2O), 3,8 (s, 2,4 H), 3,7 (s, 0,6 H).

5-Benzoyl-4-methoxy-2-oxo-3-pyrrolin-3-carbonsäuremethylester (**4c**)

1,45 g (5 mmol) **3c** [2] werden in 2 ml konz. Schwefelsäure gelöst. Nach 2 h verdünnt man mit Wasser und schüttelt mit Methylenchlorid aus. Der Abdampfrückstand wird umkristallisiert.

Farblose Kristalle, Schmp. $145^\circ C$ (aus Diisopropylether/Ethanol), Ausb. 60% d.Th.

$C_{14}H_{13}NO_5$ (275,26)

Ber. C 61,08 H 4,76 N 5,08,
 Gef. C 61,23 H 4,77 N 5,16.

UV (Methanol): 210, 240, 325 nm. – IR (KBr): 3180, 1660, 1600, 1570 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 9,7 (s, 1H, D_2O), 8,0–7,8 (m, 2H), 7,6–7,4 (m, 3H), 3,92 (s, 3H), 3,45 (s, 3H).

5-Benzoyl-4-methoxy-3-pyrrolin-2-on (**4d**)

Die Herstellung erfolgt analog **4c** aus 0,7 g (3 mmol) **3d** [2]. Reaktionszeit: 30 min.

Gelbliche Kristalle, Zers. 180 °C (aus Methanol), Ausb. 50% d.Th.

$\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{NO}_3$ (217,23)

Ber. C 66,35 H 5,10 N 6,45,

Gef. C 66,20 H 5,11 N 6,41.

UV (Methanol): 211, 244 nm. – IR (KBr): 3150, 3060, 2920, 2840, 1675, 1610 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ (ppm) = 9,3 (breit, 0,2H, D_2O), 8,3–7,4 (m, 6H, nach D_2O -Aust. 5H), 6,0 (s, 0,8H, D_2O), 5,26 (d, 0,8H, $J = 2$ Hz, nach D_2O -Aust. s), 5,16 (d, 0,2H, $J = 2$ Hz, nach D_2O -Aust. s), 3,7 (s, 2,4H), 3,53 (s, 0,6H).

5-Benzoyl-2,4-dimethoxy-1H-pyrrol (**7a**)

a) 0,43 g (2 mmol) **4d** werden mit etherisch-methanolischer Diazomethanolösung umgesetzt. Das Flüchtige wird abgedampft und der Rückstand schichtchromatographisch aufgearbeitet. Laufmittel: Chloroform/Essigester (1:1), R_f **7a**: 0,5, R_f **3d**: 0,25. Ausb. 50% d.Th.

b) analog a) aus 0,4 g (2 mmol) **4a**. Ausb. 20% d.Th.

Gelbe Kristalle, Schmp. 140 °C (aus Diisopropylether/Methanol).

$\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{NO}_3$ (231,25)

Ber. C 67,52 H 5,66 N 6,06,

Gef. C 67,51 H 5,63 N 6,08.

UV (Methanol): 206, 240, 332 nm. – IR (KBr): 3180, 3000, 2940, 2880, 1580, 1520 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 7,83–7,6 (m, 2H), 7,5–7,2 (m, 3H), 5,2 (s, 1H), 3,9 (s, 3H), 3,66 (s, 3H).

5-Benzoyl-2,4-dimethoxy-1H-pyrrol-3-carbonsäuremethylester (**7b**)

0,52 g (2 mmol) **4b** oder 0,55 g (2 mmol) **4c** werden mit überschüssiger etherisch-methanolischer Diazomethanolösung versetzt. Nach 5 min dampft man zur Trockne ein und kristallisiert den Rückstand um.

Gelbliche Kristalle, Schmp. 143 °C (aus Diisopropylether/Methanol), Ausb. 30–50% d.Th.

$\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{NO}_5$ (289,3)

Ber. C 62,28 H 5,23 N 4,84,

Gef. C 62,10 H 5,26 N 4,70.

UV (Methanol): 208, 240, 321 nm. – IR (KBr): 3250, 1700, 1600, 1580 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 7,9–7,3 (m, 5H), 4,1 (s, 3H), 3,8 (s, 3H), 3,4 (s, 3H).

5-Benzoyl-2,4-dimethoxy-1-methyl-1H-pyrrol-3-carbonsäuremethylester (**7c**)

Man läßt 0,52 (2 mmol) **4b** oder 0,58 g (2 mmol) **7b** mit etherisch-methanolischer Diazomethanolösung 2 h bei Raumtemperatur stehen, entfernt das Flüchtige und kristallisiert um.

Gelbliche Kristalle, Schmp. 109 °C (aus Methanol), Ausb. 60% d.Th.

$\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{NO}_5$ (303,3)

Ber. C 63,36 H 5,65 N 4,62,

Gef. C 63,30 H 5,62 N 4,50.

UV (Methanol): 210, 242, 309 nm. – IR (KBr): 2950, 1690, 1610 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 7,9–7,3 (m, 5H), 4,1 (s, 3H), 3,9 (s, 3H), 3,8 (s, 3H), 3,4 (s, 3H).

4-Hydroxy-5-(α -methoxybenzyliden)-pyrrolidin-2-on (**9**)

1,1 g (5 mmol) **3a** [2] werden in 20 ml Methanol suspendiert und mit 0,25 g Natriumborhydrid versetzt. Nach 30 min wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand in wenig Eiswasser aufgenommen. Beim Ansäuern der Lösung mit verdünnter Salzsäure fällt ein farbloser Niederschlag aus.

Farblose Kristalle, Schmp. 148 °C (aus Essigester), Ausb. 50% d.Th.

$\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}_3$ (219,24)

Ber. C 65,74 H 5,98 N 6,39,

Gef. C 65,44 H 6,01 N 6,42.

UV (Methanol): 206, 216, 276 nm. – IR (KBr): 3420, 3200, 3060, 1660 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ (ppm) = 9,9 (s, 1H, D_2O), 7,8–7,2 (m, 5H), 5,6 (m, 1H, D_2O), 4,5 (m, 1H), 3,4 (s, 3H), 3,0–2,0 (m, 2H).

5-(α -Hydroxybenzyliden)-3-pyrrolin-2-on (**10a**)

Man läßt 0,94 g (5 mmol) **9** mit 2 ml konz. Schwefelsäure 2 h stehen. Die Aufarbeitung erfolgt wie bei **4c** beschrieben.

Gelbe Kristalle, Zers. ab 150 °C (aus Methanol), Ausb. 50% d.Th.

$\text{C}_{11}\text{H}_9\text{NO}_2$ (187,20)

Ber. C 70,58 H 4,85 N 7,48,

Gef. C 70,47 H 4,84 N 7,30.

UV (Methanol): 264, 236, 339 nm. – IR (KBr): 3120, 1960, 1635, 1600 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6): δ (ppm) = 11,4 (s, 1H, D_2O), 7,8–7,4 (m, 5H), 6,6 (dd, 1H, nach D_2O -Aust. s), 5,4 (dd, 1H, D_2O).

5-(α -Methoxybenzyliden)-3-pyrrolin-2-on (10b)

a) 0,55 g (3 mmol) **10a** werden mit einer etherisch-methanolischen Diazomethanolösung versetzt. Der Verdampfungsrückstand wird schichtchromatographisch aufgearbeitet. Laufmittel: Ether, R_f **10b**: 0,25. Als zweites Produkt entsteht **11** (R_f : 0,75). Ausb. 20% d.Th.

b) 0,5 g (2 mmol) **10c** [5] werden in einer Lösung von 0,24 g (6 mmol) Kalium in 50 ml Methanol 1 h bei 130 °C im Autoklaven erhitzt. Der Abdampfrückstand wird in Wasser aufgenommen und nach dem Ansäuern mit Methylenchlorid ausgeschüttelt. Nach Abziehen des org. Lösungsmittels im Vak. wird der Rückstand wie bei a) aufgearbeitet. Ausb. 15% d.Th.

Gelbliche Kristalle, Schmp. 130 °C (aus Ether).

$\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{NO}_2$ (201,23)

Ber. C 71,63 H 5,51 N 6,96,

Gef. C 71,67 H 5,57 N 6,87.

UV (Methanol): 203, 236, 328 nm. – IR (KBr): 3100, 3000, 2940, 1680, 1660, 1635 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 8,0 (breit, 1H, D_2O), 7,4 (s, 5H), 6,9 und 6,1 (dd, 1H, $J = 6/2$ Hz, nach D_2O -Aust. d, $J = 6$ Hz), 3,6 (s, 3H).

2-Benzoyl-4-methoxy-1H-pyrrol (11)

Entsteht aus **10a** und Diazomethan. Die Isolierung ist bei der Herstellung von **10b**, Methode a), angegeben.

Farblose Kristalle, Schmp. 95 °C (aus Ether), Ausb. 20% d.Th.

$\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{NO}_2$ (201,23)

Ber. C 71,63 H 5,51 N 6,96,

Gef. C 71,48 H 5,72 N 6,89.

UV (Methanol): 204, 235, 331 nm. – IR (KBr): 3220, 1600, 1570, 1510 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 8,9–8,7 (m, 2H), 7,5–7,3 (m, 3H), 6,67 und 5,53 (d, 1H, $J = 3$ Hz), 3,9 (s, 3H).

- [1] H.-D. Stachel und K. Dandl, *Tetrahedron Lett.* **1980**, 2891.
 [2] H.-D. Stachel und H. Poschenrieder, *Liebigs Ann. Chem.* **1985**, 1692.
 [3] H.-D. Stachel, H. Poschenrieder und E. Immerz-Winkler, *J. Heterocycl. Chem.* **20**, 935 (1983).

- [4] H.-D. Stachel, H. Poschenrieder und B. Wiesend, *Z. Naturforsch.* **38b**, 988 (1983).
 [5] H.-D. Stachel und H. Poschenrieder, *Arch. Pharm.* **318**, 311 (1985).