

Basenkatalysierte Reaktionen aktiver Methylenverbindungen mit Isocyanaten, 3<sup>1)</sup>

## 2,3,5-Trioxo-4-pyrrolidincarbonsäureester

Lilly Capuano\*, Hans Reiner Kirn und Margarete Kalweit

Fachbereich 14, Organische Chemie der Universität des Saarlandes, D-6600 Saarbrücken

Eingegangen am 2. Juli 1973

Die Titelverbindungen **3** entstehen durch Cyclokondensation von Oxalessigester (**1**) mit Isocyanaten in Gegenwart von Triäthylamin über die C-Carbamoyloxalessigester **2**. Mit 1-Naphthylisocyanat verläuft die Reaktion über die Bildung des zu erwartenden **3e** hinaus zum 1-(1-Naphthyl)-3-(1-naphthylamino)-2,5-dioxo-2,5-dihydro-4-pyrrolcarbonsäureester (**4**). Alkalische Hydrolyse von **3c** in der Kälte führt zu dem Carbamoyloxalessigsäure-monoester **5**; in der Hitze erfolgt Abbau zu Malonanilsäure.

### The Base-Catalyzed Reaction of Active Methylene Compounds with Isocyanates, 3<sup>1)</sup>

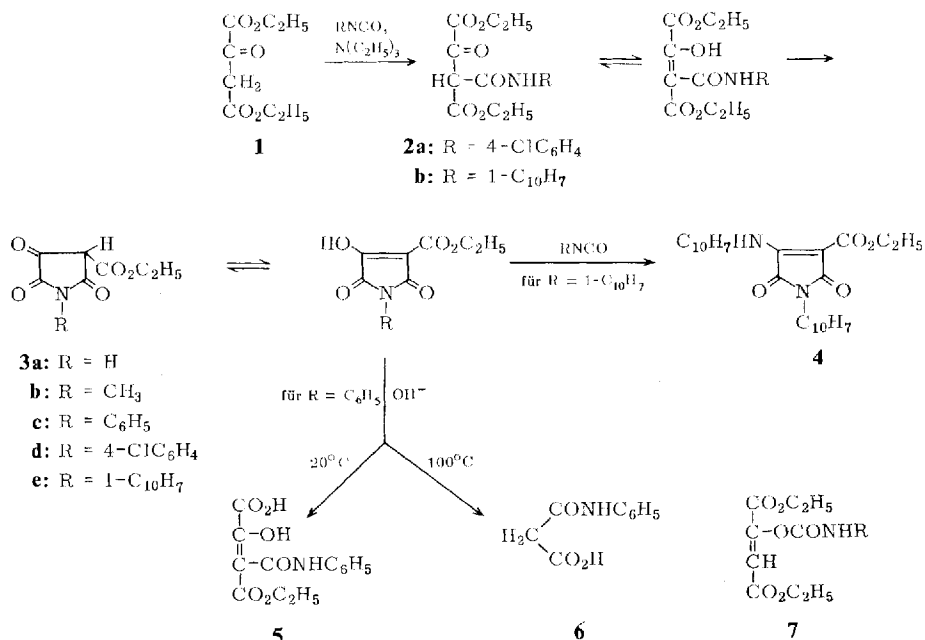
#### 2,3,5-Trioxo-4-pyrrolidinecarboxylates

The title compounds **3** are formed by cyclocondensation of diethyl oxalacetate (**1**) with isocyanates in the presence of triethylamine via the C-carbamoyloxalacetates **2**. With 1-naphthyl isocyanate, the reaction proceeds still further to give, instead of the expected **3e**, ethyl 1-(1-naphthyl)-3-(1-naphthylamino)-2,5-dioxo-2,5-dihydro-4-pyrrolcarboxylate (**4**). **3c** on alkaline hydrolysis in the cold gives the carbamoyloxalacetic acid monoester **5**, whereas in the heat degradation to malonanilic acid occurs.

Vor einiger Zeit wurde der 2,3,5-Trioxo-4-pyrrolidincarbonsäureester **3a** durch Kondensation von Oxaester mit Malonamidsäureester in Gegenwart von Na-Methylat über das Na-Salz hergestellt<sup>2)</sup>. Unsere Versuche, die bisher noch unbekannten, am Ring-N substituierten Ester **3b–e** dieser Reihe analog zu synthetisieren, führten jedoch nur zu schwer trennbaren Gemischen, die möglicherweise durch Selbstverseifung der Natriumsalze gebildet werden. Dagegen wurde gefunden, daß Oxalessigester (**1**) mit Methyl-, Phenyl- und 4-Chlorphenylisocyanat in Gegenwart von Triäthylamin als Katalysator bereits in der Kälte, besser noch in siedendem Toluol Cyclokondensation zu **3b–d** eingeht: die Ester fallen mit 1 mol Base an, von der sie unzersetzt durch Ansäuern mit Salzsäure oder Filtrieren ihrer wäßrigen Lösungen durch einen Kationenaustauscher befreit werden können. **3c** bildet hierbei ein farbloses Halbhydrat, das im IR-Spektrum (KBr) durch eine breite OH-Bande bei 3571 cm<sup>-1</sup> charakterisiert ist; es kristallisiert jedoch aus apolaren Lösungsmitteln, **3d** bereits aus wäßriger Lösung wasserfrei mit gelber Farbe. Beide Verbindungen

<sup>1)</sup> 2. Mitteil.: L. Capuano und R. Zander, Chem. Ber. **106**, 3670 (1973), vorstehend.

<sup>2)</sup> E. G. Howard, A. Kotch, R. V. Lindsey und R. E. Putnam, J. Amer. Chem. Soc. **80**, 3924 (1958).



sind durch rote FeCl<sub>3</sub>-Reaktion und im IR-Spektrum (KBr) durch zwei CO-Banden bei 1684 und 1754 sowie ein breites OH-Signal bei 3226 cm<sup>-1</sup> charakterisiert; ein OH-Signal erscheint auch in den NMR-Spektren (CDCl<sub>3</sub>)<sup>3)</sup> bei  $\tau$  0.00 (**3c**) bzw. -1.30 (**3d**). Diese Befunde lassen für die gelben Pyrrolidine auf eine chelatisierte Enolform schließen. Zur weiteren Begründung der angenommenen Struktur wurde **3c** hydrolytisch abgebaut: bei vorsichtiger Behandlung mit verdünnter NaOH in der Kälte erfolgt Ringöffnung unter Addition eines mol Wasser zu einer Verbindung, die auf Grund der Spektren und der FeCl<sub>3</sub>-Reaktion als der bisher noch nicht beschriebene 2-(Phenylcarbamoyl)oxalessigsäure-äthylester (**5**) angesehen wird: im IR-Spektrum (KBr) zeigt **5** eine breite, für die Carboxylgruppe charakteristische Bande bei 3333–2381 mit Spitzen bei 3175 und 3125 cm<sup>-1</sup>, entsprechend der NH- und OH-Gruppe der Enolform. Das NMR-Spektrum (CDCl<sub>3</sub>) enthält ein Singulett bei  $\tau$  -1.20 und ein sehr breites Signal bei -2.50 an nahezu gleicher Stelle wie die Carbamoyloxalessigester **2** (siehe unten), die beide nach Deuterierung verschwunden sind und in Analogie zu **2** dem Enol-OH bzw. Amid-NH zugeordnet werden können. Für die Struktur **5** spricht auch das Massenspektrum (70 eV, 80°C), das außer dem Molekülpeak bei 279 die charakteristischen Fragmente 234, 207, 161, 119 und den Hauptpeak bei 88 zeigt, entsprechend M - CO<sub>2</sub>H, M - COCO<sub>2</sub>, M - C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>NCO, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>NCO und CH<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>. Dagegen führt kurzes Erhitzen von **3c** bzw. **5** mit NaOH zu der bekannten Malonanilsäure (**6**). Im Gegensatz zu **3c, d** kristallisiert **3b** farblos, zeigt keine FeCl<sub>3</sub>-Reaktion und enthält in den Spektren kein OH-Signal; dagegen erscheint im NMR-Spektrum ((CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO) neben der CH<sub>3</sub>-Gruppe bei  $\tau$  7.00 ein Proton bei 4.00, das nicht gegen Deuterium austauscht und dem CH der Ketoform

<sup>3)</sup> Tetramethylsilan als innerer Standard.

Charakteristische IR- und NMR-Daten der Produkte von Oxalessigester mit Isocyanaten

	OH	IR in KBr (cm <sup>-1</sup> )	NH	CO	aromat. H	CH <sub>3</sub>	NMR (τ-Werte) <sup>a)</sup> CH <sub>2</sub>	CH	OH	NH
<b>2a</b>	2941—3333	1695; 1761	—	—	2.60	8.40—8.80 (6H)	5.40—5.90 (4H)	—	—1.60 <sup>b)</sup>	—3.00 <sup>b)</sup>
<b>b</b>	2941—3333	1695; 1754	—	—	1.80—2.80	8.40—8.80 (6H)	5.40—5.90 (4H)	—	—1.20 <sup>b)</sup>	—2.60 <sup>b)</sup>
<b>3b</b>	—	1724; 1773; 1852	—	—	—	7.00 (s); 8.75 (t)	5.80 (q)	4.00	—	—
<b>c</b>	3226	1684; 1754	—	—	2.60	8.60 (t)	5.60 (q)	—	0.00	—
<b>d</b>	3226	1684; 1754	—	—	2.60	8.60 (t)	5.60 (q)	—	—1.30	—
<b>4</b>	—	3268	3268	1684; 1742; 1783	1.80—2.80	8.66 (t)	5.66 (q)	—	—	—0.40
<b>5</b>	2381—3333 3125b, c); 3175b, c)	1704; 1742	—	—	2.30—2.90	8.66 (t)	5.66 (q)	—	—1.20 <sup>b)</sup>	—2.50 <sup>b)</sup>

a) **3b** in (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO, alle anderen in CDCl<sub>3</sub>; Tetramethylsilan als innerer Standard.

b) Wahrscheinliche resp. Zuordnung.

c) Spitzen einer breiten Bande.

entspricht. Bei kurzer Einwirkung von 4-Chlorphenyl- bzw. 1-Naphthylisocyanat/Triäthylamin auf **1** in der Kälte gelang es auch, die Carbamoyloxalessigester **2a, b** als mögliche Vorstufe der Trioxopyrrolidine zu isolieren. Für die *C*-Carbamoyl- und gegen eine isomere *O*-Carbamoylstruktur **7** sprechen die positive  $\text{FeCl}_3$ -Reaktion und die NMR-Spektren ( $\text{CDCl}_3$ ), die außer einem sehr breiten Signal bei  $\tau -3.00$  bzw.  $-2.60$  (möglicherweise NH) ein verhältnismäßig scharfes Signal bei  $-1.60$  bzw.  $-1.20$  enthalten, das einem OH-Proton entsprechen könnte. In der Tat gelang es, **2a** in siedendem Toluol zu **3d** zu cyclisieren. Dagegen erfolgt keine Cyclisierung von **2b** zu **3e** unter analogen Bedingungen. Auch bei längerer Einwirkung von 1-Naphthylisocyanat auf **1** in Gegenwart von Triäthylamin konnte **3e** nicht gefaßt werden: unter diesen Bedingungen wird ein orangegelbes Produkt erhalten, das weder Salzbildung mit Triäthylamin noch  $\text{FeCl}_3$ -Reaktion zeigt. Es ist im IR-Spektrum (KBr) durch eine breite NH-Bande von geringer Intensität bei 3268 und drei CO-Banden bei 1783, 1742 und  $1684\text{ cm}^{-1}$ , im NMR-Spektrum ( $\text{CDCl}_3$ ) durch zwei Naphthylreste und ein sehr breites Signal bei  $\tau -0.40$  gekennzeichnet; letzteres ist nach Deuterierung verschwunden und könnte einem Enamin-NH zugeordnet werden. Auf Grund dieser Befunde und der Analysenwerte wurde diese Verbindung als 1-(1-Naphthyl)-3-(1-naphthylamino)-2,5-dioxo-2,5-dihydro-4-pyrrolcarbonsäureester (**4**) formuliert. Möglicherweise wird **4** als Folgeprodukt von dem nicht isolierten **3e** durch *O*-Carbamoylierung der Enolform und Decarboxylierung gebildet<sup>4)</sup>.

Wir danken der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* und dem *Fonds der Chemischen Industrie* für die Unterstützung dieser Arbeit.

## Experimenteller Teil

Die Schmelzpunkte wurden im Heizblock bestimmt und sind unkorrigiert. Die Elementaranalysen wurden nach *Walisch*<sup>5)</sup>, die Molekülmassen mit einem Massenspektrometer Varian MAT 311, die IR- und NMR-Spektren mit den Geräten Beckman IR 4 bzw. Varian A 60 erhalten.

*1-Methyl-2,3,5-trioxo-4-pyrrolidincarbonsäure-äthylester (3b)*: 7.6 g Oxalessigsäure-diäthylester (**1**) wurden unter Rühren mit 6.0 ml Methylisocyanat und 5 ml Triäthylamin versetzt. Die Reaktion setzte momentan unter starker Erwärmung und Dunkelfärbung ein. Nach 30 min wurde das schlammige Gemisch mit Petroläther verrieben, die Petrolätherphase dekantiert und nach 3 maliger Wiederholung dieser Behandlung der Rückstand durch Schütteln mit gleichen Teilen Essigester und 2 N HCl in Lösung gebracht. Die salzsaure Phase wurde noch 3 mal mit Essigester extrahiert, die vereinigten Extrakte i. Vak. eingedampft und der ölige Rückstand i. Hochvak. destilliert: nach einem Vorlauf von 0.6 g unverändertem Oxalessigester bei Sdp.  $28-38^\circ\text{C}/0.02\text{ Torr}$  wurden 3.0 g **3b** (40%) vom Sdp.  $108-109^\circ\text{C}/0.04\text{ Torr}$  erhalten. Nach 8 tägigem Aufbewahren in der Kälte hatten sich aus dem Öl einige Kristalle ausgeschieden; das restliche Öl kristallisierte nach Ankratzen. Schmp.  $67^\circ\text{C}$  (aus Benzol/Petroläther). Keine Farbreaktion mit  $\text{FeCl}_3$ .

$\text{C}_8\text{H}_9\text{NO}_5$  (199.2) Ber. C 48.24 H 4.56 N 7.03 Gef. C 48.2 H 4.47 N 7.3

*1-Phenyl-2,3,5-trioxo-4-pyrrolidincarbonsäure-äthylester (3c)*

a)  $3\text{c} \cdot \frac{1}{2} \text{H}_2\text{O}$ : Zu 1.4 g **1** in 20 ml Toluol wurden unter Rühren 1.6 ml Phenylisocyanat und 1 ml Triäthylamin gegeben und die Mischung 3 h bei  $90^\circ\text{C}$  erhitzt. Nach Abdampfen des

<sup>4)</sup> Siehe hierzu L. Capuano, R. Zander und A. Bolourtschi, Chem. Ber. **104**, 3750 (1971).

<sup>5)</sup> W. Walisch, Chem. Ber. **94**, 2314 (1961).

Lösungsmittels i. Wasserstrahlvak. bei 80°C hinterblieb ein grünblauer schlammiger Rückstand, der mit Äther und Wasser (2:1) gelöst wurde. Die grünliche wäßrige Phase wurde abgetrennt, noch einmal mit Äther ausgeschüttelt und schließlich mit 2 N HCl bis zum Farbumschlag nach Gelb versetzt oder aber durch einen Lewatit-Kationenaustauscher<sup>6)</sup> filtriert. Nach Eindampfen der Lösung i. Vak. nahezu bis zur Trockne kristallisierten 1.8 g (90%) farblose, verfilzte Nadelchen, die um 140°C schwinden und nach Verfärbung bei 250°C schmelzen (aus wenig Wasscr). Rote FeCl<sub>3</sub>-Reaktion in Äthanol.

C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>5</sub> · 1/2 H<sub>2</sub>O (270.2) Ber. C 57.78 H 4.48 N 5.18

Gef. C 57.5 H 4.28 N 5.3 Mol.-Masse 261 entspr. 3c

b) *Wasserfreies 3c* kristallisierte aus einer Lösung von 3c · 1/2 H<sub>2</sub>O in Benzol nach Zugabe von Petroläther als gelbes Pulver, das bei 145°C schwindet und nach Verfärbung bei 250°C schmilzt. Rote FeCl<sub>3</sub>-Reaktion in äthanol. Lösung.

C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>5</sub> (261.2) Ber. C 59.77 H 4.24 N 5.36 1 OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> 17.25

Gef. C 60.1 H 4.24 N 5.5 OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> 16.9 Mol.-Masse 261

c) 3c · N(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>3</sub>: Bei Wiederholung von Vers. a) wurde der schlammige Verdampfungsrückstand mit wenig Benzol gewaschen: es hinterblieben 1.0–1.5 g cremefarbene Kristalle, die scharf abgesaugt, auf Ton abgepreßt und aus Benzol/C umkristallisiert wurden. Schmp. 153°C, rote FeCl<sub>3</sub>-Reaktion.

C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>5</sub> · C<sub>6</sub>H<sub>15</sub>N (362.4) Ber. C 62.96 H 7.23 N 7.73 Gef. C 63.1 H 7.27 N 7.5

Aus dem Verdampfungsrückstand der Mutterlauge wurden nach Behandlung mit Äther/Wasser und HCl wie oben 0.6–1.0 g 3c gewonnen, IR-identisch mit dem beschriebenen (Gesamtausb. um 88%). 3c wird aus 3c · N(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>3</sub> durch Ansäuern der wäßrigen Lösung oder Filtrieren durch Lewatit wie bei a, b) gewonnen.

d) Versuch a) wurde mit 20 ml Äther anstelle von Toluol bei Raumtemp. wiederholt. Nach 3 h wurde die Ätherphase dekantiert und der grünschwarze ölige Rückstand mit Äther/Wasser und HCl wie bei a) behandelt. Ausb. 1.48 g 3c (77%), IR-identisch mit dem oben beschriebenen.

#### Hydrolyse von 3c

a) 2-(Phenylcarbamoyl)oxalessigsäure-äthylester (5): 500 mg 3c wurden mit 5 ml 2 N NaOH schnell verrührt. Nach 3 min wurde die Lösung von etwas Harz filtriert und unter Kühlung 2 N HCl bis zur Ausscheidung eines Niederschlags zugegeben; dieser wurde abgesaugt, mit wenig Wasser gewaschen, auf Ton abgepreßt und aus Benzol umkristallisiert. Ausb. 400 mg (74%) vom Schmp. 117°C (Zers.). Rote FeCl<sub>3</sub>-Reaktion in Äthanol.

C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>6</sub> (279.2) Ber. C 55.91 H 4.70 N 5.02

Gef. C 55.9 H 4.65 N 4.8 Mol.-Masse 279

b) *Malonanilsäure* (6): Eine Probe 3c wurde mit 2 N NaOH 5 min gekocht, die filtrierte Lösung mit 20proz. HCl angesäuert und ausgeäthert. Der Ätherextrakt hinterließ nach Eindampfen i. Vak. Kristalle vom Schmp. (aus Benzol) und Misch-Schmp. mit authent. 6 132°C, die mit diesem IR-identisch sind.

2-(4-Chlorphenylcarbamoyl)oxalessigsäure-diäthylester (2a): Zu 3.8 g 1 in 50 ml Äther wurden unter Rühren 4.6 g 4-Chlorphenylisocyanat und 1 ml Triäthylamin gegeben. Nach 5 min wurde das zweiphasige Gemisch mit Petroläther verrührt, die Petrolätherschicht dekantiert und diese Behandlung noch 3 mal wiederholt. Das verbleibende Öl wurde mit 2 N HCl unter Rühren auf 30°C erwärmt, wobei es kristallisierte. Nach Absaugen und Wa-

<sup>6)</sup> Lewatit S 100, Farbenfabriken Bayer AG, Leverkusen.

schen mit Wasser 3.65 g (53%) **2a**, das nach Umkristallisieren aus Isopropylalkohol, dann aus Benzol/Petroläther bei 80°C sintert und um 159°C unscharf schmilzt. Rote FeCl<sub>3</sub>-Reaktion.

C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>ClNO<sub>6</sub> (341.8) Ber. C 52.71 H 4.72 N 4.10 Gef. C 53.0 H 4.76 N 3.7

*1-(4-Chlorphenyl)-2,3,5-trioxo-4-pyrrolidincarbonsäure-äthylester (3d)*

a) 1.0 g **1** in 15 ml Toluol wurden mit 1.2 g 4-Chlorphenylisocyanat und 0.6 ml Triäthylamin 16 h auf 90°C erhitzt. Nach Abdampfen des Lösungsmittels bei 80°C/14 Torr wurde der schlammige Rückstand mit Äther und Wasser (2:1) ausgeschüttelt und die wäßrige Lösung noch 3mal ausgeäthert, bis alles weitgehend gelöst war. Aus der wäßrigen Phase schieden sich nach Zugabe von konz. HCl 1.2 g gelbe Kristalle aus, die nach Absaugen, Waschen mit Wasser und Umkristallisieren aus Benzol/Petroläther um 159°C sintern und bei 206°C schmelzen. Das salzsaure Filtrat lieferte nach Einengen noch weitere 0.2 g (Gesamtausb. 89%). In Äthanol rote FeCl<sub>3</sub>-Reaktion.

C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>ClNO<sub>5</sub> (295.7) Ber. C 52.80 H 3.41 N 4.74 Gef. C 52.5 H 3.48 N 4.8

b) **3d**·N(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>3</sub>: Der wie bei a) nach Abdampfen des Lösungsmittels erhaltene schlammige Rückstand wurde mit Petroläther übergossen. Nach ca. 1 Woche hatten sich 500 mg (24%) graublau angefärbte Kristalle ausgeschieden, die durch Abpressen auf Ton und mehrmaliges Umfällen aus Benzol/Petroläther entfärbt wurden und bei 105°C schmolzen. Rote FeCl<sub>3</sub>-Reaktion in Äthanol.

C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>ClNO<sub>5</sub>·C<sub>6</sub>H<sub>15</sub>N (396.9) Ber. C 57.50 H 6.35 N 7.06 Gef. C 57.5 H 6.40 N 6.8

Aus der wäßrigen Lösung von **3d**·N(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>3</sub> wurde nach Ansäuern mit 2 N HCl oder Filtrieren durch Lewatit und Eindampfen i. Vak. triäthylaminfreies **3d** erhalten, IR-identisch mit dem bei a) beschriebenen.

c) 100 mg **2a** wurden mit 1.5 ml Toluol und 3 Tropfen Triäthylamin 1 d auf 90°C erhitzt. Nach Abdampfen des Lösungsmittels i. Vak. wurde der schmierige Rückstand durch Kochen mit Wasser zum größten Teil in Lösung gebracht und die filtrierte Lösung mit 2 N HCl angesäuert. Die zuerst geringe Trübung vermehrte sich beim Stehenlassen. Nach einigen h wurde der gelbe Niederschlag abgesaugt. Ausb. 70–80 mg (81–92%), IR-identisch mit dem oben beschriebenen **3c**.

*2-(1-Naphthylcarbamoyl)oxalelessigsäure-diäthylester (2b)*: 3.8 g **1** in 25 ml Äther wurden mit 5.1 g 1-Naphthylisocyanat und 1 ml Triäthylamin gerührt. Nach wenigen s trübte sich die Mischung und bildete 2 Phasen. Nach 5 min wurde das Gemisch mit Petroläther verrührt, die petroläther. Phase dekantiert und diese Behandlung noch 3mal wiederholt. Das ungelöst verbleibende Öl wurde in wenig Äthanol gelöst und zu dieser Lösung 1/2 Vol Wasser, dann bis zur vollständigen Fällung 2 N HCl gegeben. Der Niederschlag wurde abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Ausb. 2.6 g (36%) vom Schmp. 84°C (aus Isopropylalkohol). Rote FeCl<sub>3</sub>-Reaktion.

C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>6</sub> (357.4) Ber. C 63.86 H 5.36 N 3.92 Gef. C 63.7 H 5.35 N 3.6

*1-(1-Naphthyl)-3-(1-naphthylamino)-2,5-dioxo-2,5-dihydro-4-pyrrolcarbonsäure-äthylester (4)*: 2.3 g **1** in 50 ml Toluol wurden mit 5.0 ml 1-Naphthylisocyanat und 1.2 ml Triäthylamin 1 d bei 90°C erhitzt. Das Reaktionsgemisch, aus dem sich bereits Kristalle abgeschieden hatten, wurde bei 80°C/14 Torr weitgehend eingedampft und hinterließ dann ein Gemisch von Kristallen und Öl, das am nächsten Tag zu einem Kristallkuchen erstarrt war; aus Äthanol 2.6 g (49%) orangegelbe Kristalle vom Schmp. 197°C, ohne Farbreaktion mit FeCl<sub>3</sub>.

C<sub>27</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (436.5) Ber. C 74.30 H 4.62 N 6.42 Gef. C 73.8 H 4.75 N 6.1