

Wilhelm Flitsch und Volker von Weissenborn

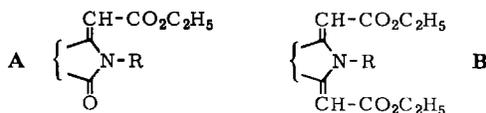
Zur Umsetzung von Imiden mit Äthoxyacetylen

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Universität Münster/Westf.

(Eingegangen am 7. Mai 1966)

Die Reaktion cyclischer Imide mit Äthoxyacetylen-magnesiumbromid führt, nach säurekatalysierter Umlagerung, zu Äthoxycarbonylmethylen-lactamen **A** (**2a**, **4a**). Aus diesen bilden sich in der gleichen Weise Verbindungen **B** (**2b**, **4b**), in denen beide Sauerstoffatome des Imidsystems durch Äthoxycarbonylmethylen-Gruppen ersetzt sind. Es wird über Eigenschaften der Verbindungen **2b** und **4b** berichtet.

Cyclische Imide reagieren mit Bromessigester nach Reformatski zu Alkoxycarbonylmethylen-lactamen **A** 1, 2).



Nucleophile Reagenzien greifen an der „Amidgruppe“ und nicht an der „Estergruppe“ des Systems an³⁾. Dieses Verhalten läßt sich deuten, wenn man berücksichtigt, daß in **A** Amidgruppe und Estergruppe über eine Doppelbindung konjugiert sind, so daß eine gewisse Analogie zu den Imiden vorliegt. Da derartige Verbindungen nicht mehr nach Reformatski reagieren²⁾, sind die Carbonylgruppen weniger reaktionsfähig als die der Imide. Eine kinetische Untersuchung der alkalischen Hydrolyse der Äthoxycarbonylmethylen-lactame **A** stützt diesen Befund⁴⁾.

Wir haben die Äthoxycarbonylmethylen-lactame **2a** und **4a** aus den Imiden und Äthoxyacetylen-magnesiumbromid⁵⁾ dargestellt. Als Zwischenprodukte treten Addukte (**1a**, **3a**) auf, die in Gegenwart von Mineralsäuren zu **2a** und **4a** umgelagert werden.

1) R. Lukeš, Collect. czechoslov. chem. Commun. **4**, 81 (1932), C. 1932 I, 3062; R. Lukeš und F. Šorm, ebenda **12**, 630, 637 (1947), C. A. **42**, 5911 (1948); F. Micheel und H. Albers, Liebigs Ann. Chem. **581**, 225 (1953).

2) R. Lukeš und K. Smolek, Collect. czechoslov. chem. Commun. **7**, 476 (1935), C. 1936 I, 2081; F. Micheel und W. Flitsch, Chem. Ber. **94**, 1751 (1961).

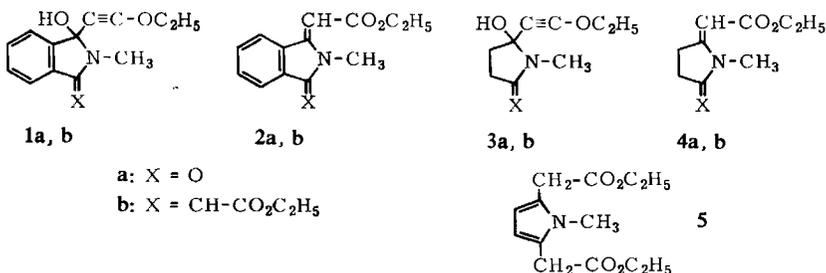
3) R. Lukeš und J. Přeučil, Collect. czechoslov. chem. Commun. **7**, 482 (1935), C. 1936 I, 2081.

4) W. Flitsch, Habilitationsschrift, Univ. Münster 1962.

5) J. F. Arens in: Advances in Organic Chemistry, Bd. 2, S. 202, Interscience Publishers, New York 1960.

Die Struktur von **1a**, welches nicht in reiner Form erhalten wurde, findet im IR-Spektrum eine Stütze: ν_{OH} 3335, $\nu_{\text{C}\equiv\text{C}}$ 2295/cm. Mit Salzsäure entsteht 1-Oxo-2-methyl-3-äthoxycarbonylmethylen-isoindolin (**2a**), das durch Vergleich mit dem bekannten Produkt²⁾ charakterisiert wurde. Analog entsteht aus *N*-Methyl-succinimid über **3a** (ν_{OH} 3400, $\nu_{\text{C}\equiv\text{C}}$ 2290/cm) 1-Methyl-2-äthoxycarbonylmethylen-pyrrolidon-(5)¹⁾ (**4a**).

2a und **4a** wurden mit weiterem Äthoxyacetylen-magnesiumbromid zu **1b** und **3b** umgesetzt. Das IR-Spektrum von reinem **1b** (ν_{OH} 3300, $\nu_{\text{C}\equiv\text{C}}$ 2270/cm) bestätigt die Befunde bei den unreinen Produkten **1a**, **3a** und **3b**. Umlagerung mit verdünnter Mineralsäure gestattete die Darstellung von **2b** und **4b**.



N-Methyl-2.5-bis-äthoxycarbonylmethylen-pyrrolidin (**4b**) wurde von Willstätter⁶⁾ aus Methylamin und Succinyldiessigsäure-diäthylester erhalten und als *N*-Methylpyrrol-diessigsäure-(2.5)-diäthylester (**5**) angesprochen. Die Struktur **4b** ist jedoch wahrscheinlicher, wie unter anderem aus einem Vergleich der NMR-Spektren von **2b** und **4b**, die in der Tabelle zusammengefaßt sind, folgt.

Chemische Verschiebungen τ (CDCl₃, 60 MHz)

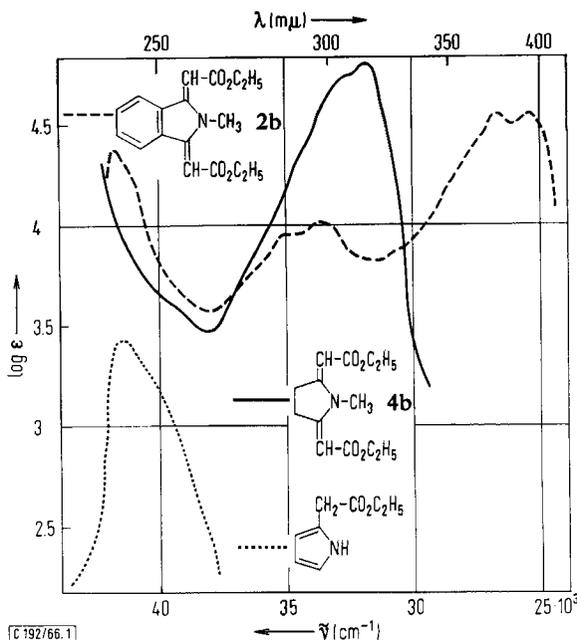
Gruppe	Verbindung	τ	Multiplizität	<i>J</i> (Hz)	relat. Signalfächen
-CH ₂ -CH ₃	2b	8.67	3	7	6.2
	4b	8.72	3	7	6.1
-CH ₂ -CH ₃	2b	5.75	4	7	4.2
	4b	5.84	4	7	4.0
=CH-CO ₂ R	2b	4.58	1		2.0
	4b	4.94	1		1.9
>N-CH ₃	2b	6.76	1		3.0
	4b	7.02	1		3.0
CH ₂ - CH ₂ -	4b	6.80	1		4.1
aromat. Protonen	2b	2.45	Multipllett		1.8
		0.75	Multipllett		2.0

Im NMR-Spektrum von **4b** und **5** ist kein Unterschied in der Zahl der Resonanzsignale, den Aufspaltungen und den relativen Intensitäten zu erwarten. Wichtig für

⁶⁾ R. Willstätter und A. Pfannenstiel, Liebigs Ann. Chem. **422**, 14 (1921).

die Unterscheidung beider Strukturen ist das 4.94- τ -Signal (**4b**), welches deutlich außerhalb des für β -ständige Pyrrolprotonen üblichen Bereichs von 2.83—4.41 τ liegt⁷⁾. In Übereinstimmung hiermit finden wir für die β -Protonen des Pyrrol-essigsäure-(2)-äthylesters⁸⁾ (in CDCl_3) einen τ -Wert von 4.17. Die Verschiebung zu kleineren Feldstärken beim Übergang von **4b** (4.94 τ) zu **2b** (4.58 τ) ist auf den Einfluß des aromatischen Systems in **2b** zurückzuführen.

Für **4b** sprechen ferner Unterschiede in den IR-Spektren von **4b** und Pyrrol-essigsäure-(2)-äthylester: Die CO-Valenzschwingungsbande der Estergruppe findet sich beim Pyrrol-essigsäure-(2)-äthylester bei 1722/cm, während **4b** eine durch Konjugation verschobene Bande bei 1707/cm zeigt.



Abbild. 1. UV-Spektren von *N*-Methyl-2.5-bis-äthoxycarbonylmethylen-pyrrolidin (**4b**), *N*-Methyl-1.3-bis-äthoxycarbonylmethylen-isoindolin (**2b**) und Pyrrol-essigsäure-(2)-äthylester in Chloroform

Erwartungsgemäß zeigt der Pyrrol-essigester im UV (Abbild. 1) eine dem Pyrrolkern entsprechende Bande⁹⁾ bei 240 $m\mu$. Die UV-Spektren von **2b** (Maximum 297, Schulter 285 $m\mu$) und **4b** (Maximum 315, Schulter 303 $m\mu$) entsprechen einander offensichtlich und zeigen Banden, die gegenüber der Bande des Pyrrol-essigesters (240 $m\mu$) bathochrom verschoben sind. Die längstwellige Absorption von **2b** tritt infolge Konjugation mit dem aromatischen System bei niedrigeren Wellenzahlen auf als in **4b**.

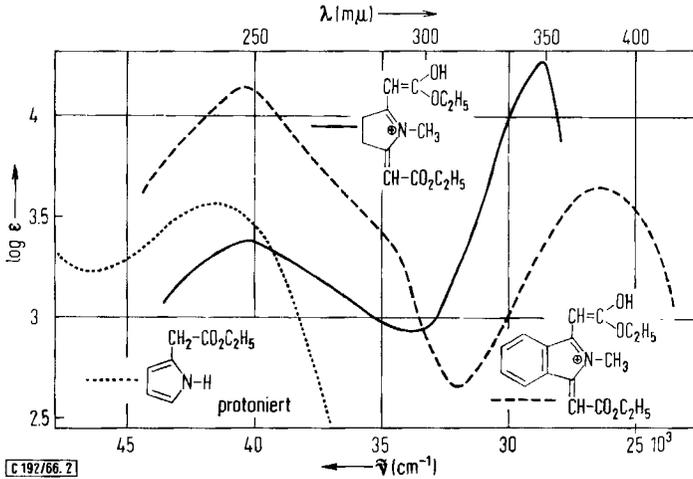
⁷⁾ H. Suhr, Anwendungen der kernmagnetischen Resonanz, S. 224, Springer Verlag, Berlin 1965.

⁸⁾ C. D. Nenitzescu und E. Solomonica, Ber. dtsch. chem. Ges. **64**, 1927 (1931).

⁹⁾ G. H. Cookson, J. chem. Soc. [London] **1953**, 2789.

Es ist bisher nicht gelungen, **4b** zum aromatischen **5** umzulagern.

2b und **4b** können als Enamine angesprochen werden. Es ist daher überraschend, daß sie gegen Mineralsäuren stabil sind: Lösungen von **2b** und **4b** zeigen in konz. Schwefelsäure über längere Zeit UV-spektroskopisch keinerlei Veränderung; **2b** konnte unverändert zurückgewonnen werden. Die UV-Spektren in konz. Schwefelsäure

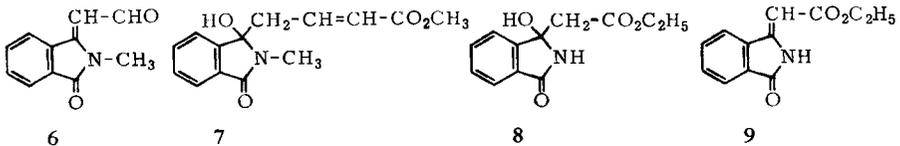


Abbild. 2. UV-Spektren von **4b** (—), **2b** (---) und Pyrrol-essigsäure-(2)-äthylester (-----) in konz. Schwefelsäure

(Abbild. 2) lassen eine bathochrome Verschiebung erkennen. Wahrscheinlich erfolgt die Protonierung am Sauerstoff, wodurch die Konjugation innerhalb des Chromophors verstärkt wird. Ein Vergleich der Spektren von **2b** und **4b** mit dem des Pyrrol-essigsäure-(2)-esters in konz. Schwefelsäure bestätigt nochmals die Struktur von **4b**.

Partielle Hydrierung der Dreifachbindung in **1a** und anschließende Behandlung mit Salzsäure führt zum Aldehyd **6**. Mit der Untersuchung der Eigenschaften dieser Verbindung sind wir beschäftigt.

Die Umsetzung von Imiden mit Äthoxyacetylen stellt neben der Reformatski-Reaktion eine Möglichkeit dar, Alkoxy-carbonylmethylen-lactame zu erhalten. Der Anwendungsbereich der Reformatski-Reaktion wurde bisher wenig untersucht: Lediglich Reaktionen *N*-substituierter Imide mit Bromessigester sind beschrieben^{1,2)}. Die folgenden aufgeführten Umsetzungen zeigen, daß die Reformatski-Reaktion bei Imiden allgemeiner anwendbar ist. *N*-Methyl-phthalimid reagiert mit γ -Brom-crotonensäure-methylester und Zink zu **7**:



Eine Wasserabspaltung aus diesem Produkt gelang nicht. Das aus Phthalimid, Bromessigester und Zink erhaltene **8** konnte zu **9** dehydratisiert werden. Es ist jedoch nicht möglich, Phthalimid mit γ -Brom-crotonester nach Reformatski umzusetzen.

Dem Landesamt für Forschung des Landes Nordrhein-Westfalen und dem Fonds der Chemischen Industrie danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit. Die NMR-Spektren wurden auf einem Herrn Prof. Dr. F. Micheel von der Deutschen Forschungsgemeinschaft zur Verfügung gestellten Spektrometer (Varian A 56/60) von Herrn Dipl.-Chem. H. Dallmann aufgenommen, wofür wir ebenfalls danken.

Beschreibung der Versuche

*1-Oxo-2-methyl-3-äthoxycarbonylmethylen-isoindolin (2a)*²⁾: 15 ccm einer 1.3 m Äthylmagnesiumbromid-Lösung wurden unter Stickstoff tropfenweise unter Rühren mit 1.5 g Äthoxyacetylen⁵⁾ in 5 ccm absol. Tetrahydrofuran versetzt. 10 Min. nach beendeter Äthan-Entwicklung wurden 2 g *N-Methyl-phthalimid* in möglichst wenig absol. Tetrahydrofuran unter Rühren zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde $\frac{1}{2}$ Stde. bei Raumtemp. belassen. Zersetzt wurde mit halbkonz. Salzsäure unter Eiskühlung. Die organische Phase wurde in Chloroform aufgenommen, mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Es wurde i. Vak. zur Trockne eingedampft; aus Isopropylalkohol Ausb. 1.50 g (52%), Schmp. und Misch-Schmp.²⁾ 109°. Das IR-Spektrum stimmte überein mit dem eines durch Reformatski-Reaktion²⁾ dargestellten Produktes.

*1-Methyl-2-äthoxycarbonylmethylen-pyrrolidon-(5) (4a)*¹⁾: 2 g *N-Methyl-succinimid* wurden in der beschriebenen Weise mit Äthoxyacetylen-magnesiumbromid umgesetzt. Zersetzung mit Salzsäure führte zu einem Sirup, der beim Köhlen kristallisierte. Umkristallisiert wurde aus Benzol oder Wasser. Ausb. 2.20 g (68%), Schmp. und Misch-Schmp. 123°. Das IR-Spektrum stimmte überein mit dem eines nach l. c.¹⁾ dargestellten Produktes.

1-Oxo-2-methyl-3-formylmethylen-isoindolin (6): 2 g *N-Methyl-phthalimid* wurden in der beschriebenen Weise mit Äthoxyacetylen-magnesiumbromid umgesetzt. Die Reaktionsmischung wurde mit verd. Ammoniumchloridlösung zersetzt, die organische Phase in Chloroform aufgenommen. Dessen Rückstand wurde in 50 ccm über Kaliumcarbonat destilliertem Essigester mit Pd/BaSO₄ in der Schüttelbirne hydriert. Die Wasserstoff-Aufnahme wurde nach etwa 2 Stdn. (ca. 150 ccm H₂) deutlich langsamer. Nach Abfiltrieren des Katalysators wurde die Lösung 10 Min. mit 50 ccm 0.02 n HCl geschüttelt, die organische Phase abgetrennt, mit Wasser gewaschen, über Kaliumcarbonat getrocknet und eingedampft. Aus Äthanol Ausb. 0.47 g (20%). Schmp. 180–181°.

C₁₁H₉NO₂ (187.2) Ber. C 70.58 H 4.85 N 7.48 Gef. C 70.87 H 4.85 N 7.70

1-Hydroxy-2-methyl-1-äthoxyäthynyl-3-äthoxycarbonylmethylen-isoindolin (1b): 2 g **2a** wurden in der schon beschriebenen Weise mit Äthoxyacetylen-magnesiumbromid umgesetzt, nach 30 Min. bei Raumtemp. mit verd. Ammoniumchloridlösung zersetzt und wie oben aufgearbeitet. Die Substanz ist in feuchtem Zustand luftempfindlich. Aus Benzol/Petroläther 1.70 g (65%), Schmp. 116–117° (Zers.).

C₁₇H₁₉NO₄ (301.4) Ber. C 67.75 H 6.36 N 4.65 Gef. C 67.81 H 6.33 N 4.66

N-Methyl-1,3-bis-äthoxycarbonylmethylen-isoindolin (2b): 2 g **2a** wurden in der üblichen Weise mit Äthoxyacetylen-magnesiumbromid umgesetzt. Nach Zersetzung mit halbkonz. Salzsäure und Aufarbeiten aus Äthanol Ausb. 0.70 g (27%). Schmp. 170–171°.

C₁₇H₁₉NO₄ (301.4) Ber. C 67.75 H 6.36 N 4.65 Gef. C 67.85 H 6.30 N 4.57

UV (CHCl₃): λ_{\max} 240.5 m μ (log ϵ 4.37), 285 (3.86), 297 (4.02), 375 (4.54) und 392 (4.55).

2b konnte auch aus **1b** durch Umlagerung mit verd. Salzsäure in Chloroform mit 82% Ausb. erhalten werden. Die Verbindung zeigt mit Ehrlichs Reagens keine Farbreaktion.

N-Methyl-2,5-bis-äthoxycarbonylmethylen-pyrrolidin (**4b**): 2 g **4a** wurden in der beschriebenen Weise mit Äthoxyacetylen-magnesiumbromid umgesetzt und aufgearbeitet. Aus Äthanol oder Benzol Ausb. 1.80 g (65%). Schmp. und Misch-Schmp.⁶⁾ 162°.

$C_{13}H_{19}NO_4$ (253.3) Ber. C 61.64 H 7.56 N 5.53 Gef. C 61.76 H 7.62 N 5.66

UV ($CHCl_3$): λ_{max} 305 m μ (log ϵ 4.72), 315 (4.80).

Das IR-Spektrum stimmt überein mit dem eines nach Willstätter⁶⁾ dargestellten Produktes.

3-Hydroxy-1-oxo-2-methyl-3-[3-methoxycarbonyl-allyl]-isoindolin (**7**): 2 g *N*-Methyl-phthalimid wurden in 20 ccm absol. Tetrahydrofuran mit 4 g Zink und 11 g γ -Brom-crotonsäure-methylester zur Reaktion gebracht. Anschließend wurde 1 Stde. auf dem Dampfbad erhitzt, dann unter Kühlung zunächst mit Wasser, darauf mit verd. Salzsäure zersetzt, die organische Phase in Chloroform aufgenommen, mit Wasser gewaschen und nach Trocknen über Natriumsulfat i. Vak. eingedampft. Aus Benzol Ausb. 45%. Schmp. 144–146°.

$C_{14}H_{15}NO_4$ (261.3) Ber. C 64.35 H 5.79 N 5.36 Gef. C 64.54 H 5.72 N 5.27

3-Hydroxy-1-oxo-3-äthoxycarbonylmethyl-isoindolin (**8**): 5 g Phthalimid wurden in 50 ccm absol. Tetrahydrofuran mit 9 g Zink und 23 g Bromessigsäure-äthylester in der üblichen Weise umgesetzt. Anschließend wurde 10 Min. auf dem Dampfbad erhitzt. Die Zersetzung erfolgte in der Kälte zunächst mit Wasser, dann mit verd. Salzsäure. Das Reaktionsprodukt wurde in 70 ccm Chloroform aufgenommen, die Lösung mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. bei möglichst niedriger Temperatur eingedampft. Umkristallisiert wurde aus Isopropylalkohol. Die Verbindung ist nicht immer rein zu erhalten, da häufig spontan Wasserabspaltung (zu **9**) stattfindet. Ausb. 3.50 g (44%). Schmp. 133–135°.

$C_{12}H_{13}NO_4$ (235.2) Ber. C 61.28 H 5.57 N 5.96 Gef. C 61.40 H 5.66 N 5.66

1-Oxo-3-äthoxycarbonylmethylen-isoindolin (**9**): Zur Darstellung der Verbindung muß **8** nicht isoliert werden. Wenn man das Rohprodukt der Reaktion $\frac{1}{2}$ Stde. i. Vak. auf 150° erhitzt, kann **9** nach Umkristallisation aus Isopropylalkohol sofort rein erhalten werden. Ausb. 50%. Schmp. 99–101°.

$C_{12}H_{11}NO_3$ (217.2) Ber. C 66.36 H 5.11 N 6.45 Gef. C 66.24 H 5.40 N 6.71

[192/66]