

Pharmazeutisches Institut der Universität Bern
und Gerichtlich-medizinisches Institut der Universität Bern

Umlagerungen von Prolinolderivaten

1. Mitteilung

N → O-Acylwanderung in Pyridin

Von *W. Wiegrebe, U. P. Schlunegger* und *E. G. Herrmann*

Herrn Professor Dr. Dr. h. c. *J. Büchi* in Verehrung zum 70. Geburtstag gewidmet

Bei Untersuchungen von Alkaloiden mit dem Gerüst des 9,11,12,13,13a,14-Hexahydro-dibenzo [f,h]-pyrrolo [1,2-b]-isochinolins [1] untersuchten wir Derivate mit offenem Ring D. In diesem Zusammenhang stellten wir einige Prolinolderivate her.

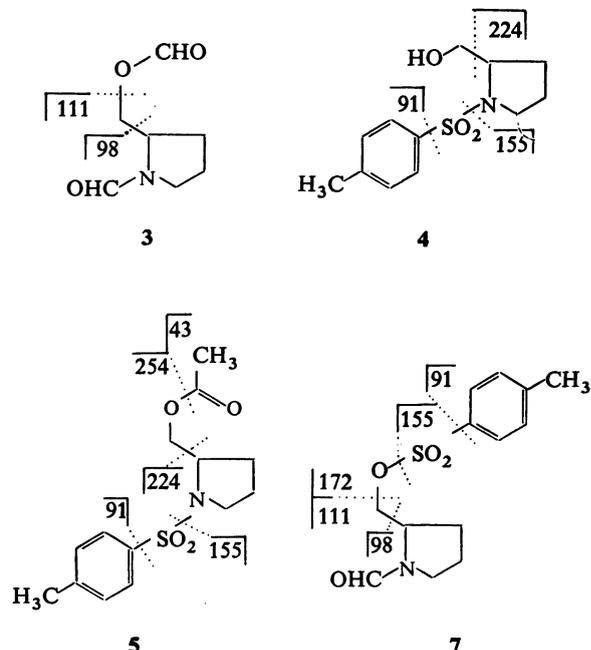
L-N-Formylprolinol (**2**) wurde aus L-Prolinol (**1**) und Chloral nach der von *Blicke* und *Lu* [2] für N-Formylprolinol gegebenen Vorschrift hergestellt. Diese Autoren machen keine Angaben über die optische Drehung. Wir fanden $[\alpha]_D^{20} = -59,9^\circ$ Chloroform, $c = 4,627$.

Das Molekülion (m/e 129 < 1%; $M + 1 = 1\%$) verliert Wasser (m/e 111; 11%). Der Basispeak (m/e 98) entsteht durch α -Spaltung und gibt CO ab (m/e 70; 97%). Unter den von *Blicke* und *Lu* [2] angegebenen Bedingungen entsteht neben **2** auch das L-N-Formylprolinylformiat (**3**), das im IR-Spektrum (CHCl_3) des Rohdestillats durch die zusätzliche Schwingung bei 1730 cm^{-1} zu erkennen war. Es gelang, diese in recht niedriger Konzentration vorliegende Verunreinigung durch Schichtchromatographie abzutrennen und durch IR- und Massenspektroskopie zu identifizieren. IR (CHCl_3): 1730 (Ester); 1655 (N-Formyl); 1200 (C–O–C). Im MS von **3** tritt M^+ mit der relativen Intensität 0,5% auf. Durch *McLafferty*-Umlagerung wird Ameisensäure zu m/e 111 (9%) abgespalten, das weiterhin HCO verliert (m/e 82; 2,5%). Durch α -Spaltung zum N (Abspaltung der Esterseitenkette) entsteht m/e 98 (42%), das CO verliert (m/e 70; 100%) (vgl. Abb. 1).

Durch Umsetzung von **2** mit *p*-Toluolsulfonylchlorid/Pyridin erhielten wir hauptsächlich eine Substanz von Smp. $88\text{--}89^\circ$, deren IR-Spektrum (KBr) keine Bande im Carbonylbereich, dafür aber eine starke Schwingung bei 3540 cm^{-1} zeigte. Diese analytischen Daten sprechen dafür, dass es sich bei den Kristallen von Smp. $88\text{--}89^\circ$ um L-N-Tosylprolinol (**4**) handelt, das von *Fujita* und Mitarbeitern [3] auf anderem Wege hergestellt worden war. Um O-Tosylprolinol sicher ausschliessen zu können, acetylierten wir die fragliche Substanz vom Smp. $88\text{--}89^\circ$ und erhielten eine Verbindung mit einer Esterbande bei 1745 cm^{-1} (**5**). Bei der Umsetzung von **2** zu **4** entstehen **6** und **7** (s. u.) in wechselnden Mengen. Das Massenspektrum von **4** (Abb. 1) steht mit der angenommenen Struktur im Einklang: Das Molekülion m/e 255

Abbildung 1

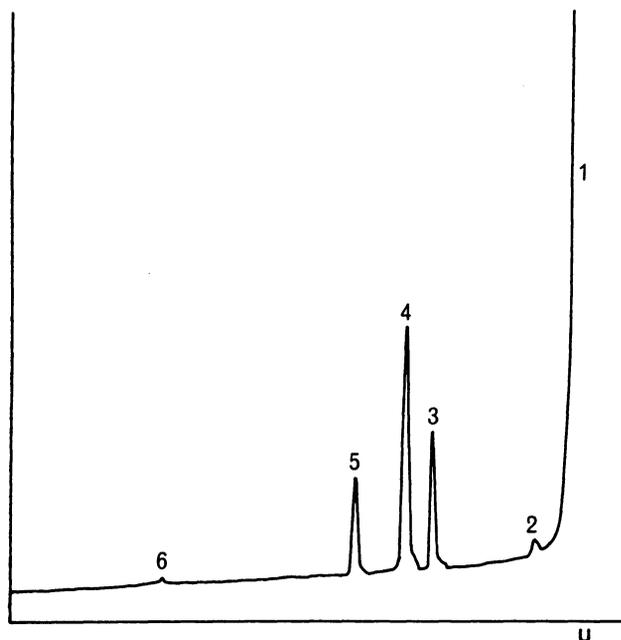
Fragmentierungen



(0,5%) entspricht der Summenformel $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{NO}_3\text{S}$, das Isotopenverhältnis lässt auf 1 S-Atom schliessen. Das Molekülion spaltet Wasser ab, aber mit aller Wahrscheinlichkeit nicht durch thermische 1,2-Eliminierung. Fände eine 1,2-Eliminierung statt, sollte das Ion m/e 237 (0,3%) aus **4** die gleiche Struktur haben wie das im Massenspektrum von **5** beobachtete Ion m/e 237 und sich dementsprechend unter SO_2 -Ausspaltung zu m/e 173 umlagern (s. u.). Ein Fragment m/e 173 ist im Spektrum von **4** nicht zu beobachten. Das Fragment $M-31$ (m/e 224; 27%) entsteht durch Abspaltung von $\cdot\text{CH}_2\text{OH}$. Die restlichen Peaks des sonst recht einfachen Spektrums lassen sich dem Tosylrest [155 (20%); 91 (100%); 65 (50%); 51 (9%) und 39 (55%)] bzw. dem Pyrrolidylrest [69 (7%); 70 (16%)] zuordnen.

Das Massenspektrum der acetylierten Verbindung **5** ähnelt stark demjenigen des N-Tosylprolinols (**4**). Die wesentlichen Fragmente folgen aus Abb. 1: M^+ (m/e 297; 0,05%) verliert $\text{H}_3\text{C}-\text{CO}^\bullet$ (m/e 254; 0,5%) sowie Essigsäure (m/e 237; 2%). α -Spaltung zum N eliminiert

Abbildung 2
Resultate der DADI-Messtechnik



Peak	Ablenkspannung [V]	Masse $\frac{M_m}{U_m} \cdot U_1$	entspricht
1	507,4 (U_m)	237,08 (M_m)	
2	474,2	221,6	-CH ₃
3	392,2	183,3	-C ₄ H ₆
4	371,4	173,5	-SO ₂
5	330,6	154,5	-C ₅ H ₈ N
6	177,1	82	-Tosyl

die Seitenkette und führt zu m/e 224 (30%). Nicht a priori voraussehbar waren zusätzliche Fragmente bei m/e 173 (7%), 105 (1%) und 82 (2%). Mittels der Defokussiermethode (Scan der Beschleunigungsspannung

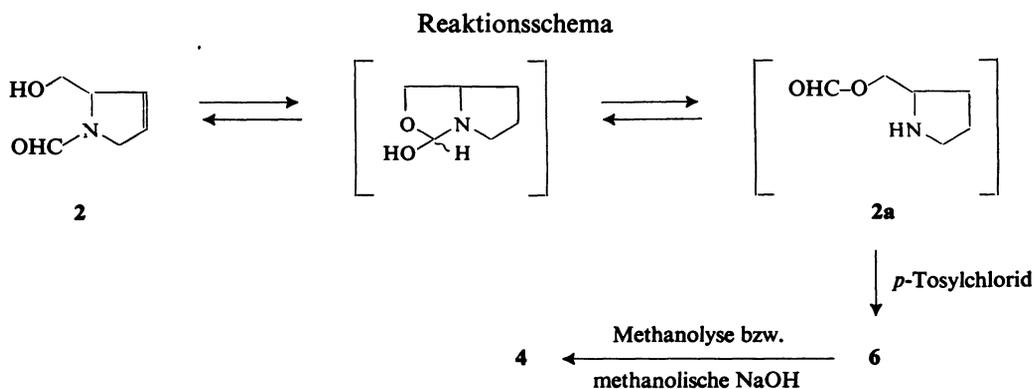
von 2 auf 3 kV) liess sich ein Übergang der Masse m/e 237 in m/e 173 im ersten feldfreien Bereich unseres Geräts (VARIAN MAT CH5-DF) nachweisen. Dieser Befund wurde durch die Resultate der DADI-Messtechnik erhärtet [Direct Analysis of Daughter Ions (4)]. Als direkte Tochterionen von m/e 237 liessen sich nämlich m/e 222, 183, 82, 155 und das interessierende Fragment m/e 173 erfassen.

Die im Fragmentierungsschema (Abb. 3) enthaltenen Intensitätsangaben beziehen sich auf ein mit normaler Messtechnik aufgenommenes Massenspektrum und dürfen ohne DADI-Analyse nicht zur Interpretation herangezogen werden.

Die so sichergestellte Fragmentierung beinhaltet somit eine SO₂-Ausspaltung von m/e 237 zu m/e 173. Der Peak-match-Wert von 173,1204 entspricht C₁₂H₁₅N (theoretischer Wert: 173,1204). Das Fragment m/e 173 zerfällt nach einer weiteren DADI-Analyse (s. Fragmentierungsschema) in die Bruchstücke m/e 158, 145, 105 und 68. Aus dem letzten Übergang kann man ableiten, dass bei der SO₂-Ausspaltung aus m/e 237 offensichtlich eine neue Bindung zwischen dem aromatischen Kern und der CH₂-Gruppe am Pyrrolidylrest geschaffen worden war.

Bei der Umsetzung von 2 zu 4 kann eine Hydrolyse zu 1 mit nachfolgender Tosylierung ausgeschlossen werden; in diesem Fall hätte das von Karrer und Ehrhardt [5] beschriebene L-Prolinol-N,O-bis-tosylat entstehen müssen, das aus L-Prolinol unter vergleichbaren Bedingungen hergestellt wird.

Ishimaru [6] hat eine Umlagerung des *threo*-1,2-Diphenyl-2-formylamino-aethan-1-ols zu *threo*-1,2-Diphenyl-2-amino-aethan-1-ol-formylester beschrieben. Aufgrund dieser Formylwanderung, die allerdings – wie andere N→O-Acylwanderungen – säurekatalysiert ist, prüften wir, ob 2 mit 2a im Gleichgewicht steht; durch die im Reaktionsschema gezeigte Sequenz wäre die Bildung von 4 über 6 ohne weiteres zu erklären.



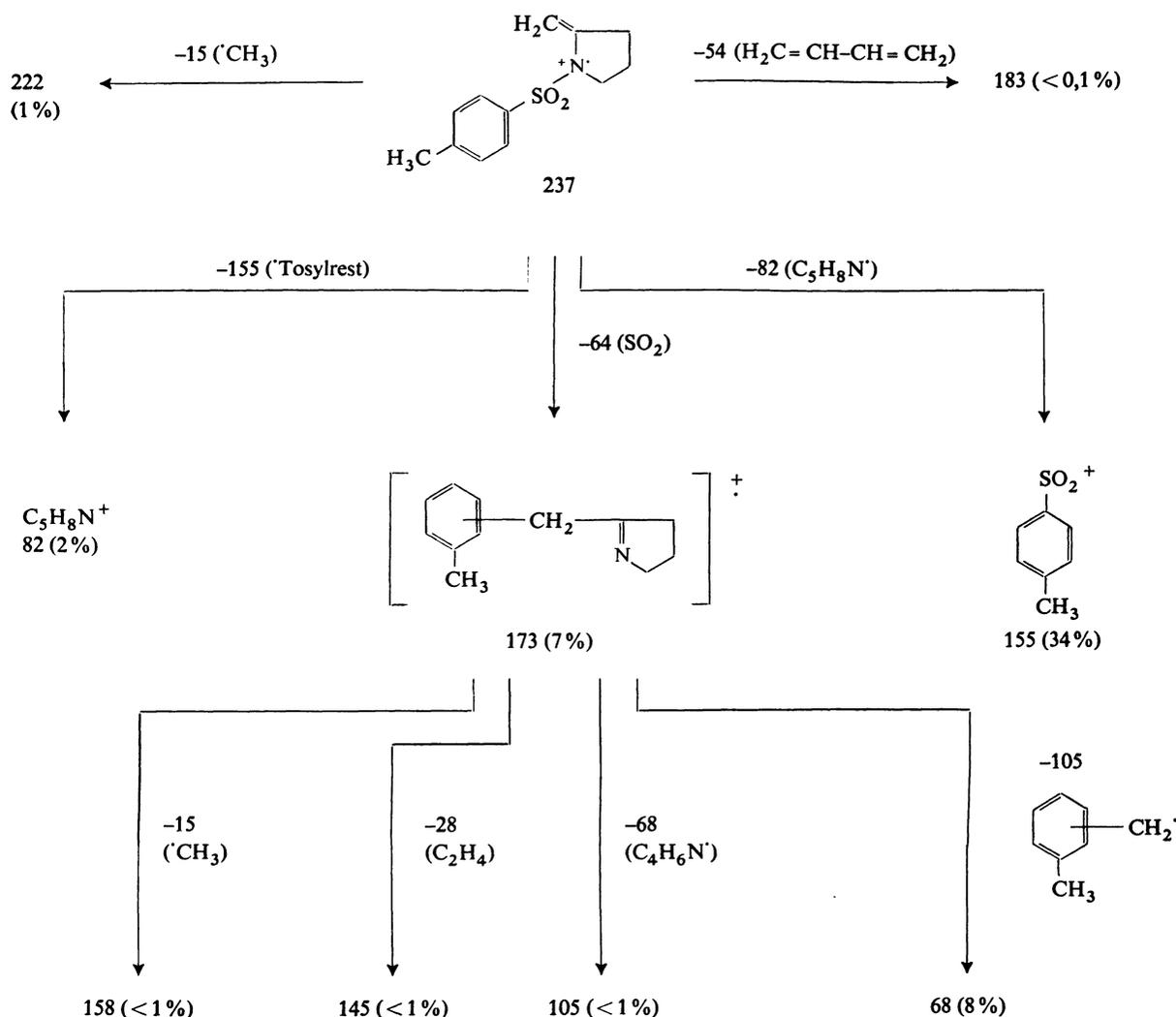
Kürzlich haben Rogers und Bruce [7] ein zur Acylwanderung fähiges tetraedrisches Zwischenprodukt nachgewiesen, und Wintersteiner und Moore [8] diskutieren in einer ihrer Publikationen zur Struktur des Jervins eine basenkatalysierte N→O-Acetylwanderung. Wir

haben 6 durch Formylierung von 4 hergestellt und konnten anhand dieser authentischen Substanz die Verbindung 6 auch aus einem bewusst nicht vollständig umgesetzten Reaktionsansatz 2→4 isolieren und durch DC, IR und MS identifizieren. Durch Chromatographie und

Abbildung 3

Fragmentierungsschema

(Durch DADI nachgewiesene Übergänge)



Elution mit methanolhaltigen Fließmitteln, wie sie bei der Reaktion $2 \rightarrow 4$ angewandt wurden, wird **6** langsam zu **4** umgesetzt. **4** lässt sich aus **6** besser durch Verseifen mit 0,1N methanolischer NaOH bei Zimmertemperatur gewinnen.

Durch NMR-Untersuchungen liess sich das der Umsetzung zu **6** vorgelagerte Gleichgewicht ($2 \rightleftharpoons 2a$) nicht nachweisen; selbst nach 14tägigem Stehen bei Zimmertemperatur in d-5-Pyridin waren Lage und Intensität des Aldehyd-Protons von **2** unverändert*. Daraus folgt nicht, dass das Reaktionsschema nicht den Tatsachen entspricht: **2a** kann in sehr geringer Menge im Gleichgewicht vorliegen, aber als **6** abgefangen werden.

Das MS von **6** ähnelt dem von **5**; α -Spaltung zum N eliminiert die Esterseitenkette; *McLafferty*-Umlagerung führt zu m/e 237, (2%), (s. Fragmentierungsschema), das – wie bei **5** diskutiert – SO_2 ausspaltet (m/e 173; 3,5%).

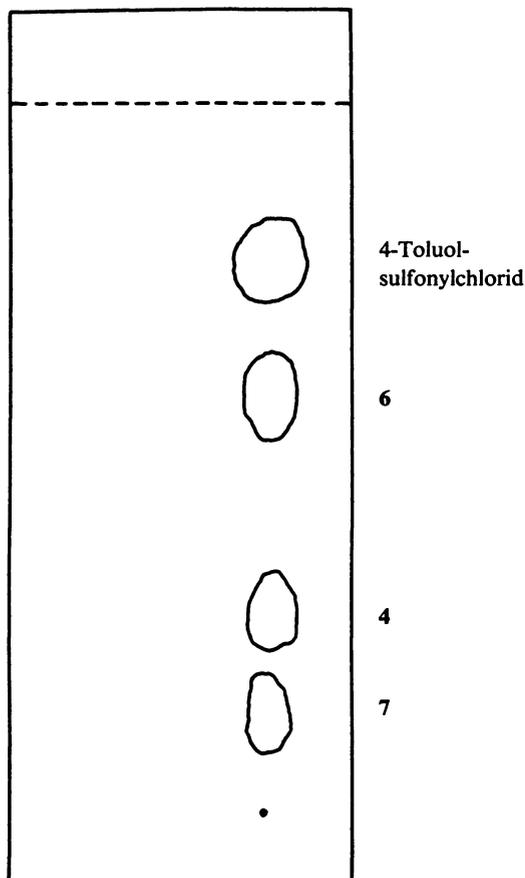
N-Formylprolinyl-tosylat (**7**) ist ein Nebenprodukt, das durch direkte Tosylierung von **2** entsteht. Durch Her-

stellung im heterogenen System (s. Beschreibung der Versuche) lässt sich **7** in befriedigender Ausbeute darstellen. **7** entspricht dem Fleck $R_f = 0,13$ im DC der unterbrochenen Reaktion $2 \rightarrow 4$ (s. Abb. 4). Die Identität von **7**, das bei -20° eine wachsartige Masse bildet, folgt aus dem IR-Spektrum (CHCl_3), das starke Banden bei 1675 cm^{-1} ($\text{N}-\text{C} \begin{matrix} \text{H} \\ \diagup \\ \text{O} \end{matrix}$) und 1388 bzw. 1182 cm^{-1} ($-\text{SO}_2-\text{O}-$) aufweist, und aus dem Massenspektrum (Abb. 1), das die fragliche Substanz eindeutig kennzeichnet: M^+ 283 (1,8%) spaltet Formaldehyd ab (m/e 253; 0,7%). Peaks der Masseneinheiten m/e 237 bzw. m/e 173 fehlen. Durch *McLafferty*-Umlagerung des Sulfonsäureesters entstehen m/e 111 (9%) und m/e 172 (0,2%); Toluolsulfonsäure. Der Basispeak m/e 98 entsteht durch α -Spaltung zum N; das so gebildete Ion verliert 28 u (m/e 70; 34%). m/e 155 (1%) und m/e 91 (10%) stammen aus dem Tosylrest.

* Für die NMR-Untersuchung danken wir Herrn Professor Dr. M. Neuenschwander, Institut für Organische Chemie, Bern.

Abbildung 4

Dünnschichtchromatographische Trennung
[Kieselgel GF₂₅₄; Benzol-Aceton (8:2); UV 254 nm
bzw. Dragendorffs Reagens]



Beschreibung der Versuche

L-N-Formylprolinol (2) und L-N-Formylprolinyl-formiat (3)

5 g L-Prolinol (1) [9] wurden in 10 ml Chloroform gelöst und im Eisbad unter Kühlung und Rühren mit 7,3 g Chloral versetzt. Die Mischung wurde 4 h bei Zimmertemperatur gerührt, anschließend 30 min auf dem Wasserbad erhitzt, das Chloroform abgezogen und der Rückstand im Kugelrohr bei 130° und 0,5 Torr destilliert. Ausbeute 5,6 g. Da das Produkt chromatographisch nicht einheitlich war, wurde durch Schichtchromatographie getrennt [Kieselgel PF₂₅₄ MERCK 7747, Laufmittel: Benzol/Aceton (8:2), Laufstrecke 2 × 15 cm]. Die Platten wurden am Rand mit Dragendorffs Reagenz besprüht (die Intensität der Färbungen war bei beiden Flecken fast gleich), die entsprechenden Zonen mit Aceton eluiert, dieses abgedampft und der Rückstand jeweils im Kugelrohr destilliert.

Das Hauptprodukt (niedriger Rf-Wert) erwies sich als L-N-Formylprolinol (2) Sdp. (0,8 mm): 135° (Luftbadtemperatur). $[\alpha]_D^{20} = -59,9\%$ in Chloroform (c = 4,627 g)

C ₆ H ₁₁ NO ₂ (129,2)	Ber. C 55,80% H 8,58%
Mol.-Gew. 129 (MS)	Gef. C 55,60% H 8,42%

Die Zone mit höherem Rf-Wert erwies sich als L-N-Formylprolinyl-formiat (3) Sdp. (0,8 mm) 140° (Luftbadtemperatur)

C ₇ H ₁₁ NO ₃ (157,2)	Ber. C 53,50% H 7,05%
Mol.-Gew. 157 (MS)	Gef. C 52,40% H 7,05%
	C 52,56% H 7,04%

Da von dieser Substanz nur sehr wenig zur Verfügung stand, konnte sie nicht weiter gereinigt werden.

L-N-Formylprolinol (2) aus 3

L-N-Formylprolinyl-formiat (3) konnte durch kurzes Aufkochen mit Methanol quantitativ in L-N-Formylprolinol (2) überführt werden.

L-N-Tosylprolinol (4) [3]

Zu einer Mischung von 2 g L-N-Formylprolinol (2) und 5 g Pyridin wurden im Eisbad bei einer Innentemperatur unter 10° langsam 3,2 g 4-Toluolsulfonylchlorid gegeben. Die Temperatur soll dabei 20° auf keinen Fall überschreiten. Anschliessend wurde 3 h unter 20° gerührt. Die gelbrote Mischung wurde dabei allmählich zähflüssig und dunkelrotbraun. Dann wurde eine Mischung von 15 ml konz. HCl und 50 ml Eiswasser dazugegeben und mehrmals mit Äther ausgeschüttelt; die vereinigten Ätherphasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum im Eisbad eingengt. Da sich das Rohprodukt beim Versuch einer Destillation zersetzt (0,1 Torr), wurde es durch Schichtchromatographie [Kieselgel PF₂₅₄ MERCK 7747; Laufmittel: Benzol/Aceton/Methanol (6:3:1); Laufstrecke 2 × 15 cm] getrennt. Jede fluoreszenzlöschende Zone wurde mit Methanol extrahiert, dieses abdestilliert und der Rückstand in Benzol gelöst. Nach Filtrieren und Entfernen des Benzols kristallisierte 4 langsam durch und wurde aus Äther umkristallisiert. Smp. 88–89° (Fujita [3] Smp. 87–88°)

C ₁₂ H ₁₇ NO ₃ S (255,3)	Ber. C 56,45% H 6,71% N 5,49%
Mol.-Gew. 255 (MS)	Gef. C 55,93% H 6,58% N 5,50%

L-N-Tosylprolinyl-acetat (5)

0,3 g L-N-Tosylprolinol (4) wurden mit 5 ml Acetanhydrid und 1 Tropfen Pyridin über Nacht gerührt. Überschüssiges Acetanhydrid wurde mit Eiswasser zerstört und die Mischung 3mal mit Äther extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum eingedampft. Die Substanz wurde aus Äther umkristallisiert. Ausbeute 0,25 g; Smp. 59°.

$[\alpha]_D^{20} = -77,4^\circ$ (Chloroform, c = 3,410 g)

C ₁₄ H ₁₉ NO ₄ S (297,4)	Ber. C 56,55% H 6,44%
Mol.-Gew. 297 (MS)	Gef. C 56,57% H 6,28%

L-N-Tosylprolinyl-formiat (6)

1 g L-N-Tosylprolinol (4) [3] wurde in 10 ml konz. Ameisensäure gelöst, unter Rühren mit 1 ml Acetanhydrid tropfenweise versetzt und bei Zimmertemperatur 3 h gerührt. Dann wurde die Mischung auf Eiswasser gegeben und sofort mit Äther extrahiert, dieser über Na₂SO₄ getrocknet und bei Raumtemperatur im Vakuum eingengt. Das Produkt wurde durch Schichtchromatographie [Kieselgel PF₂₅₄ MERCK 7747, Laufmittel: Benzol/Aceton (8:2), Laufstrecke 2 × 15 cm] gereinigt. Die fluoreszenzlöschende Zone wurde mit Aceton eluiert, das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand mit Benzol extrahiert. Durch Filtrieren und Entfernen des Benzols resultierte ein farbloses Öl, das nicht kristallisierte. Ausbeute 0,6 g.

C₁₃H₁₇NO₄ (283,3)
Mol.-Gew. 283 (MS)

L-N-Tosylprolinol (4) [3] aus 6

L-N-Tosylprolinyl-formiat (6) wurde bei Zimmertemperatur in 0,1N methanolischer NaOH gelöst. Nach 30 min wird mit verdünntem HCl schwach angesäuert, die Hauptmenge des Methanols im Vakuum abgezogen, der Rückstand mit Wasser versetzt und mit Äther extrahiert. Aus der getrockneten Ätherphase kristallisiert 4 nach dem Einengen.

L-N-Tosylprolinyl-formiat (6) aus L-N-Formylprolinol (2)

L-N-Formylprolinol (2) wurde entsprechend der Darstellung von

Literatur

- [1] *Wiegrebe W.*, Pharm. Ztg. **117**, 1509 (1972).
[2] *Blicke F.F.* und *Lu C.-J.*, J. amer. chem. Soc. **77**, 29 (1955).
[3] *Fujita Y.*, *Gottlieb A.*, *Peterkofsky B.*, *Udenfried S.* und *Witkop B.*, J. amer. chem. Soc. **86**, 4709 (1964).
[4] Messungen von metastabilen Übergängen mit den VARIAN-MAT-Massenspektrometern MAT 311 und CH 5 mit Doppelfokussierungszusatz, in Varian MAT GmbH, Anwendungsbeispiele und Messergebnisse, 1971.
[5] *Karrer P.* und *Ehrhardt K.*, Helv. chim. Acta **34**, 2202 (1951).
[6] *Ishimaru T.*, Nippon Kagaku Zasshi **81**, 769 (1960); ref. in Chem. Abstr. **56**, 368h (1960).
[7] *Rogers G.A.* und *Bruice Th.C.*, J. amer. chem. Soc. **95**, 4452 (1973).
[8] *Wintersteiner O.* und *Moore M.*, J. amer. chem. Soc. **75**, 4939 (1953).
[9] Vgl. *Vogl O.* und *Pöhm M.*, Mh. Chem. **83**, 541 (1952).

Eingang 23. Mai 1973

Adresse der Autoren

Prof. Dr. W. Wiegrebe und Dr. E.G. Herrmann, Pharmazeutisches Institut, Sahlistrasse 10, CH-3000 Bern;
PD Dr. U.P. Schlunegger, Organisch-chemisches Institut, Erlachstrasse 9a, CH-3000 Bern.