

REAKTIONEN DER N-(ARYL)-MALEINAMIDSÄURE-METHYLESTER

M. AUGUSTIN und M. KÖHLER

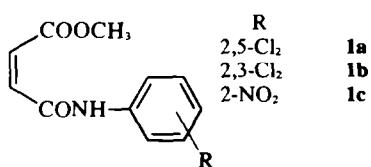
Sektion Chemie der Martin-Luther-Universität, Halle-Wittenberg, DDR

(Received in Germany 7 August 1975; Received in the UK for publication 12 February 1976)

Zusammenfassung—Die Reaktionen der N-(Aryl)-maleinamidsäuremethylester 1 mit NH- und SH-funktionellen Verbindungen bieten neue Möglichkeiten zur Synthese von 1,2-Dicarbonsäurederivaten 2-14. Mit Hydrazin geben 1a-c Pyrazolidinon-(3)-5-carbonsäureanilide 15. In ihrer Reaktivität gegenüber anderen bifunktionellen Nucleophilen werden 1 mit den N-(Aryl)-maleinimiden verglichen.

Abstract—The reactions of N-(Aryl)-maleamic acidmethylesters 1 with NH- and SH-functional compounds present new possibilities to synthesize 1,2-dicarboxylic derivates 2-14. With hydrazine 1a-c give pyrazolidinon-(3)-5-anilides 15. In their reactivity toward other bifunctional nucleophiles 1 are compared with the N-(Aryl)-maleinimides.

Über die Reaktivität der N-(Aryl)-maleinamidsäuremethylester 1, die aus N-(Aryl)-maleinsäuremonoamiden und Methanol zugänglich sind,¹ liegen bisher keine Angaben vor.



Als Endicarbonylverbindungen können sie mit Mononucleophilen an der Doppelbindung oder an den Carbonylgruppen reagieren, mit bifunktionellen Nucleophilen sind Ringschlussreaktionen zu erwarten.

1. Reaktionen mit NH- und SH-Komponenten

Die Verbindungen 1 isomerisieren in Gegenwart primärer und sekundärer aliphatischer und aromatischer Amine zu den N-(Aryl)-fumaramidsäuremethylestern 2. In diesem Verhalten gleichen sie den Maleinsäurediestern, deren aminkatalysierte Isomerisierung bekannt ist.²

Die Hydrolyse von 2 mit 5 %iger NaOH führt unter Verseifung der Estergruppierung zu den N-(Aryl)-fumarsäuremonoamiden 3. Die Anilidgruppe wird auf Grund ihrer geringeren Carbonylaktivität erst nach längerem Kochen mit 10 %iger NaOH hydrolysiert.

Nach einer primär bewirkten Isomerisierung von 1 zu 2 addieren sich bei längeren Reaktionszeiten Amine, wie Morpholin, Piperidin, Dimethylamin und Methylamin, unter Bildung von substituierten 2-Amino-succin-N-(aryl)-amidsäuremethylestern 4-7, die als Asparaginsäurederivate aufzufassen sind.

Mit aromatischen Aminen und Phenylhydrazin konnte selbst nach langen Reaktionszeiten keine Addition erreicht werden, es entstanden lediglich die entsprechenden isomerisierten Produkte 2. Da sich beim Einsatz von NH-Verbindungen die Doppelbindung als besonders reaktiv erwiesen hatte, sollte die Umsetzung mit den nucleophileren Thiolen ebenfalls zu den Additionsprodukten führen. Erwartungsgemäß wurden mit Thiophenol und Benzylmercaptan 2-(Phenyl)- bzw. (benzyl)-thio-N-(aryl)-succinamidsäuremethylester 8, 9

erhalten. Wir nehmen an, dass auch bei der Thioladdition als Primärprodukte die Fumarsäurederivate 2 entstehen, die aber auf Grund der hohen Additionsfreudigkeit der Mercaptane nicht zu isolieren sind.

Für die Struktur der Additionsprodukte bieten sich zwei Alternativen an, weil der Angriff des Nucleophils an beiden Kohlenstoffatomen der Doppelbindung erfolgen kann.

Die Massenspektren ergaben, dass übereinstimmend das in β -Stellung zur Methylestergruppe befindliche C-Atom der nucleophile Angriffsstelle ist, weil bei allen Additionsprodukten ein Fragment bei $m/e = MG - 73$ nachweisbar war, das der Abspaltung eines $-\text{CH}_2\text{COOCH}_3$ -Bruchstückes entspricht. Der Grund für einen derartigen Reaktionsverlauf könnte im grösseren Elektronenzug der Ester- gegenüber der Anilidgruppe liegen, der eine stärkere Aktivierung des C-Atoms 2 bewirkt.

Mit Ammoniak findet weder eine Isomerisierung noch eine Addition an der Doppelbindung statt, sondern die Methylestergruppe wird unter Bildung von N-(Aryl)-maleinsäurediamiden 10 angegriffen.

Beim Zusatz von Morpholin oder Thiophenol zur alkoholischen Lösung von 10 tritt sofort eine Isomerisierung zu den N-(Aryl)-fumarsäurediamiden 11 ein, die als schwerlösliche Niederschläge ausfallen.

Beim längeren Kochen von 11 mit Thiophenol entstehen die Additionsprodukte 12. Die gleichen Verbindungen erhielten wir bei der Aminolyse von 8.

Ebenfalls wurde die Estergruppe der Morpholinadukte 4 Aminolysereaktionen unterworfen. Mit Ammoniak entsteht das entsprechende Amid 13 und mit Hydrazin das Hydrazid 14.

2. Reaktionen mit bifunktionellen Nucleophilen

Mit bifunktionellen NH/NH- und NH/SH-Verbindungen kann 1 sowohl an der Doppelbindung als auch an der Estergruppe unter Ringschluss reagieren.

Mit Hydrazin entstehen bei Raumtemp. Pyrazolidinon-(3)-5-carbonsäureanilide 15. Die cyclische Struktur wird durch das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum belegt, in dem die Signale der olefinischen Protonen und der Estermethylgruppe fehlen und die Signale der aliphatischen Pyrazolidinon-(3)-wasserstoffe bei $\delta = 2.7$ bzw. 4.2 ppm auftreten.

Weit weniger gut als mit Hydrazin verlaufen die Cyclisierungsversuche mit Komponenten, in denen die

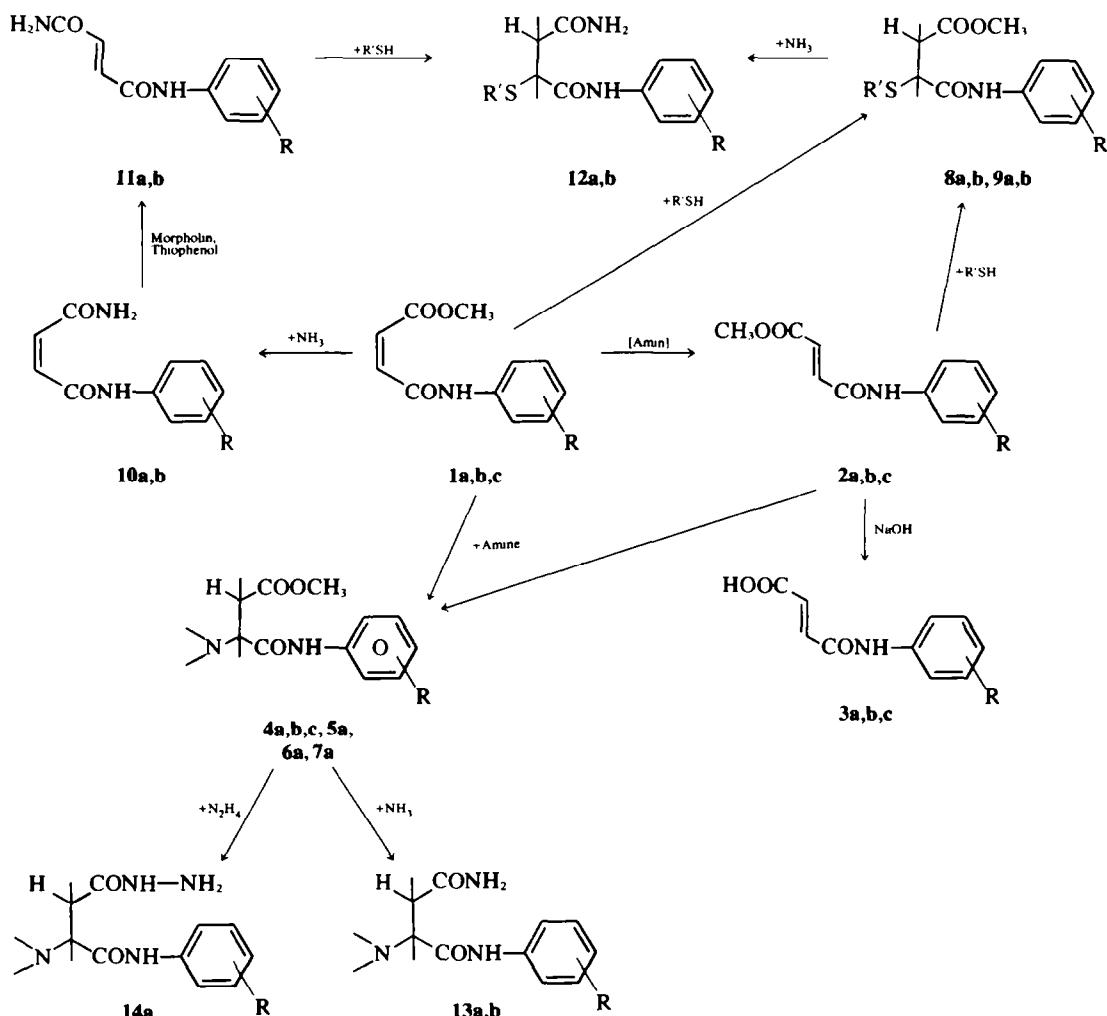


Abb. 1.

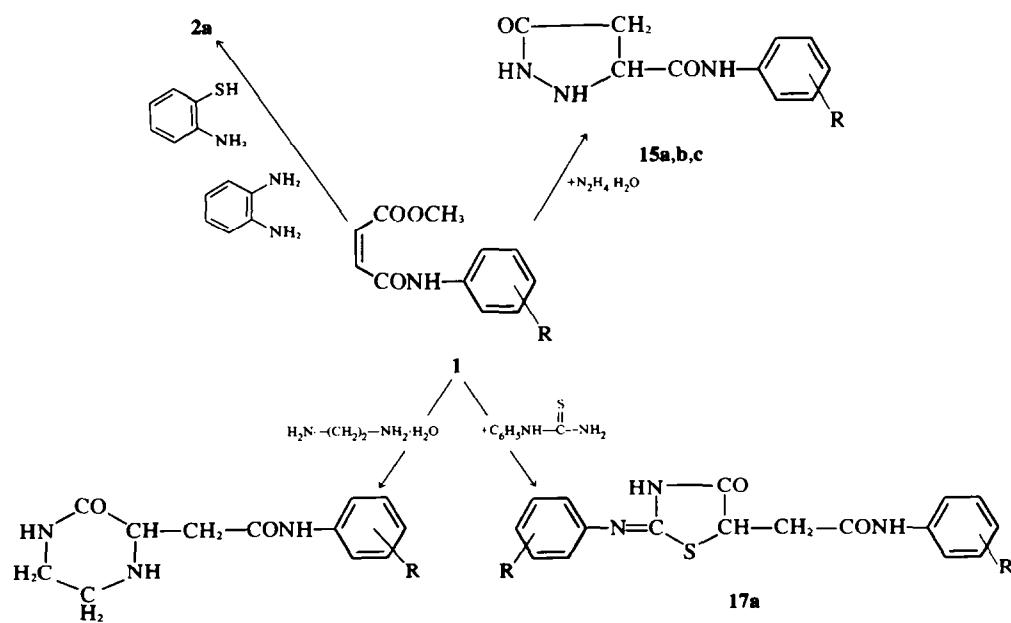


Abb. 2.

Aminogruppen durch zwei Kohlenstoffatome getrennt sind.

Nach mehrstündigem Kochen von **1** mit Äthyldiaminhydrat konnten 2-Oxo-3-acetanilido-piperazine **16** in sehr geringen Ausbeuten erhalten werden. Die Struktur ergibt sich neben der Elementaranalyse aus dem ¹H-NMR-Spektrum durch das Fehlen der olefinischen und Estermethysignale bzw. das Auftreten der aliphatischen Protonensignale.

Setzt man statt **1a** N-(2,5-Dichlorphenyl)-maleinimid mit Äthyldiaminhydrat um, so wird praktisch schon beim Zusammengießen der Komponenten das identische Produkt **16a** in nahezu quantitativer Ausbeute gebildet.

Bei der Reaktion von **1a** mit dem schwächer basischen *o*-Phenyldiamin konnte kein cyclisches Produkt isoliert werden, es fand eine Isomerisierung zu **2a** statt.

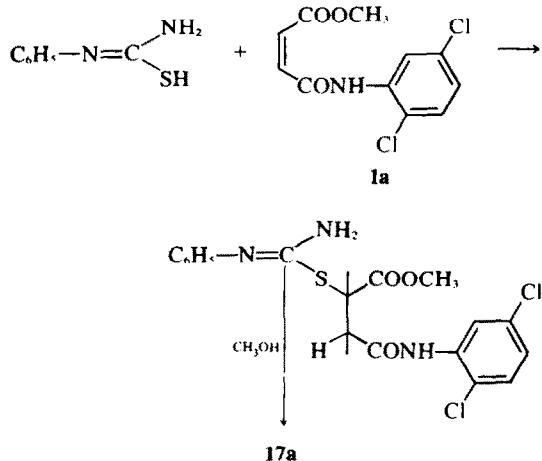
Als NH/SH-Verbindungen wurden N-Phenylthioharnstoff und *o*-Aminothiophenol mit **1** umgesetzt. Die Reaktionen dieser Verbindungen mit den N-(Aryl)-maleinimiden sind bekannt und führen zu den 2-Phenyliminothiazolid-4-on-5-acetaniliden³ bzw. 3-Oxo-2,3-dihydro-benzothiazin-2-acetaniliden,⁴ wobei im Primärschritt eine Addition der SH-Funktion an die Maleinimiddoppelbindung stattfinden kann.⁵

Aus **1a** und N-Phenylthioharnstoff entstand nach langer Reaktionszeit in geringer Ausbeute die zu erwartende cyclische Verbindung **17a**, die sich wesentlich leichter aus N-(2,5-Dichlorphenyl)-maleinimid bildet.

Die Umsetzung von **1a** mit *o*-Aminothiophenol ergab weder eine Addition der SH-Gruppe noch eine Cyclisierung, es fand eine Isomerisierung zu **2a** statt.

Aus den Untersuchungen geht eindeutig hervor, dass **1** gegenüber Verbindungen, in denen zwei nucleophile Gruppen durch ein oder zwei Atome getrennt sind, im Vergleich zu den N-(Aryl)-maleinimiden eine wesentlich geringere Neigung zur Cyclisierung zeigen.

Wir führen das auf die geringe Bildungstendenz des intermediären Additionsproduktes zurück, wie es am Beispiel von **1a** und N-Phenylthioharnstoff dargestellt ist.



Wie die Struktur der Additionsprodukte **4–9** zeigt, entspricht der für einen erfolgreichen Ringschluss notwendige Angriff der SH-Gruppe am C-Atom 1 nicht dem Reaktionsverhalten der N-(Aryl)-maleinamidsäuremethylester **1**. Bei den N-(Aryl)-maleinimiden sind die C-Atome der Doppelbindung gleichwertig, so dass sich die Addition und die anschliessende Aufspaltung des Imidringes glatt vollziehen können.

EXPERIMENTELLER TEIL

Die IR-Spektren wurden an einem UR 20 VEB Carl Zeiss Jena in Nujol, die ¹H-NMR-Spektren an einem Spektrometer HA-100 D-15 in Dimethylsulfoxid-d₆ gegen Hexamethyldisiloxan extern aufgenommen.

N-(Aryl)-fumaramidsäuremethylester **2**. 0.02 Mol **1** werden unter Zusatz von 0.01 Mol Anilin in 50 ml Äthanol zwei h unter Rückfluss gekocht. Beim Abkühlen der Lösung kristallisiert das Produkt. Ausbeute: 85% (umkrist. Äthanol). **2a**: $\nu = 1655 \text{ cm}^{-1}$ (C=C); $\nu = 1680/1725 \text{ cm}^{-1}$ (CO); $\delta = 3.80 \text{ ppm}$ (CH₃); $\delta = 6.80 \text{ ppm}$ (olef. H).

N-(Aryl)-fumarsäuremonoamide **3**. 3 g von **2** werden mit 10 ml 5%iger wässr. NaOH aufgekocht. Es wird filtriert und das kalte Filtrat mit konz. HCl angesäuert. Der entstandene Niederschlag wird mit Wasser gewaschen und aus Äthanol umkristallisiert. Einstündiges Kochen von **2** mit 10%iger NaOH gibt nach Ansäuern Fumarsäure.

Substituierte 2-Amino-succin-N-(aryl)-amidsäuremethylester **4–7**. 0.02 Mol von **1** und 0.02 Mol des entsprechenden Amins werden drei h in 50 ml Äthanol unter Rückfluss gekocht. Nach dem Einengen der Lösung fällt das Produkt aus, es wird aus Äthanol umkristallisiert. **4a**: $\nu = 1710/1745 \text{ cm}^{-1}$ (CO); $\nu = 3300 \text{ cm}^{-1}$ (NH); **5a**: $\nu = 1715/1745 \text{ cm}^{-1}$ (CO); $\nu = 3100–3300 \text{ cm}^{-1}$ (NH).

Substituierte 2-Thio-succin-N-(aryl)-amidsäuremethylester **8**, **9**. 0.02 Mol von **1** werden mit 0.02 Mol des Mercaptans zwei h in 50 ml Äthanol unter Rückfluss gekocht. Nach dem Einengen der Lösung kristallisiert das Produkt in feinen weissen Nadeln aus. Es wird zweimal aus Methanol umkristallisiert. **8a**: $\nu = 1665/1745 \text{ cm}^{-1}$ (CO); $\nu = 3200–3300 \text{ cm}^{-1}$ (NH); **9a**: $\nu = 1665/1730 \text{ cm}^{-1}$ (CO); $\nu = 3200–3300 \text{ cm}^{-1}$ (NH).

In den ¹H-NMR-Spektren der Verbindungen **4–9** fehlen die olefinischen Protonensignale, während die Methylesterprotonensignale bei $\delta = 3.80 \text{ ppm}$ auftreten. Die Signale der durch die Addition entstandenen aliphatischen Wasserstoffatome liegen im Bereich $\delta = 3.60–2.70 \text{ ppm}$.

Tabelle 1.

	CH ₃ OOC	HOOC			
	CONH–	CONH–			
	R	R			
2	F. [°C]	Formel MG	C Ber. Gef.		
2a	164–166	C ₁₁ H ₁₂ Cl ₂ NO ₃ 273.99	48.25 47.96	3.31 3.27	5.11 5.00
2b	160–161	C ₁₁ H ₁₂ Cl ₂ NO ₃ 273.99	48.25 48.41	3.31 3.21	5.11 4.89
2c	123–124	C ₁₁ H ₁₀ N ₂ O ₃ 250.20	52.78 52.97	4.00 4.17	11.19 11.53
3a	226–228	C ₁₀ H ₁₁ Cl ₂ NO ₃ 259.16	46.30 46.41	2.72 2.93	5.41 5.63
3b	242	C ₁₀ H ₁₁ Cl ₂ NO ₃ 259.16	46.30 46.20	2.72 2.51	5.41 5.55
3c	201–203	C ₁₀ H ₁₀ N ₂ O ₃ 236.18	50.80 51.12	3.39 3.61	11.76 12.13

N-(Aryl)-maleinsäurediamide **10**. 0.04 Mol von **1** werden in 100 ml Methanol gelöst. Zur warmen Lösung gibt man 20 ml 25%ige wässrige Ammoniaklösung und lässt die Mischung fünf h bei Raumtemp. stehen. Beim Einengen auf die Hälfte des Ausgangsvolumens kristallisiert das Produkt. Ausbeute: 50% (umkrist. Methanol). **10a**: $\nu = 1660/1700 \text{ cm}^{-1}$ (CO); $\nu = 3200/3400 \text{ cm}^{-1}$ (NH); $\delta = 6.60 \text{ ppm}$ (olef. H).

N-(Aryl)-fumarsäurediamide **11**. Eine alkoholische Lösung von 0.02 Mol **10** wird in der Hitze mit 1 ml Morpholin versetzt. Es fällt ein weisser Niederschlag aus, der abfiltriert und mit Äther

Tabelle 2.

R'	Ausb.%	F. [°C]	Formel MG	4-9		
				C Ber. Gef.	H	N
4a	Morpholino	65	109-111 361.22	C ₁₅ H ₁₈ Cl ₂ N ₂ O ₄ 49.89	5.03	7.76
4b	Morpholino	72	135-136 361.22	C ₁₅ H ₁₈ Cl ₂ N ₂ O ₄ 49.89	5.03	7.76
4c	Morpholino	55	119-120 337.33	C ₁₅ H ₁₉ N ₃ O ₄ 53.45	5.64	12.46
5a	Piperidino	50	87-89 359.25	C ₁₆ H ₂₀ Cl ₂ N ₂ O ₃ 53.46	5.58	7.81
6a	Dimethylamino	42	75-76 319.18	C ₁₃ H ₁₆ Cl ₂ N ₂ O ₃ 48.90	5.05	8.77
7a	Methylamino	35	169-170 305.16	C ₁₂ H ₁₄ Cl ₂ N ₂ O ₃ 47.27	4.59	9.18
8a	Thiophenyl	55	118-119 384.28	C ₁₇ H ₁₅ Cl ₂ N ₂ O ₃ S 53.18	3.19	3.65
8b	Thiophenyl	50	100-102 384.28	C ₁₇ H ₁₅ Cl ₂ N ₂ O ₃ S 53.18	3.19	3.65
9a	Thiobenzyl	60	142 398.30	C ₁₈ H ₁₇ Cl ₂ N ₂ O ₃ S 54.25	4.31	3.52
9b	Thiobenzyl	52	77 398.30	C ₁₈ H ₁₇ Cl ₂ N ₂ O ₃ S 54.25	4.31	3.52
				54.99	4.22	3.36

gewaschen wird. Ausbeute: quantitativ. **11a**: $\nu = 1660/1710$ cm⁻¹ (CO); $\nu = 3340/3490$ cm⁻¹ (NH).

2-Phenylthio-(N-aryl)-bernsteinsäurediamide 12. Durch Aminolyse von **8**: 0.02 Mol von **8** werden mit 15 ml 25%iger wässr. Ammoniaklösung sieben h in Äthanol unter Rückfluss gekocht. Nach dem Einengen der Lösung kristallisiert das Produkt. Ausbeute: 45% (umkrist. Methanol).

Durch Thiophenoladdition an **11**: 0.02 Mol von **11** werden mit 3 ml Thiophenol und 0.2 ml Triäthylamin sechs h in Äthanol unter Rückfluss gekocht. Nach dem Einengen der Lösung kristallisiert das Produkt. Ausbeute: 72%. **12a**: F. 159-160°C. C₁₆H₁₄Cl₂N₂O₂S (369.27) Ber. C, 52.05; H, 3.82; N, 7.80; Gef. C, 52.03; H, 3.55; N, 6.99; $\nu = 1665/1700$ cm⁻¹ (CO); $\nu = 3160/3380$ cm⁻¹ (NH). **12b**: F. 173°C (umkrist. Äthanol). C₁₆H₁₄Cl₂N₂O₂S (369.27) Gef. C, 52.31; H, 3.80; N, 8.02.

2-Morpholino-(N-aryl)-bernsteinsäurediamide 13. Aus **4** und 25%igem wässr. Ammoniak analog **12**. **13a**: F. 214-215°C (umkrist. Äthanol); Ausbeute: 63%; C₁₄H₁₇Cl₂N₃O₃ (346.21) Ber. C, 48.62; H, 4.94; N, 12.13; Gef. C, 48.31; H, 4.64; N, 11.77; $\nu = 1680/1710$ cm⁻¹ (CO); $\nu = 3160/3380$ cm⁻¹ (NH). **13b**: F. 185-187°C (umkrist. Äthanol); Ausbeute: 70%; C₁₄H₁₇Cl₂N₃O₃ (346.21) Gef. C, 48.70; H, 4.84; N, 11.72.

2-Morpholino-bernsteinsäure-(N-arylamido)-hydrazide 14. Aus **4** und 25%igem Hydrazinhydrat analog **12**. **14a**: F. 176-177°C (umkrist. Methanol); Ausbeute: 57%; C₁₄H₁₇Cl₂N₃O₃ (361.23) Ber. C, 46.60; H, 5.03; N, 15.05; Gef. C, 46.43; H, 5.26; N, 15.48; $\nu = 1650/1700$ cm⁻¹ (CO); $\nu = 3260/3350$ cm⁻¹ (NH).

Pyrazolidinon-(3)-carbonsäure-(5)-N-(aryl)-amide 15. Aus **1** und 25%igem Hydrazinhydrat analog **10**. **15a**: $\nu = 1700/1760$ cm⁻¹ (CO); $\nu = 3100/3400$ cm⁻¹ (NH); $\delta = 4.20$ ppm (CH); $\delta = 3.00-2.40$ ppm (CH₂).

Tabelle 3.

F. [°C]	Formel MG	C Ber. Gef.	H	N	10			11		
					10a	10b	11a	11b	11a	11b
146-147	C ₁₀ H ₈ Cl ₂ N ₂ O ₂ 259.09	46.31 46.55	3.11 3.15	10.72 10.80						
165-166	C ₁₀ H ₈ Cl ₂ N ₂ O ₂ 259.09	46.63	3.03	10.57						
290 Zers.	C ₁₀ H ₈ Cl ₂ N ₂ O ₂ 259.09	46.46	3.07	10.69						
250 Zers.	C ₁₀ H ₈ Cl ₂ N ₂ O ₂ 259.09	46.82	3.15	10.94						

Tabelle 4.

F. [°C]	Formel MG	C Ber. Gef.	H	N	15		
					15a	15b	15c
195-197	C ₁₀ H ₈ Cl ₂ N ₃ O ₂ 274.11	43.78 44.15					
203-205	C ₁₀ H ₈ Cl ₂ N ₃ O ₂ 274.11	43.78 43.82					
180	C ₁₀ H ₁₀ N ₃ O ₄ 250.21	47.90 47.89					

Die Umsetzungen von **1** mit Äthylendiaminhydrat, o-Phenyldiamin, N-Phenylthiobarnstoff und o-Aminothiophenol wurden in siedendem Äthanol durchgeführt. **16a**: F. 217-219°C (umkrist. Äthanol); C₁₂H₁₃Cl₂N₃O₂ (302.16) Ber. C, 46.78; H, 4.34;

N, 13.85; Gef. C, 47.00; H, 4.23; N, 13.89. $\nu = 1635/1670 \text{ cm}^{-1}$ (CO); $\nu = 3300 \text{ cm}^{-1}$ (NH); $\delta = 4.20\text{--}3.20 \text{ ppm}$ (aliph. H).

²K. Nozaki, *J. Am. Chem. Soc.* **63**, 2681 (1941).

³D. H. Marrian, *J. Chem. Soc.* 1797 (1949).

⁴M. Augustin und R. Pasche, unveröff.

LITERATUR

¹H. Schwartz, *D.A.S.* 1 261 511 (1963); H. Schwartz, *Fr.P.* 1.348.769 (1963).

⁵M. Augustin, W.-D. Rudorf und R. Pasche, *Z. Chem.* **14**, 434 (1974).