

Lactamacetale als potentielle Enamin-Synthone in Heterocyclensynthesen

3. Mitteilung:

Das Sarkosinanhydrid-monolactamacetal-System in Cycloadditionsreaktionen

Lactam Acetals as Potential Enamine Synthons in Heterocyclic Synthesis

3rd Communication:

The Sarkosinanhydride-monolactamacetal System in Cycloaddition Reactions

Hans Möhrle* und Heinz Dwuletzki

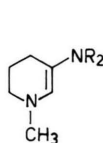
Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität Düsseldorf,
Universitätsstraße 1, D-4000 Düsseldorf 1

Z. Naturforsch. **42b**, 229–232 (1987); eingegangen am 26. September 1986

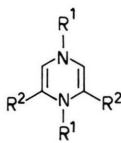
Lactam Acetals, Heterocyclic Synthesis, Cycloaddition Reactions, Triazene

Sarkosinanhydride-monolactamacetal (**7**) furnishes an equilibrium concentration of the electronically activated tetrahydropyrazine **3b** which yields in contrast to other pyrazine derivatives with 4-nitrophenylazide (**4**) the cycloaddition product **9**. Catalytic cleavage of **9** leads to the triazene compound **11**.

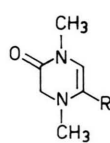
Bei Ausdehnung unserer Untersuchungen über das Reaktionsverhalten von Enaminstrukturen in Cycloadditionsreaktionen war das als elektronenreiches Enamin anzusehende Diaminoethensystem von grundsätzlichem Interesse. Die Beschränkung auf cyclische Strukturen läßt sowohl in 3-Stellung aminsubstituierte Tetrahydropyridine **A**, als auch Dihydro- (**B**) und Tetrahydropyrazine **C** als geeignet erscheinen:



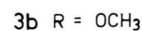
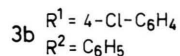
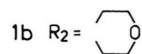
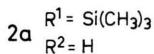
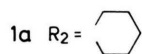
A



B



C



Trotz der günstigen hohen Lage der reaktionsbestimmenden HOMO-Orbitale von **1a, b** (abgeschätzt ca. $-6,7$ eV [1]) tritt weder eine 1,3-dipolare Cycloadditionsreaktion mit 4-Nitrophenylazid (**4**) noch eine inverse [4+2]-Diels-Alder-Reaktion mit 3,6-Diphenyl-1,2,4,5-tetrazin (**5**) ein.

Ebenfalls erfolglos bleiben die Versuche zur Cycloaddition von **4** bzw. **5** im 8π -antiaromatischen System der 1,4-Dihydropyrazine **2a, b**.

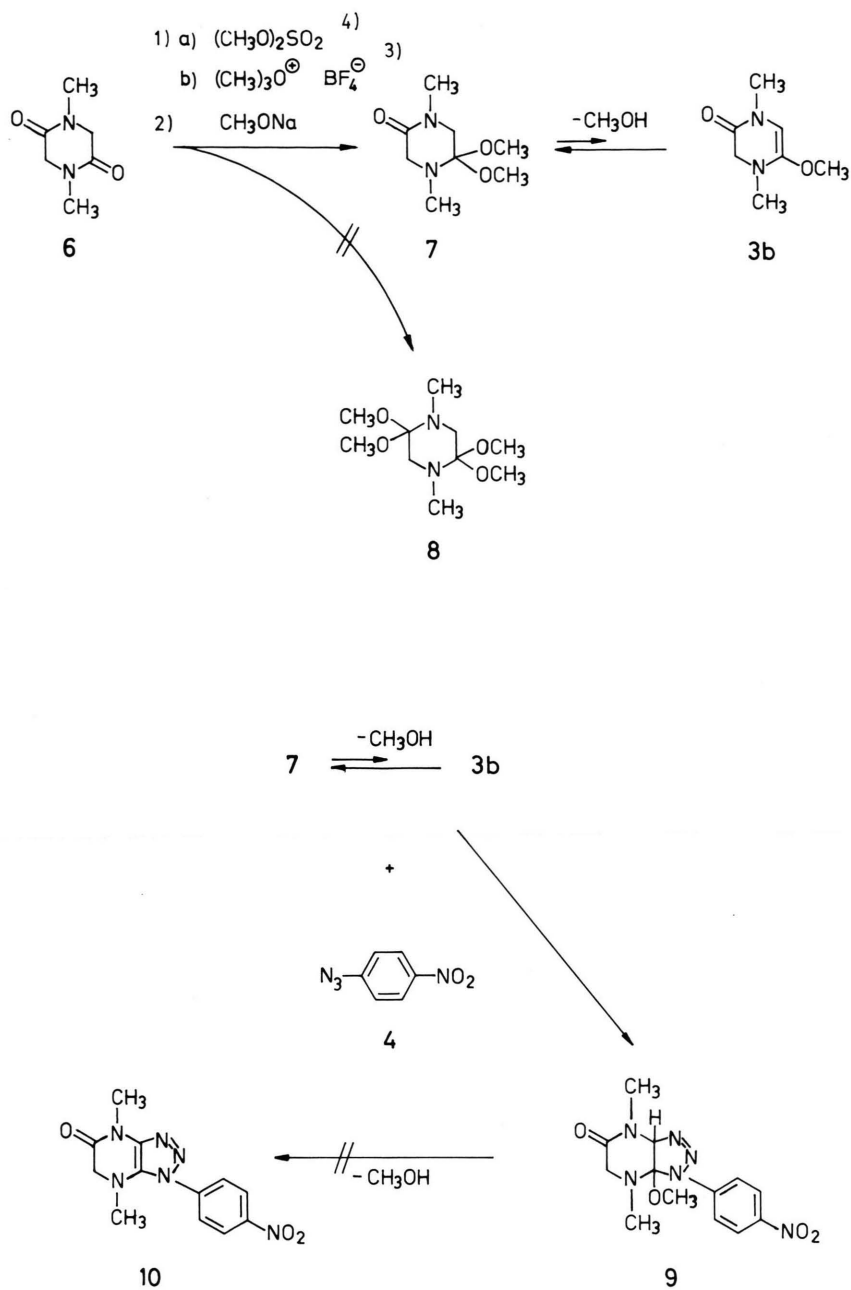
Elektronisch gesehen ist das Sarkosinanhydridderivat **3a** weniger aktiviert als **1a, b**, da die Lactamfunktion die Elektronendichte der Doppelbindung im Vergleich zur exocyclischen Struktur **A** verringert. Somit kann nur bei zusätzlicher Aktivierung des Systems eine erfolgreiche Umsetzung mit den Additionspartnern **4** bzw. **5** erwartet werden.

Das von uns bereits beschriebene Verhalten von Lactamacetalen in Cycloadditionsreaktionen [2] eröffnet in Analogie einen einfachen Zugang zu **3b**.

Nach dem Verfahren von Meerwein [3] oder Brederick [4] wird Sarkosinanhydrid (**6**) in das Monolactamacetal **7** überführt, das im Gleichgewicht mit dem zugehörigen cyclischen Keten-N,O-acetal **3b** formuliert werden kann. Auch in diesem Fall kann die Gleichgewichtslage nicht $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch nachgewiesen werden, da die Konzentration von **3b** zu gering ist. Das denkbare Bis lactamacetal **8** kann nach beiden Methoden nicht erhalten werden.

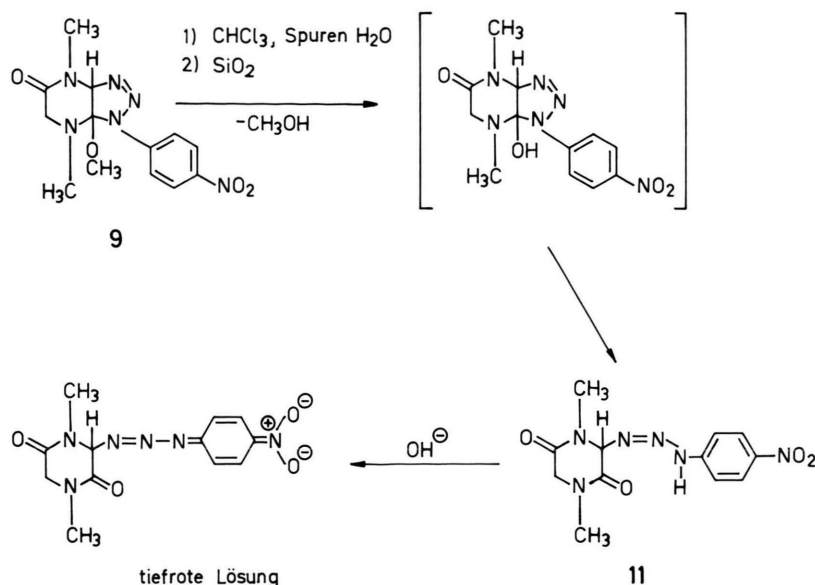
Mit 4-Nitrophenylazid (**4**) wird in völliger Analogie zu den Umsetzungen der 1-Methyl-2,2-dialkoxy-pyrrolidine [2] das Primäraddukt **9** erhalten:

* Sonderdruckanforderungen an Prof. Dr. H. Möhrle.



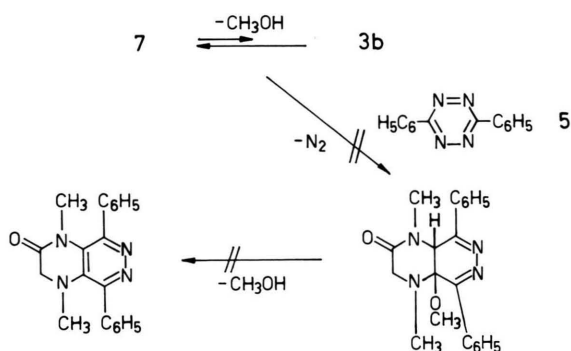
9 kann nicht unzersetzt umkristallisiert werden und ist in Lösung relativ instabil, so daß ^{13}C -NMR-Untersuchungen erschwert sind. Überraschenderweise ist im Rohprodukt **9** das erwartete kondensierte Triazol **10** nicht erhalten.

Der Versuch, die Methanoleliminierung katalytisch (Kieselgel) zu erzwingen [2], führt zu einem Dimethylierungsprodukt **11**, das auf Grund seiner spektralen Daten die Struktur eines Triazens besitzt:



Struktursichernd ist neben den NMR-Daten weiterhin die charakteristische tiefe Rotfärbung auf Zusatz von Alkali, analog zur Analytik des Tolbutamids [5].

Demgegenüber verläuft die Diels-Alder-Reaktion von **5** im Lactamacetal/Keten-N,O-acetal-System **7** $\rightleftharpoons$ **3b** negativ:



Das untersuchte Lactamacetal-System reagiert „normal“ in 1,3-dipolarer Cycloaddition mit **4**, jedoch nicht in inverser [4+2]-Diels-Alder-Reaktion. Offensichtlich übt die Lactamgruppierung in β -Position zur Keten-N,O-acetalfunktion einen elektronenvermindernden Einfluß aus, der genügt, um die Reaktion mit dem Triazin **5** zu unterbinden, aber nicht ausreichend kräftig ist, um die Triazolinbildung mit **4** zu verhindern.

Experimenteller Teil

Schmp.: Linström, uncorr. – IR: Perkin-Elmer 177, KBr. – $^1\text{H-NMR}$: Hitachi/Perkin-Elmer R-24 B, 60 MHz; Varian CFT 20, 80 MHz, int. Standard TMS. – $^{13}\text{C-NMR}$: Varian CFT 20, 20 MHz, int. Standard TMS. – MS: Finnigan 3500, 70 eV.

Die Synthese der 1,4-Dihydropyrazine erfolgt nach Literatur: 1,4-Bis(trimethylsilyl)-1,4-dihydropyrazin (**2a**) [6]; 1,4-Bis(4-chlorphenyl)-2,6-diphenyl-1,4-dihydropyrazin (**2b**) [7].

Synthese der 3-aminosubstituierten

1-Methyl-1,4,5,6-tetrahydropyridine **1a**, **b**

Die Darstellung erfolgt analog der allgemeinen Synthesemethode für Enamine aus 1-Methyl-piperidin-3, sekundärem Amin und *p*-TosOH unter azeotropen Bedingungen.

1-Methyl-3-piperidino-1,4,5,6-tetrahydropyridin (**1a**)

Ausbeute 79% d. Th., Sdp. 126 °C/13 Torr. – IR (Film): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3060 (=CH), weak; 1650–1660 (C=C), weak. – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 5,2 (s, 1 H, 2-H olefin.), 2,43 (s, 3 H, N–CH₃), 2,9–1,4 (m, 16 H, aliph.). – MS (35 °C): m/z (rel. Int./%) = 180 (100; M^+), 165 (34), 96 (33), 84 (85).

$\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{N}_2$ (180,3)

Ber. C 73,28 H 11,18 N 15,34,

Gef. C 73,43 H 11,07 N 15,31.

*1-Methyl-3-(4-morpholinyl)-
1,4,5,6-tetrahydropyridin (1b)*

Ausbeute 80% d. Th., Sdp. 138 °C/13 Torr. – IR (Film): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3060 (=CH), weak; 1660 (C=C), weak, broad. – ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 5,2 (s, 1H, 2-H olefin.), 3,8–3,55 (m, 4H, 2'-H₂ und 6'-H₂), 2,8–2,5 (m, 6H, 3'-H₂, 5'-H₂ und 6-H₂), 2,4 (s, 3H, N-CH₃), 2,1–1,6 (m, 4H, 4-H₂ und 5-H₂). – MS (35 °C): m/z (rel. Int./%) = 182 (100; M⁺), 167 (23), 124 (96), 96 (55).

C₁₀H₁₈N₂ (182,3)

Ber. C 65,90 H 9,95 N 15,37,
Gef. C 65,79 H 10,03 N 15,42.

5,5-Dimethoxy-1,4-dimethyl-piperazin-2-on (7)

7,11 g (0,05 mol) 1,4-Dimethyl-piperazin-2,5-dion (Sarkosinanhydrid) werden mit 6,3 g (0,05 mol) Dimethylsulfat 2 h auf 80 °C unter Feuchtigkeitsschluß erwärmt. Die mit 30 ml absol. Methanol verdünnte zähviskose Lösung wird langsam zu einer 0,06-molaren NaOCH₃-Lösung getropft und 3 h bei 80 °C gerührt. Nach Abdestillieren der leichtflüchtigen Bestandteile i. Vak. wird der verbleibende Feststoff je dreimal mit absol. Benzol und Ether digeriert. Die Destillation erbringt ein farbloses Öl, das sich bereits während der Dest. verfärbt, unangenehm knoblauchartig riecht und sich selbst unter Ar schnell zersetzt. Vor jeder Umsetzung wird unter Schutzgas redest.: Sdp. 150 °C/0,01 Torr (Kugelfrohr).

*7a-Methoxy-4,7-dimethyl-
1-(4-nitrophenyl)-3a,4,5,6,7,7a-hexahydro-
[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyrazin-5-on (9)*

2 g frisch destilliertes **7** werden in 50 ml absol. Ether mit 0,82 g (5 mmol) frisch sublimiertem 4-Nitrophenylazid (**4**) versetzt und über Nacht gerührt. Der beige-braune Niederschlag kann nicht ohne Veränderung der Substanz umkristallisiert werden. Ausbeute: 1,47 g (92% d. Th. bez. auf **4**), Schmp. 127 °C und Zers. – IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 1675 (CO-Lactam), vs, broad; 1590 (Aromat), vs; 1515–1485 (–NO₂), vs, broad. – ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 8,32–8,17/7,89–7,74 (AA'BB', 4H, –C₆H₄NO₂),

5,37 (s, 1H, 3a-H), 3,32 (s, 3H, 7a-OCH₃), 3,20 (s, 3H, N⁴–CH₃), 3,10 (s, 1H, 6-H_a oder 6-H_b), 3,07 (s, 1H, 6-H_b oder 6-H_a), 2,62 (s, 3H, N–CH₃). – ¹³C-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) = 168,57 (s, C-5), 144,13 (s, C-4'*), 142,96 (s, C-1'*), 125,20 (d, C-2',6'), 116,97 (d, C-3',5'), 102,53 (s, C-7a), 87,48 (d, C-3a), 52,22 (t, C-6), 51,64 (q, O–CH₃), 36,96 (q, N⁷–CH₃), 32,51 (q, N⁴–CH₃). – MS (130 °C): m/z (rel. Int./%) = 292 (17; M⁺–N₂), 277 (26), 178 (38), 132 (54), 113 (100), 90 (46), 87 (95), 72 (70).

C₁₃H₁₆N₆O₄ (320,3)

Ber. C 48,75 H 5,04 N 26,24,
Gef. C 48,55 H 5,00 N 25,44.

*1,4-Dimethyl-3-[3-(4-nitrophenyl)-
1-triazeno]-piperazin-2,5-dion (11)*

0,5 g (1,6 mmol) **9** werden in 50 ml techn. CHCl₃ gelöst, mit 2 g Kieselgel 60 (Merck, Korngröße 0,063–0,2 mm) versetzt und bei R.T. 30 min gerührt. Nach Entfernen des Kieselgels und des Lösungsmittels verbleiben 0,42 g gelbe Kristalle vom Schmp. 147 °C (Methanol). IR (KBr/KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3150 (NH), weak; 1690–1645 (CO-Lactam), vs, broad; 1595 (Aromat), vs; 1500–1490 (–NO₂), vs, broad. – ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) = 12,9 (s, 1H, NH-austauschb.), 8,31–8,16/7,40–7,28 (AA'BB', 4H, –C₆H₄NO₂), 5,35 (s, 1H, 3-H), 4,13 (s, 1H, 6-H_a oder 6-H_b), 4,10 (s, 1H, 6-H_b oder 6-H_a), 2,90 (s, 3H, N–CH₃), 2,83 (s, 3H, N–CH₃). – ¹³C-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) = 164,81 (s, C-1'*), 161,06 (s, C-4*), 147,38 (s, C-4'**), 141,89 (s, C-1'**), 125,78 (d, C-2',6'), 113,78 (d, C-3',5'), 82,08 (d, C-5), 50,77 (t, C-2), 32,81 (q, N–CH₃), 31,14 (q, N–CH₃). – MS (130 °C): m/z (rel. Int./%) = 278 (6; M⁺–N₂), 141 (42), 138 (45), 113 (55), 108 (43), 92 (35), 80 (27), 65 (80), 44 (100), 42 (95).

C₁₂H₁₄N₆O₄ (306,3)

Ber. C 47,06 H 4,61 N 27,44,
Gef. C 46,92 H 4,67 N 27,43.

Dem Fonds der Chemischen Industrie danken wir für die finanzielle Unterstützung unserer Arbeit.

* bzw. **: Zuordnung der ¹³C-NMR-Signale austauschbar.

- [1] Abschätzung der Grenzorbitalenergien: J. Schmidt Burnier und W. L. Jorgensen, J. Org. Chem. **48**, 3923 (1983). Anwendung des CAMEO-Programmes: Dissertation H. Dwuletzki, Universität Düsseldorf 1985.
[2] H. Möhrle und H. Dwuletzki, Chem. Ber. **119**, 3591 und 3600 (1986).
[3] H. Meerwein, W. Florian, N. Schön und G. Stopp, Liebigs Ann. Chem. **641**, 1 (1961).

- [4] H. Bredereck, F. Effenberger und H.-P. Beyerlin, Chem. Ber. **97**, 3076, 3081 (1964).
[5] H. Böhme und K. Hartke, Kommentar zum Europäischen Arzneibuch, 2. Aufl. 1978, S. 1233.
[6] R. A. Sulzbach und A. F. Iqbal, Angew. Chem. **83**, 145 (1971).
[7] R. Schmidt, M. Dimmler und P. Hemmerich, Chem. Ber. **109**, 2395 (1976).