

Reaktionen mit Aziridinen, XII¹⁾

1,3-Diacyl-2-pyrrolidon-Verbindungen aus 1-Acylaziridinen und Malonestern

Helmut Stamm* und Lutz Schneider

Pharmazeutisch-Chemisches Institut der Universität Karlsruhe, und
 Pharmazeutisch-Chemisches Institut der Universität Heidelberg,
 D-6900 Heidelberg, Im Neuenheimer Feld, Bau 364*

Eingegangen am 26. Juli 1974

Umsetzung der 1-Acylaziridine **1a**–**f** mit den Natriumsalzen **2a**–**c** von Malonsäure-dialkyl-estern liefert die 1-Acyl-3-alkoxycarbonyl-2-pyrrolidone **4a**–**l**. IR- und ¹H-NMR-Daten werden mitgeteilt.

Reactions with Aziridines, XII¹⁾

1,3-Diacyl-2-pyrrolidone Compounds from 1-Acylaziridines and Alkyl Malonates

Reaction of the 1-acylaziridines **1a**–**f** with the sodium salts **2a**–**c** of dialkyl malonates yields the 1-acyl-3-alkoxycarbonyl-2-pyrrolidones **4a**–**l**. I.r. and ¹H n.m.r. data are reported.

Aziridinverbindungen lassen sich durch zahlreiche Nucleophile heterolytisch zwischen C und N öffnen, doch sind solche Reaktionen zwischen *Kohlenstoffnucleophilen* und Aziridin-*basen* selten²⁾ und zwangsläufig sehr beschränkt^{3–5)} im Anwendungsbereich. Dagegen sollten sich sogenannte *aktivierte* Aziridine in viel größerem Anwendungsbereich mit *Kohlenstoffnucleophilen* umsetzen lassen. Bisher sind aber auch hier nur wenige Umsetzungen von Carb-anionen oder Enolationen mit 1-Acylaziridinen beschrieben worden^{6–10)}. Dabei, wie auch bei der Umsetzung der 1-Acylaziridine mit anderen Nucleophilen¹⁾, konkurrieren zwei Angriffsorte der 1-Acylaziridine um die angreifenden Nucleophile: Aziridinkohlenstoff und Carbonylkohlenstoff^{7–9)}. Angriff am Aziridinkohlenstoff durch das Anion des Diphenyl-essigsäure-methylesters⁸⁾ oder des Cyanessigsäure-butylesters⁷⁾ führt über das durch Öffnung des Aziridinringes gebildete α -[2-(Acylamino)äthyl]-Derivat des jeweiligen Esters durch nachfolgende intramolekulare Aminolyse der Estergruppe zum entsprechenden Pyrrolidon-derivat. Dagegen greift das Anion des Malonitrils und unter bestimmten Bedingungen auch das Anion des Cyanessigsäure-äthylesters 1-(Phenylcarbamoyl)aziridin am Carbonyl-

¹⁾ XI. Mitteil.: H. Stamm und L. Schneider, Chem. Ber. 107, 2870 (1974).

²⁾ Vgl. Literaturübersicht bei³⁾.

³⁾ H. Stamm, Chem. Ber. 99, 2556 (1966).

⁴⁾ H. Stamm, Liebigs Ann. Chem. 716, 121 (1968).

⁵⁾ H. Stamm, Arch. Pharm. (Weinheim) 299, 965 (1966); 302, 253 (1969); 304, 567 (1971).

⁶⁾ H. Stamm, Angew. Chem. 77, 546 (1965); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. 4, 524 (1965).

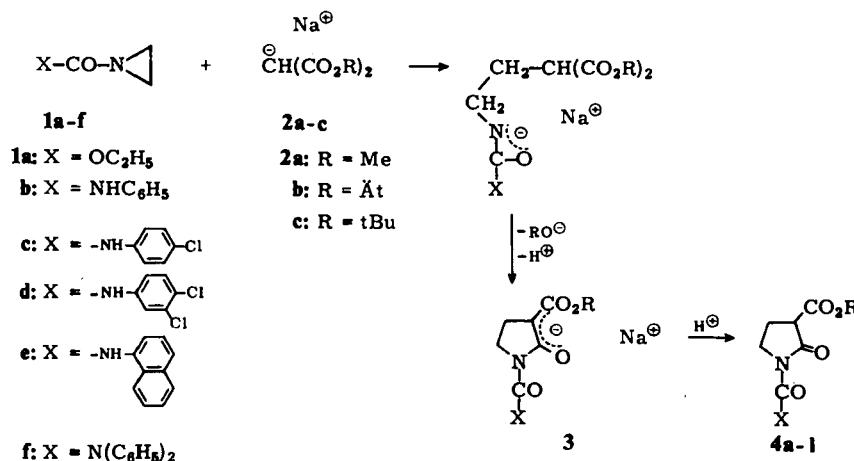
⁷⁾ H. Stamm und G. Führling, Tetrahedron Lett. 1970, 1937.

⁸⁾ H. Stamm, Tetrahedron Lett. 1971, 1205.

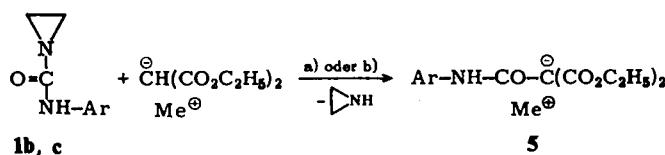
⁹⁾ A. Hassner und A. Kascheres, Tetrahedron Lett. 1970, 4623.

¹⁰⁾ W. Klötzer, Monatsh. Chem. 101, 1841 (1970).

kohlenstoff an und verdrängt letzten Endes dann den intakten Aziridinring von der Carbonylgruppe⁷⁾, so daß die (enolisierten) C-(Phenylcarbamoyl)-Derivate des Malonitrils bzw. Cyanessigesters entstehen.



	X	R	X	R
4a	OC ₂ H ₅	Ät	b	-NH-  Cl
b	OC ₂ H ₅	tBu		Cl.
c	NHC ₆ H ₅	Me	i	-NH-  Cl
d	NHC ₆ H ₅	Ät		Cl.
e	NHC ₆ H ₅	tBu	j	-NH- 
f	-NH-  Cl	Ät		tBu
g	-NH-  Cl	tBu	k	N(C ₆ H ₅) ₂
			l	N(C ₆ H ₅) ₂



6a: Ar = C₆H₅

b: Ar = C₆H₄-Cl-(4)

a) Tetrahydrofuran 65 °C bzw. $(\text{CH}_3\text{OCH}_2)_2$ 70 °C, Me = Na:

1b → 14% bzw. 18% 6a.

b) C_6H_6 80 °C, Me = Li, Zusatz von LiBr:

1c → 49% 4f + 13% 6b.

Tab. 1. Synthese der 1,3-Diacyl-2-pyrrolidone **4a–l**

Nr.	Na oder NaH ^{a)} mmol	CH ₂ (CO ₂ R) ₂ ^{b)} mmol	1 mmol	Lösungs- mitte ^{b,c)}	Umsetzung ^{d)}	Ausb. (%) und Produkt
1	100	200	100 1a	100 ml ROH	4 d RT	45 ^{e)} 4a
2	37	50	37 1a	25 ml ROH	2 d RT	55 ^{f)} 4a
3	100	100	50 1a	100 ml ROH	3 d RT	53 ^{e)} 4a
4	50	100	50 1a	50 ml ROH	5 d RT	18 ^{g)} 4b
5	100	100	100 1b	200 ml THF	12 d RT	35 4c (roh 47)
6	200	200	50 1b	120 ml ROH	2 d RT	58 4d
7	100	100	50 1b	100 ml ROH	1 d RT	76 4e
8	100	200	50 1b	100 ml ROH	1 d RT	66 4e (roh 82)
9	50	50	50 1b	100 ml ROH + 100 ml C ₆ H ₆	1 d RT	33 4e (roh 56)
10	20	20	20 1c	30 ml ROH + 10 ml DME	1 d RT	49 4f
11	20	20	20 1c	60 ml ROH	4 d RT	47 ^{h)} 4g
12	20	20	20 1d	20 ml ROH + 20 ml DME	2.5 d RT	46 4h
13	20	30	20 1d	50 ml ROH	2 d RT	56 ^{h)} 4i
14	20	30	10 1e	75 ml ROH	7 d RT	18 ^{h)} 4j
15	20	20	20 1f	50 ml ROH	6 h ST	24 4k
16	100	100	50 1f	100 ml ROH + 3 h ST	5 d RT + 3 h ST	18 4l

^{a)} Als 50proz. Dispersion in Weißöl. Bei den meisten Umsetzungen von Malonsäure-di-*tert*-butylester verwendet R entsprechend R im jeweiligen Produkt 4.

^{b)} THF = Tetrahydrofuran, DME = Dimethoxyäthan.

^{d)} RT = Raumtemperatur, bei *tert*-Butylalkohol zum Flüssighalten manchmal auf 25–30°C erwärmt. ST = Siedetemperatur.

^{e)} Destilliert.

^{f)} Nicht destilliert, aber laut ¹H-NMR von hoher Reinheit. Reinigung durch gründliches Auswaschen des Natriumsalzes 3 mit Äther und Dichlormethan.

^{g)} Kurzweidestilliert.

^{h)} Rohausb. wesentlich höher.

Malonsäure-dialkylester reagieren in Form ihrer Natriumverbindungen **2a–c** mit den 1-Acyiaziridinen **1a–f** unter Ringöffnung und nachfolgender intramolekularer Aminolyse einer Estergruppe zu den 1-Acyl-3-alkoxycarbonyl-2-pyrrolidonen **4a–l**, den ersten Vertretern der noch nicht beschriebenen 1,3-Diacyl-2-pyrrolidone. Da aus den Reaktionsmischungen die schwer löslichen Natriumsalze **3** ausfallen und die Umsetzungen selbst im allgemeinen bei Raumtemperatur ablaufen, werden diese Verbindungen bequem zugänglich (Tab. 1). Nur zur Herstellung der Verbindungen **4k** und **4l** ist Erwärmen erforderlich, offenbar aufgrund einer sterischen Hemmung. Da eine sterische Hemmung der Aziridinringöffnung bei **1f** wegen dessen glatter Reaktion mit sperrigen Alkoholaten und Phenolaten¹⁾ unwahrscheinlich ist, muß die Hemmung beim nachfolgenden Cyclisierungsschritt wirksam werden in Übereinstimmung mit gleichartigen Erfahrungen bei der Umsetzung von Malonestern mit Aziridinbasen⁴⁾. Über die sich damit ergebende Möglichkeit zur Isolierung von primä-

ren Ringöffnungsprodukten solcher 1-Acylaziridine wird gesondert berichtet werden. Große Raumfüllung auf Seiten der Alkoholkomponente des Malonesters scheint dagegen keinen eindeutigen Hemmeffekt auf einen der beiden Reaktionsschritte auszuüben, wie die Umsetzungen mit Malonsäure-di-*tert*-butylester zeigen (Ausbeuten an **4b**, **4e**, **4g**, **4i** und **4l**, Tab. 1).

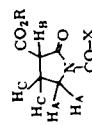
Die Ausbeuten an **4** streuen, hängen aber bei ein und denselben Reaktionspartnern anscheinend nur wenig von Lösungsmittelmenge und vom Mengenverhältnis der Reaktionspartner ab. Ein Überschuß an Malonester scheint entbehrlich zu sein, obwohl prinzipiell die Gefahr einer konkurrierenden Reaktion der eingesetzten 1-Acylaziridine mit den im allgemeinen als Lösungsmittel verwendeten Alkoholen gegeben ist¹¹). Die Rohausbeuten sind meist um etwa 5–20% d. Th. höher, teilweise sehr viel höher, so daß allein schon durch verbesserte Aufarbeitung Ausbeutesteigerungen zu erwarten sind. Abgesehen von dem noch zu besprechenden Lösungsmittelseinfluß wurden die Auswirkungen von Variationen der Reaktionsbedingungen nicht näher untersucht. Die angegebene Reaktionsdauer (Tab. 1) ist manchmal für eine vollständige Umsetzung vielleicht noch nicht ausreichend. Andererseits besteht Verdacht, daß zu langes Stehenlassen der alkoholischen Reaktionsmischungen eine allmähliche Zersetzung der Reaktionsprodukte **4** zur Folge hat. Vermutlich liegt daher die optimale Reaktionsdauer im Durchschnitt etwa bei zwei bis fünf Tagen (Raumtemperatur). Eine spürbare Ausbeuteminderung dürfte wohl erst nach viel längerem Zeitraum eintreten, da sich immerhin z. B. **4d** als Natriumsalz **3** durch Aufkochen in Methanol ohne durchgreifende Zersetzung zu **4c** (als Natriumsalz **3**) umestern läßt.

Bei Vergleich von Versuch 5 mit Versuch 6 bzw. von Versuch 9 mit Versuch 7 und 8 (Tab. 1) drängt sich der Verdacht auf, daß andere Lösungsmittel als Alkohole die Gesamtreaktion verlangsamen oder die Bildung anderer Produkte begünstigen. Streng beweiskräftig sind diese Vergleiche wegen der abweichenden Konzentrationsverhältnisse vielleicht noch nicht. Führt man nun eine entsprechende Umsetzung in Tetrahydrofuran bzw. 1,2-Dimethoxyäthan unter Erwärmen durch, kann man als Produkt des Enolatangriffs an der Carbonylgruppe von **1** z. B. aus **1b** die Verbindung **6a** erhalten. Ähnlich wurde bei einer Umsetzung von **1c** mit Malonsäure-diäthylester in siedendem Benzol nach der Methode der „Malonesteralkylierung im sauren Medium“^{3–5}) neben dem Ringöffnungsprodukt **4f** auch das Carbonylreaktionsprodukt **6b** isoliert. Die in diesen Versuchen beobachtete Schwerlöslichkeit von **6a** und **6b** wie auch von ihren Salzen **5** in organischen Lösungsmitteln macht es unwahrscheinlich, daß bei den Umsetzungen der Tab. 1 wesentliche Mengen analoger Carbonylreaktionsprodukte entstanden waren. Aus diesen wenigen orientierenden Versuchen ergibt sich damit, daß die Konkurrenz zwischen Aziridinringöffnung und Carbonylreaktion bei 1-Acylaziridinen nicht nur von der Struktur des angreifenden Nucleophils sondern auch von den Reaktionsbedingungen beeinflußt werden kann.

Die IR-Spektren der Verbindungen **4a**–**l** (Tab. 3) zeichnen sich erwartungsgemäß durch verhältnismäßig hohe Wellenzahlen für Pyrrolidon-Carbonylbande und 1-Acyl-Carbonylbande aus, was besonders bei **4a** und **4b** hervorsticht. Der kombinierte Elektronensog der beiden Carbonylgruppen am Pyrrolidonstickstoff verschiebt auch die ¹H-NMR-Signale (Tab. 2) der 5-Methylengruppe deutlich zu tieferem Feld im Vergleich zu 1-Alkylpyrrolidonen (δ um 3.3 ppm⁵), während ein entsprechender Effekt für die 4-Methylengruppe nur gering ist.

Tab. 2. $^1\text{H-NMR}$ -Spektren der 1,3-Diacyl-2-pyrrolidone **4a**–**1** in CDCl_3 gegen TMS intern (δ in ppm)

	H_A	H_B	H_C	Me	R	At	tBu	OCH_2CH_3	X	$\text{NH-Ar oder N}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$
									NH	Ar
4a	3.83 mc	3.53 mc (dd) $J_1 = 7.5$ Hz $J_2 = 9.2$ Hz	2.05–2.64 m		4.22 ^{a)} q $J = 7.2$ Hz	1.30 ^{a)} t		4.30 ^{a)} q $J = 7.2$ Hz		1.34 ^{a)}
4b	3.84 mc	3.47 mc (dd) $J_1 = 7.6$ Hz $J_2 = 9.0$ Hz	2.07–2.63 m				1.50 s	4.32 q $J = 7.2$ Hz	1.35 t	
4c	3.97 mc	3.74 mc (t) $J = 9$ Hz	2.07–2.68 m		3.84 s				10.40 s breit	6.94–7.72 m
4d	3.94 mc	3.70 mc (dd) $J_1 = 8.2$ Hz $J_2 = 9.0$ Hz	2.02–2.67 m		4.30 q $J = 7.0$ Hz	1.32 t			10.36 s breit	6.87–7.73 m
4e	3.96 mc	3.60 mc (dd) $J_1 = 7.9$ Hz $J_2 = 9.0$ Hz	2.06–2.65 m				1.53 s		10.40 s breit	6.48–7.71 m
4f	3.96 mc	3.62 mc (dd) $J_1 = 7.6$ Hz $J_2 = 9.2$ Hz	2.02–2.64 m		4.30 q $J = 7.0$ Hz	1.32 t			10.40 s breit	7.38 mc
4g	3.96 mc	3.62 mc (dd) $J_1 = 8.0$ Hz $J_2 = 8.8$ Hz	2.05–2.65 m				1.52 s		10.40 s breit	7.40 mc



Tab. 2 (Fortsetzung)

	H_A	H_B	H_C	M_e	R	$\ddot{A}t$	tBu	OCH_2CH_3	X	$NH\text{-Ar}$ oder $N(C_6H_5)_2$	NH	X
4h	3.97 mc	3.64 mc (dd) $J_1 = 7.6$ Hz $J_2 = 8.4$ Hz	2.04–2.68 m		4.28 q $J = 7.2$ Hz	1.32 t				10.37 s breit	7.35 ^b s ^c	7.77 s ^c
4i	3.97 mc	3.64 mc (dd) $J_1 = 8.0$ Hz $J_2 = 9.0$ Hz	2.05–2.60 m				1.52 s			10.50 s breit	7.36 ^b s ^c	7.79 s ^c
4j	4.02 mc	3.67 mc (dd) $J_1 = 7.8$ Hz $J_2 = 9.0$ Hz	2.07–2.65 m				1.55 s			10.98 s breit	7.23–8.30 m	
4k	3.88 mc	3.23 mc (dd) $J_1 = 7.0$ Hz $J_2 = 9.0$ Hz	1.97–2.54 m		4.09 q $J = 7.1$ Hz	1.18 t					7.28 s	
4l	3.84 mc	3.13 mc (dd) $J_1 = 7.4$ Hz $J_2 = 9.2$ Hz	1.97–2.65 m				1.37 s				7.27 s	

a) Signalordnung der beiden Äthylestergruppierungen unsicher, kann auch umgekehrt sein.

b) Die beiden α -Protonen.
c) Mit Andeutung von Feinstruktur.

Tab. 3. 1,3-Diacyl-2-pyrrolidone 4a-1

Schmp. °C	Summenformel (Mol.-Masse)	Analyse C H N	IR (KBr) (cm ⁻¹)			
			3-CO ₂ R	Pyrrolidon-C=O	1-CO-X	νNH out of plane
4a Sdp. 114–116°C/ 0.01 Torr n_D^{20} 1.4701	C ₁₀ H ₁₅ NO ₅ (229.2)	Ber. 52.40 6.60 Gef. 52.48 6.53	6.11 6.17	1754 ^{a)} 1736 Sch ^{a)}	1724 ^{a)} 1736 Sch ^{a)}	1789 ^{a)}
4b 30–33	C ₁₂ H ₁₉ NO ₅ (257.3)	Ber. 56.02 7.44 Gef. 56.31 7.39	5.44 5.28	1753 ca. 1750 a)	1720 1710 a)	1789 1788 a)
4c 89–91	C ₁₃ H ₁₄ N ₂ O ₄ (262.3)	Ber. 59.53 5.38 Gef. 59.53 5.31	10.68 10.58	1740 1714	1718 1714	1682 w 1552
4d 74–75	C ₁₄ H ₁₆ N ₂ O ₄ (276.3)	Ber. 60.86 5.84 Gef. 60.78 5.82	10.14 9.78	1756 ^{b)} 1734	1732 ^{b)} 1727	1708 ^{b)} 1684
4e 112–113	C ₁₆ H ₂₀ N ₂ O ₄ (304.4)	Ber. 63.14 6.62 Gef. 63.17 6.60	9.20 9.24	1735 Sch	1725 1719 1710	1682 1549 1538 Sch
4f 56–57	C ₁₄ H ₁₅ ClN ₂ O ₄ (310.7)	Ber. 54.11 4.87 Gef. 52.98 4.75	9.02 8.97	1735	1718 1710	1682 Sch 1560 1550 1539 Sch

Tab. 3 (Fortsetzung)

Schmp. °C	Summenformel (Mol.-Masse)	Analyse				3-CO ₂ R	Pyrrolidon-C=O	IR (KBr) (cm ⁻¹)		out of plane
		C	H	N	C=O			1-CO-X	Amid II	
4g	108-110	C ₁₆ H ₁₀ ClN ₂ O ₄ (338.8)	Ber. 56.72 5.65 Gef. 56.98 5.73	8.27 8.42	1748	1702	1691 Sch 1682 Sch	1557 1546	3205 3170	822 784
4h	97-98	C ₁₄ H ₁₄ Cl ₂ N ₂ O ₄ (345.2)	Ber. 48.72 4.09 Gef. 48.85 4.20	8.12 7.84	ca. 1735 Sch	1709	1692 1680 Sch	1532 Sch 1527	3205 3230	820 750
4i	108-109	C ₁₆ H ₁₈ Cl ₂ N ₂ O ₄ (373.2)	Ber. 51.49 4.86 Gef. 51.86 5.09	7.51 7.42	1736	1718	1693 Sch 1681 Sch	1542 1538 Sch	3260 3220	818 748
4j	93-95	C ₂₀ H ₂₂ N ₂ O ₄ (354.4)	Ber. 67.78 6.26 Gef. 67.86 6.24	7.90 7.77	1734	1729 1718 1713 Sch	1688	1569 Sch 1563 1556 Sch	3290 3260 3100	793 771 750
4k	132	C ₂₀ H ₂₂ N ₂ O ₄ (352.4)	Ber. 68.17 5.72 Gef. 67.93 5.74	7.95 8.18	1737	1718	1683 Sch 1674			756 697
4l	129	C ₂₂ H ₂₄ N ₂ O ₄ (380.5)	Ber. 69.46 6.36 Gef. 69.80 6.58	7.36 7.45	1738	1712	1692 1681 Sch			692 698 691

a) Als Film.
b) In CCl₄.

Abkürzungen: Sch = Schulter, w = relativ schwach.

Dem *Fonds der Chemischen Industrie* und ganz besonders der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* danken wir für die großzügige Förderung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil

Massenspektrometer MAT 311 der Firma Varian (Direkteinlaß), NMR-Spektrometer T 60 der Firma Varian, IR-Spektrometer 257 und 325 der Firma Perkin-Elmer.

Alle für die Umsetzungen benötigten Lösungsmittel wurden nach Standardmethoden getrocknet. Die 1-Acylaziridine **1a–f** wurden nach den in der Literatur¹¹⁾ angegebenen Methoden hergestellt.

Allgemeine Arbeitsmethode I

Zu einer Lösung des Natriums in der unten angegebenen Menge Äthanol wurden nacheinander der Malonsäure-diäthylester und das betreffende 1-Acylaziridin **1** (gegebenenfalls gelöst in dem nach Tab. I verbleibenden Lösungsmittel) gegeben und gegebenenfalls bis zum Lösen von **1** geschwenkt. Zum Aufarbeiten wurde der ausgefallene Niederschlag abgesaugt, mit Petroläther gewaschen, in Dichlormethan dispergiert, mit verd. Salzsäure gewaschen und dann mit Wasser neutral gewaschen. Der beim Eindampfen der getrockneten Dichlormethanlösung hinterbliebene Rückstand wurde wie unten angegeben umkristallisiert bzw. destilliert.

1,3-Bis(äthoxycarbonyl)-2-pyrrolidon (4a): Versuch 1: 100 ml Äthanol, Produkt destilliert. Versuch 2: 25 ml Äthanol. Niederschlag mit Äther und mit Dichlormethan gründlich gewaschen. Keine weitere Reinigung. Versuch 3: 100 ml Äthanol. Niederschlag mit Äther gewaschen. Produkt destilliert.

3-Äthoxycarbonyl-1-phenylcarbamoyl-2-pyrrolidon (4d): Versuch 6: 100 ml Äthanol. Niederschlag mit Äther und mit Petroläther gewaschen. Umkristallisiert aus Äthanol.

3-Äthoxycarbonyl-1-(4-chlorphenylcarbamoyl)-2-pyrrolidon (4f): Versuch 10: 20 ml Äthanol. Anstelle des Ausschüttelns mit verd. Salzsäure wurde der in Dichlormethan dispergierte Niederschlag mit Eisessig versetzt. Kristallisation im Kühlschrank, dann zweimal Umkristallisieren aus Petroläther.

3-Äthoxycarbonyl-1-(3,4-dichlorphenylcarbamoyl)-2-pyrrolidon (4h): Versuch 12: 20 ml Äthanol. Zweimal Umkristallisieren aus Cyclohexan.

3-Äthoxycarbonyl-1-diphenylcarbamoyl-2-pyrrolidon (4k): Versuch 15: 50 ml Äthanol. Kristallisation durch Anreiben mit Äther, dann Umkristallisieren aus Äthanol/Wasser.

Allgemeine Arbeitsmethode II

Die Natriumhydrid-Dispersion (50 proz. in Weißöl) wurde in der unten angegebenen Menge *tert*-Butylalkohol gelöst. Dazu wurden nacheinander der Malonsäure-di-*tert*-butylester und das jeweilige 1-Acylaziridin **1** (gegebenenfalls gelöst in der nach Tab. I verbleibenden Menge *tert*-Butylalkohol) gegeben und erforderlichenfalls unter Schwenken möglichst schnell gelöst. Zum Aufarbeiten wurde der ausgefallene Niederschlag abgesaugt (unter Flüssighalten des Lösungsmittels mit einem Fön) und, falls unten angegeben, ausgewaschen, sodann in Dichlormethan dispergiert und mit verd. Salzsäure kräftig geschüttelt. Die Dichlormethanphase wurde mit Wasser neutral gewaschen und dann im Rotationsverdampfer eingedampft. Der Rückstand wurde, wie unten angegeben, umkristallisiert bzw. destilliert.

1-Äthoxycarbonyl-3-*tert*-butoxycarbonyl-2-pyrrolidon (4b): Versuch 4: 50 ml *tert*-Butylalkohol. Niederschlag mit Petroläther gewaschen. Kurzwegdestillation bei 0.01 Torr und 115–125°C Badtemp. Das Destillat kristallisierte im Kühlschrank nach einiger Zeit.

¹¹⁾ H. Bestian, Liebigs Ann. Chem. **566**, 210 (1950).

3-tert-Butoxycarbonyl-1-phenylcarbamoyl-2-pyrrolidon (4e): Versuch 7: 100 ml *tert*-Butylalkohol. Natrium anstelle von Natriumhydrid-Dispersion. Niederschlag mit Äther gewaschen. Umkristallisiert aus Äther. Versuch 8: 100 ml *tert*-Butylalkohol. Niederschlag mit Äther gewaschen. Umkristallisiert aus Cyclohexan. Versuch 9: 100 ml *tert*-Butylalkohol. Natrium anstelle von Natriumhydrid-Dispersion. Niederschlag mit Äther gewaschen. Äther anstelle von Dichlormethan. Aus benzolischer Lösung durch Zusatz von Petroläther gefällt.

3-tert-Butoxycarbonyl-1-(4-chlorphenylcarbamoyl)-2-pyrrolidon (4g): Versuch 11: 20 ml *tert*-Butylalkohol. Zweimal umkristallisiert aus Ligroin.

3-tert-Butoxycarbonyl-1-(3,4-dichlorphenylcarbamoyl)-2-pyrrolidon (4i): Versuch 13: 50 ml *tert*-Butylalkohol. Umkristallisiert aus sehr viel Ligroin.

3-tert-Butoxycarbonyl-1-(1-naphthylcarbamoyl)-2-pyrrolidon (4j): Versuch 14: 50 ml *tert*-Butylalkohol. Umkristallisiert aus Ligroin.

3-tert-Butoxycarbonyl-1-diphenylcarbamoyl-2-pyrrolidon (4l): Versuch 16: 100 ml *tert*-Butylalkohol. Laut DC (Kieselgel HF₂₅₄ Merck, Aceton/Benzol 1:9) nach 5 d bei Raumtemp. keine merkliche Umsetzung. Niederschlag mit Petroläther gewaschen. Umkristallisiert aus Benzol.

3-Methoxycarbonyl-1-phenylcarbamoyl-2-pyrrolidon (4c): Versuch 5: 4.80 g (100 mmol) 50proz. Natriumhydrid-Dispersion (in Weißöl) wurden mit 30 ml Tetrahydrofuran übergossen und mit einer Lösung von 13.20 g (100 mmol) Malonsäure-dimethylester in 30 ml Tetrahydrofuran gemischt. Die entstandene Gallerte wurde nach Zugabe von weiteren 90 ml Tetrahydrofuran durch kräftiges Rühren zerkleinert. Unter Rühren wurde dann eine Lösung von 16.20 g (100 mmol) 1b in 50 ml Tetrahydrofuran zugegeben, wobei eine fast klare Lösung resultierte. Nach 12 d wurde der gebildete Niederschlag abgesaugt, mit Äther gewaschen, in Chloroform suspendiert, mit verd. Salzsäure gewaschen und dann mit Wasser neutral gewaschen. Die Chloroformlösung hinterließ beim Eindampfen 12.42 g (47%) rohes 4c, dessen Verunreinigungen durch Auskochen mit wenig Äther herausgelöst wurden.

Umsetzung von 2b mit 1b in heißem Tetrahydrofuran bzw. Dimethoxyäthan: Aus 0.96 g (20 mmol) Natriumhydrid-Dispersion (in Weißöl) in 30 ml Tetrahydrofuran und 3.20 g (20 mmol) Malonsäure-diäthylester wurde 2b hergestellt. Zu dieser Mischung wurde eine Lösung von 1.62 g (10 mmol) 1b in 25 ml Tetrahydrofuran gegeben, dann die schwach getrübte Mischung 6 h bei einer Badtemp. von 70°C erhitzt. Der gebildete Niederschlag wurde nach Erkalten abgesaugt, in Dichlormethan dispergiert und mit verd. Salzsäure geschüttelt. Die Dichlormethanolösung wurde nach Neutralwaschen eingedampft. Aus dem so erhaltenen Öl schieden sich beim Stehenlassen Kristalle von (*Phenylcarbamoyl*)malonsäure-diäthylester (6a) ab, die abgesaugt und mit Petroläther gewaschen wurden. Ausb. 14%. Schmp. 116–121°C.

IR (KBr): 3305 (NH), 3280 (NH), 3210 (NH), 3150 (NH), 3105 (NH), 1752 (Ester-C=O), 1747 Schulter (Ester-C=O), 1734 Schulter (Ester-C=O), 1730 (Ester-C=O), 1666 (Amid I), 1559 (Amid II), 758 („out of plane“), 690 cm⁻¹ („out of plane“). — MS (70 eV, 77°C): *m/e* = 279 (21%, M⁺), 233 (11%, M⁺ – C₂H₅OH), 160 (68%, CH₂(CO₂C₂H₅)₂⁺), 133 (32%), 132 (18%), 119 (77%, C₆H₅NCO⁺), 93 (100%, C₆H₅O⁺). — ¹H-NMR (CDCl₃): *δ* = 9.37 ppm (s breit, NH), 7.05–7.7 (m, C₆H₅), 4.45 (s, CH), 4.31 (q, *J* = 7.1 Hz, O–CH₂), 1.32 (t, *J* = 7.1 Hz, CH₃).

C₁₄H₁₇NO₅ (279.3) Ber. C 60.21 H 6.14 N 5.02 Gef. C 60.33 H 6.22 N 5.28

Die Umsetzung in Dimethoxyäthan, genauso durchgeführt, lieferte 6a in 18proz. Ausb.

*Umsetzung von Malonsäure-diäthylester mit 1c nach der Methode der „Malonesteralkylierung im sauren Medium“^{4,3-5)}: Eine Mischung von 3.20 g (20 mmol) Malonsäure-diäthylester, etwa 0.5 g Lithiumbromid und 50 ml Benzol wurde am Wasserabscheider azeotrop entwässert. Nach kurzem Abkühlen wurde 70 mg (10 mmol) Lithiumhydrid und dann 1.97 g (10 mmol) **1c** zugegeben, darauf 6 h zum Sieden erhitzt. Nach Erkalten wurde der unlösliche Teil der Reaktionsmischung abfiltriert, in Dichlormethan dispergiert und mit verd. Salzsäure ausgeschüttelt. Der in beiden Phasen nicht gelöste Teil wurde abfiltriert, mit Dichlormethan gewaschen und getrocknet. Die erhaltenen 0.78 g (26 %) Rohprodukt wurden aus Äthanol umkristallisiert: *(4-Chlorphenylcarbamoyl)malonsäure-diäthylester (6b)*, Ausb. 13 %, Schmp. 233–235°C (Gelbbraunfärbung).*

IR (KBr): 3300 (NH), 3260 (NH), 3200 (NH), 3135 (NH), 1757 (Ester-C=O), 1750 Schulter (Ester-C=O), 1732 Schulter (Ester-C=O), 1729 (Ester-C=O), 1663 (Amid I), 1546 (Amid II), 832 („out of plane“), 808 cm⁻¹ („out of plane“). – MS (70 eV, 64°C): *m/e* = 313 (<1 %, M⁺), 267 (<1 %, M⁺ – C₂H₅OH), 241 (25 %), 160 (3 %, CH₂(CO₂C₂H₅)₂⁺), 153 (13 %, ClC₆H₄NCO⁺), 133 (3 %), 132 (1 %), 127 (100 %, ClC₆H₄O⁺). Die entsprechenden ³⁷Cl-haltigen Ionen sind vorhanden. – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 9.27 ppm (s breit, NH), 7.40 (mc, C₆H₄Cl), 4.42 (s, CH), 4.30 (q, *J* = 7.1 Hz, O–CH₂), 1.32 (t, *J* = 7.1 Hz, CH₃).

C₁₄H₁₆ClNO₅ (313.7) Ber. C 53.59 H 5.14 N 4.42 Gef. C 53.48 H 4.98 N 5.02

Die mit Wasser neutral gewaschene Dichlormethanlösung hinterließ beim Eindampfen ein Öl, das im Kühlschrank kristallisierte. Nach dreimaligem Umkristallisieren aus Cyclohexan hinterblieben 1.52 g (49 %) unreines **4f** vom Schmp. 50–52°C, identifiziert durch IR- und ¹H-NMR-spektroskopischen Vergleich mit der in Versuch 10 erhaltenen Substanz.

[300/74]