

Synthesen mit α -metallierten Isocyaniden, XXV¹⁾

4-Cyan-2-isocyanalkansäure-äthylester, 4-Cyan-2-(formylamino)alkansäure-äthylester und 4-Cyan-5(4)-pyrrolin-2-carbonsäure-äthylester aus α -metallierten Isocyanalkansäure-äthylestern und Acrylnitrilen

Ulrich Schöllkopf* und Paul-Hermann Porsch

Organisch-Chemisches Institut der Universität Göttingen, D-3400 Göttingen, Windausweg 2

Eingegangen am 2. Mai 1973

4-Cyan-2-isocyanalkansäure-äthylester (**7**, **8**, **9**) entstehen aus Acrylnitrilen **5** und Isocyanessigsäure-äthylester bzw. -propionsäure-äthylester (**1** bzw. **2**) in Äthanol in Gegenwart katalytischer Mengen Natriumäthylat bei ca. 30°C. Mit Salzsäure in Äthanol erhält man daraus 4-Cyan-2-(formylamino)alkansäure-äthylester (z. B. **10**). Die mit **2** erhältlichen Addukte **8** cyclisieren bei ca. 65°C in Äthanol mit äquivalenten Mengen Natriumäthylat zu 4-Cyan-5- bzw. -4-pyrrolin-2-carbonsäure-äthylestern (**12** bzw. **13**).

Syntheses with α -Metalated Isocyanides, XXV¹⁾

Ethyl 4-cyano-2-isocyanalkanoates (**7**, **8**, **9**) are obtained by the reaction of acrylonitriles **5** with ethyl isocyanacetate (**1**) or ethyl isocyanopropionate (**2**) in ethanol with catalytic amounts of sodium ethoxide at ca. 30°C. These can be transformed to ethyl 4-cyano-2-(formylamino)alkanoates (for instance **10**) by treatment with hydrochloric acid in ethanol. The adducts **8** from **2** and **5** undergo cyclization to 4-cyano-5- and -4-pyrroline-2-carboxylic ethyl esters, respectively (**12** and **13**).

Während die aktivierende Wirkung der Cyan-Gruppe schon seit nahezu hundert Jahren bekannt ist²⁾, und α -metallierte Nitrile seitdem ausgiebig synthetisch genutzt worden sind²⁾, haben Schöllkopf und Gerhart³⁾ erst vor wenigen Jahren gefunden, daß auch die Isocyan-Gruppe α -ständigen Wasserstoff acidifiziert. Die α -metallierten Isocyanide haben sich in der verhältnismäßig kurzen Zeit seit ihrer Entdeckung bereits als wertvolle Reagentien erwiesen⁴⁾, und es ist nicht ausgeschlossen, daß sie in Zukunft präparativ ebenso wichtig werden wie die metallierten Nitrile. Ihre synthetische Bedeutung basiert einerseits auf dem metallierten (d. h. anionisierten) Kohlenstoffatom, befähigt zu vielfältigen nucleophilen Anlagerungen an aktivierte C=C-

¹⁾ XXIV. Mitteil.: U. Schöllkopf und K. Hantke, Liebigs Ann. Chem. 1973, im Druck.

²⁾ Vgl. P. Kurtz in Methoden der organischen Chemie (Houben-Weyl-Müller), 4. Aufl., Bd. 8, S. 349, Thieme Verlag, Stuttgart 1952.

³⁾ U. Schöllkopf und F. Gerhart, Angew. Chem. **80**, 842 (1968); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **7**, 805 (1968).

⁴⁾ Vgl. dazu U. Schöllkopf, Angew. Chem. **82**, 795 (1970); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **9**, 763, (1970); U. Schöllkopf in Methoden der organischen Chemie (Houben-Weyl-Müller), 4. Aufl., Bd. 13/1, S. 234, Thieme Verlag, Stuttgart 1970.

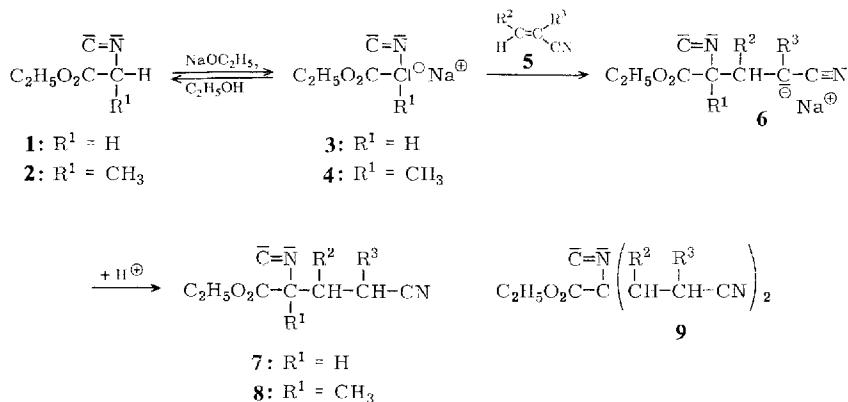
Bindungen oder an polare Mehrfachbindungen, andererseits auf dem elektrophilen Zentrum am „zweibindigen“ Carben-Kohlenstoff, das anschließende Hetero-Cyclisation ermöglicht⁵⁾. Darüber hinaus erlaubt die Isocyan-Gruppe, in saurem Medium äußerst leicht hydrolysisierbar, als maskierte Amino-Gruppe die nucleophile Einführung einer Aminomethyl-Gruppe in organische und anorganische Moleküle⁶⁾.

Die vorliegende Mitteilung soll zeigen, wie sich diese Eigenschaften kombinieren lassen. Sie behandelt die nucleophile Addition α -metallierter Isocyanalkansäureester an die aktivierte Doppelbindung von Acrylnitrilen (Cyanäthylierung)⁷⁾, die Verseifung der dabei entstehenden 4-Cyan-2-isocyanalkansäureester zu 4-Cyan-2-(formylamino)alkansäureestern bzw. deren Cyclisierung zu 4-Cyan-4(5)-pyrrolin-2-carbonsäureestern.

4-Cyan-2-isocyanalkansäure-äthylester (7, 9 und 8)

Läßt man Isocyanessigsäure-äthylester (**1**) bzw. 2-Isocyanpropionsäure-äthylester (**2**) in Äthanol in Gegenwart katalytischer Mengen Natriumäthylat mit Acrylnitrilen **5** reagieren, — d. h. unter den typischen Bedingungen einer Cyanäthylierung CH-acider Verbindungen⁷⁾ — so entstehen 4-Cyan-2-isocyanalkansäure-äthylester (**7** und **9** bzw. **8**) (vgl. Tab. 1)⁸⁾. Die Temperatur sollte ca. 30°C nicht übersteigen, weil sonst eventuell Cyclisierung der Addukte zu Pyrrolin-Derivaten eintritt (vgl. unten).

Entscheidende Zwischenstufen der Synthese sind die Natrium-Verbindungen **3** und **4**, die sich an die aktivierte Doppelbindung der Acrylnitrile **5** zu den Natrium-Verbindungen **6** addieren, welche bei der Protonierung die Alkansäureester **7** bzw. **8** liefern.



Da die Ester **7** am Isocyan-tragenden Kohlenstoff noch über ein acides Wasserstoffatom verfügen, können sie prinzipiell mit einem zweiten mol Acrylnitril **5** zu den Bis-Addukten **9** reagieren, den 4-Äthoxycarbonyl-4-isocyanpimelinsäure-dinitrilen. Mit β -unsubstituierten Acrylnitrilen — wie z. B. mit Acrylnitril selbst oder mit

⁵⁾ Vgl. dazu *J. Hagedorn, U. Eholzer und H. Etling*, Chem. Ber. **98**, 193 (1965).

⁶⁾ Vgl. dazu *U. Schöllkopf und P. Böhme*, Angew. Chem. **83**, 490 (1971); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **10**, 491 (1971); *R. West und G. A. Gornowicz*, J. Organomet. Chem. **25**, 385 (1970).

⁷⁾ Zur Cyanäthylierung vgl. *H. A. Bruson*, Org. Reactions **5**, 79 (1949).

⁸⁾ Kurzmitteilung: *U. Schöllkopf und P.-H. Porsch*, Angew. Chem. **84**, 478 (1972); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **11**, 429 (1972).

Methacrylnitril – bilden sich diese Bis-Addukte vom Typ **9** so bereitwillig, daß keine Mono-Addukte zu erhalten sind, selbst dann nicht, wenn man den Isocyanester **1** im vierfachen Überschuß einsetzt. Mit Crotononitril ist zwar die Bildung des Bis-Adduktes ebenfalls begünstigt, doch kann man hier Mono-Addukt erhalten, wenn man einen zweifachen Überschuß von **1** vorlegt. Mit Zimtsäurenitril bildet sich demgegenüber nur das Mono-Addukt, selbst bei einem Molverhältnis $1:5 = 1:2$.

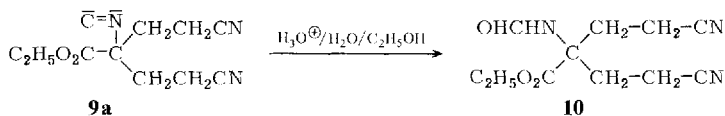
Mit 2-Isocyanpropionsäure-äthylester (**2**), den wir als Vertreter von in α -Stellung substituierten α -Isocyanalkansäureestern wählten, erhält man naturgemäß nur die Mono-Addukte **8**.

Tab. 1. Aus **1** bzw. **2** dargestellte Addukte **7, 9** bzw. **8**

	R ²	R ³	% 7	Verhältnis 1:5	% 9	Verhältnis 1:5	% 8	Verhältnis 1:5
a	H	H	0		55	1:2	43	1:1
b	CH ₃	H	50	2:1	41	1:2	53	1:1
c	C ₆ H ₅	H	31	1:2	0		31	1:1
d	H	CH ₃	0		50	1:2	86	1:1

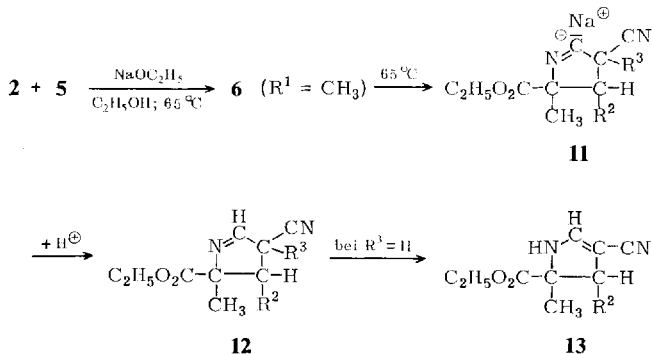
4-Cyan-2-(formylamino)alkansäure-äthylester

Da die Isocyan-Gruppe sauer wesentlich leichter zu verseifen ist als die Cyan-Gruppe, kann man die Ester **7–9** (z. B. mit verd. Salzsäure in Äthanol) selektiv in 4-Cyan-2-(formylamino)alkansäure-äthylester überführen. So erhielten wir aus **9a** 4-Äthoxycarbonyl-4-(formylamino)pimelinsäure-dinitril (**10**).

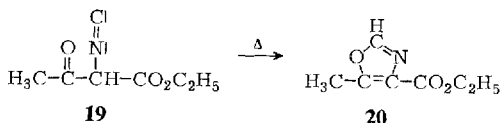


4-Cyan-5- bzw. -4-pyrrolin-2-carbonsäure-äthylester (**12** bzw. **13**)

Führt man die Cyanäthylierung des Isocyanpropionsäure-äthylesters (**2**) bei ca. 65°C durch und verwendet äquimolare statt katalytische Mengen Natriumalkoholat so sind bei R³ ≠ H die 4-Cyan-5-pyrrolin-2-carbonsäure-äthylester (**12**), bei R³ = H die 4-Cyan-4-pyrrolin-2-carbonsäure-äthylester (**13**) zu isolieren (vgl. Tab. 2).

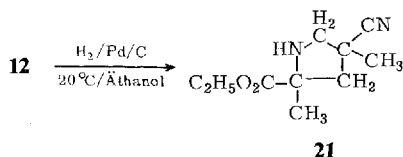


Demgegenüber scheint **3** nicht zu cyclisieren, während **4** (Li statt Na) kleine Mengen 5-Äthoxy-4-methyloxazol liefert, wenn kein hinreichend reaktiver Partner für die zwischenmolekulare Reaktion zur Verfügung steht¹¹⁾. Bereitwillig cyclisieren α -Isocyan- β -ketoester, allerdings unter Einbeziehung der Keto-Carbonylgruppe⁵⁾. Beispielsweise geht α -Isocyanacetessigsäure-äthylester (**19**) bereits beim Destillieren in 5-Methyl-4-oxazolcarbonsäure-äthylester (**20**) über¹²⁾.



Pyrrolidin-ester **21** durch Hydrieren der Pyrrolin-ester **12**

In orientierenden Versuchen prüften wir, ob sich die Pyrrolin-ester **12** bzw. **13** katalytisch zu Pyrrolidin-estern reduzieren lassen. Am Beispiel der Überführung von 4-Cyan-2,4-dimethyl-5-pyrrolin-2-carbonsäure-äthylester (**12**) in 4-Cyan-2,4-dimethyl-2-pyrrolidincarbonsäure-äthylester (**21**) zeigte sich, daß die 5-Pyrrolin-ester vom Typ **12** mit Palladium/Aktivkohle bereits bei 20°C und unter Normaldruck zu hydrieren sind. Demgegenüber nahm der 4-Pyrrolin-ester **13a** unter diesen Bedingungen — und auch mit Platin/Aktivkohle als Katalysator — keinen Wasserstoff auf.



Der Deutschen Forschungsgemeinschaft, dem Fonds der Chemischen Industrie und der Badischen Anilin- & Soda-Fabrik AG, Ludwigshafen, danken wir für die gewährte Unterstützung.

Experimenteller Teil

Die IR-Spektren wurden mit dem IR 8 der Fa. Beckman aufgenommen, die ¹H-NMR-Spektren mit dem Varian A 60. Lösungsmittel und Ausgangsstoffe wurden vor Gebrauch durch Destillation gereinigt. — Isocyanessigsäure-äthylester (**1**) und 2-Isocyanpropionsäure-äthylester (**2**) wurden nach Lit.¹³⁾ dargestellt.

4-Cyan-2-isocyanalkansäure-äthylester (**7–9**)

Als Natriumäthylat-Lösung (Katalysator-Lösung) wurde stets eine Lösung von 5 g Natrium in 100 ml absol. Äthanol benutzt.

Mono-Addukte **7**

4-Cyan-2-isocyan-3-methylbutansäure-äthylester (**7b**): Zur Mischung von 1 ml der Natriumäthylat-Lösung, 30 ml trockenem Äthanol und 11.3 g (100 mmol) **1** fügte man unter Rühren und Kühlen (Wasserbad ca. 15°C) das Gemisch aus 3.35 g (50 mmol) Crotononitril in 15 ml

¹¹⁾ R. Jentsch, unveröffentlicht.

¹²⁾ R. Schröder, unveröffentlicht.

¹³⁾ I. Ugi, U. Fetzer, U. Eholzer, H. Knupfer und K. Offermann, Angew. Chem. **77**, 492 (1965); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **4**, 472 (1965).

Äthanol in ca. 30 min so zu, daß die Temp. nicht über 30°C stieg. Man ließ 15 h bei Raumtemp. stehen, neutralisierte mit Eisessig und zog das Solvens i. Vak. (Badtemp. max. 80°C) ab. Den Rückstand löste man in 50 ml Methylenchlorid, wusch dreimal mit je 20 ml Wasser und trocknete die organische Phase über Natriumsulfat. Nach Abdestillieren des Methylenchlorids wurde der Rückstand destilliert. Man erhielt 4.5 g (50%) **7b** mit Sdp. 106°C/0.1 Torr. Im Destillationsrückstand befanden sich ca. 1.5 g des Bis-Addukts **9b**. - Diastereomerenverhältnis \approx 1:1 (NMR-spektroskopisch ermittelt).

¹H-NMR (CDCl₃): τ = 5.46 bzw. 5.60 (jeweils d, J = 4 Hz, CH der beiden Diastereomeren); 8.58 (d, J = 7 Hz, CH₃), 5.68 bzw. 8.78 (q bzw. t, OCH₂CH₃); 7.43 (m, CH₂CN). - IR (Film): 2250 (CN); 2140 (NC); 1750 cm⁻¹ (CO).

C₉H₁₂N₂O₂ (180.2) Ber. C 59.99 H 6.71 Gef. C 59.81 H 6.80

4-Cyan-2-isocyan-3-phenylbutansäure-äthylester (7c): Zur Mischung von 1 ml der Natriumäthylat-Lösung und 15 ml trockenem Äthanol tropfte man unter Rühren die Mischung von 5.65 g (50 mmol) **1** und 12.9 g (100 mmol) Zimtsäurenitril in ca. 30 min so zu, daß die Temp. nicht über 30°C stieg. Da die Reaktion nach Eintropfen eines kleinen Teils der Reaktandenmischung nicht „ansprang“ (keine Temperaturerhöhung), fügte man noch 1 ml der Katalysator-Lösung dazu. Man ließ 16 h bei Raumtemp. stehen und arbeitete wie vorstehend beschrieben auf. Rohausbeute an **7c** ca. 45%. Dreimalige Destillation zur Abtrennung des Zimtsäurenitrils lieferte 3.7 g (31%) **7c** mit Sdp. 103°C/0.03 Torr. Diastereomerenverhältnis \approx 1:1 (NMR-spektroskopisch ermittelt).

¹H-NMR (CCl₄): τ = 5.32 und 5.53 (jeweils d, J = 6 Hz, CH der beiden Diastereomeren); 2.73 (s, C₆H₅); 7.10 (m, CH₂); 5.90 bzw. 8.75 (q bzw. t, OCH₂CH₃). - IR (Film): 2255 (CN); 2150 (NC); 1750 cm⁻¹ (CO).

C₁₄H₁₄N₂O₂ (242.3) Ber. C 69.40 H 5.83 Gef. C 69.28 H 5.93

Bis-Addukte **9**

Allgemeine Arbeitsvorschrift: Zur Mischung von 1 ml der Natriumäthylat-Lösung und 30 ml trockenem Äthanol fügte man unter Rühren und Kühlen (Wasserbad ca. 15°C) das Gemisch aus 50 mmol **1** und 100 mmol **5** in 15 ml trockenem Äthanol in ca. 30 min so zu, daß die Temp. nicht über 30°C stieg. Wenn die Temp. nach Eintropfen eines kleinen Teils der Reaktandenmischung nicht anstieg, fügte man nochmals 1 ml der Alkoholat-Lösung zu. Nach 15 h bei Raumtemp. wurde wie bei **7b** (s. oben) beschrieben aufgearbeitet.

4-Äthoxycarbonyl-4-isocyanpimelinsäure-dinitril (9a): Eingesetzt wurden 5.65 g (50 mmol) **1** und 5.3 g (100 mmol) Acrylnitril. Man neutralisierte mit Eisessig (ohne das Solvens abzuziehen), fügte 250 ml Cyclohexan zu und ließ im Eisschrank stehen, wobei **9a** auskristallisierte: 6.0 g (55%) mit Schmp. 44–46°C (aus Äthanol/Cyclohexan); Sdp. 175°C/0.1 Torr.

¹H-NMR (CDCl₃): τ = 7.53 (m, CH₂CH₂); 5.62 bzw. 8.61 (q bzw. t, OCH₂CH₃). - IR (KBr): 2260 (CN); 2145 (NC); 1740 cm⁻¹ (CO).

C₁₁H₁₃N₃O₂ (219.3) Ber. C 60.30 H 6.0 Gef. C 60.41 H 6.05

4-Äthoxycarbonyl-4-isocyan-2,6-dimethylpimelinsäure-dinitril (9d): Eingesetzt wurden 11.3 g (100 mmol) **1**, 13.4 g (200 mmol) Methacrylnitril und 2 ml der Natriumäthylat-Lösung. Destillation des Rückstandes ergab 14 g **9d** mit Sdp. 163–170°C/0.1 Torr, das in der Vorlage erstarrte. Daraus erhielt man 12.3 g (50%) mit Schmp. 50–52°C (aus Äthanol/Wasser). Diastereomerenverhältnis \approx 1:1 (NMR-spektroskopisch ermittelt).

¹H-NMR (CDCl₃): τ = 7.53 (m, CH₂); 8.5–8.7 (CH₃); 5.63 bzw. 8.64 (m bzw. t, OCH₂CH₃). - IR (KBr): 2240 (CN); 2140 (NC); 1745 cm⁻¹ (CO).

C₁₃H₁₇N₃O₂ (247.3) Ber. C 63.15 H 6.93 Gef. C 63.23 H 7.02

4-Äthoxycarbonyl-4-isocyan-3,5-dimethylpimelinsäure-dinitril (9b): Eingesetzt wurden 11.3 g (100 mmol) **1**, 13.4 g (200 mmol) Crotononitril und 2 ml der Natriumäthylat-Lösung. Bei der ersten Destillation erhielt man eine Fraktion mit Sdp. 170–180°C/0.1 Torr. Deren Redestillation ergab zwei Fraktionen: a) 3 g des Mono-Adduktes **7b** (vgl. oben) mit Sdp. 106°C/0.1 Torr und b) 10 g (41%) **9b** mit Sdp. 173°C/0.1 Torr.

¹H-NMR (CDCl₃): τ = 8.60 (m, CH₃); 7.52 (m, CH₂); 5.64 bzw. 8.73 (q bzw. m, OCH₂CH₃). — IR (Film): 2260 (CN); 2140 (NC); 1740 cm⁻¹ (CO).

C₁₃H₁₇N₃O₂ (247.3) Ber. C 63.15 H 6.93 Gef. C 62.93 H 6.93

Addukte 8

Allgemeine Arbeitsvorschrift: Zur Mischung von 1 ml der Natriumäthylat-Lösung, 15 ml trockenem Äthanol und 6.35 g (50 mmol) **2** fügte man unter Rühren und Kühlen (Wasserbad ca. 15°C) in ca. 30 min die Mischung aus 50 mmol des Nitrils **5** in 15 ml trockenem Äthanol so, daß die Temp. nicht über 30°C stieg. War nach Zugabe eines kleinen Teils des Nitrils keine Temperatursteigerung zu beobachten, fügte man noch 1 ml der Natriumäthylat-Lösung hinzu. Man rührte 15–16 h bei Raumtemp. und arbeitete wie bei **7b** beschrieben auf.

4-Cyan-2-isocyan-2-methylbutansäure-äthylester (8a): Eingesetzt wurden 6.35 g (50 mmol) **2** und 2.65 g (50 mmol) Acrylnitril. Destillation ergab 3.8 g (43%) mit Sdp. 99°C/0.15 Torr.

¹H-NMR (CCl₄): τ = 8.33 (s, CH₃); 7.64 (m, CH₂CH₂); 5.73 bzw. 8.67 (q bzw. t, OCH₂CH₃). — IR (Film): 2260 (CN); 2140 (NC); 1740 cm⁻¹ (CO).

Die Substanz war nicht ganz analysenrein, doch folgt die Struktur eindeutig aus den Spektren. Analysiert wurde außerdem das entsprechende Cyclisierungsprodukt **13a** (vgl. unten).

4-Cyan-2-isocyan-2,3-dimethylbutansäure-äthylester (8b): Eingesetzt wurden 6.35 g (50 mmol) **2** und 3.35 g (50 mmol) Crotononitril. Destillation ergab 5 g (53%) mit Sdp. 100°C/0.15 Torr. Diastereomerenverhältnis aus NMR nicht ermittelbar.

¹H-NMR (CCl₄): τ = 8.37 (s, CH₃); 8.61 (d, *J* = 7 Hz, CH₃); 7.61 (m, CHCH₂); 5.74 bzw. 8.79 (q bzw. t, OCH₂CH₃). — IR (Film): 2250 (CN); 2130 (NC); 1740 cm⁻¹ (CO).

Die Substanz (Diastereomerenmischung) war nicht ganz analysenrein, jedoch folgt die Struktur eindeutig aus den Spektren. Analysiert wurde außerdem das entsprechende Cyclisierungsprodukt **13b** (vgl. unten).

4-Cyan-2-isocyan-2-methyl-3-phenylbutansäure-äthylester (8c): Eingesetzt wurden 12.7 g (100 mmol) **2** und 12.9 g (100 mmol) Zimtsäurenitril. Verwendet wurden (ausnahmsweise) 5 ml der Natriumäthylat-Lösung. Ausb. 7.8 g (31%), Schmp. 110°C aus Cyclohexan. Hierbei handelt es sich um eines der beiden Diastereomeren.

¹H-NMR (CDCl₃): τ = 8.23 (s, CH₃); 6.98 (m, CHCH₂); 6.03 bzw. 8.98 (q bzw. t, OCH₂CH₃). — IR (KBr): 2255 (CN); 2140 (NC); 1735 cm⁻¹ (CO).

C₁₅H₁₆N₂O₂ (256.3) Ber. C 70.30 H 6.30 Gef. C 70.15 H 6.36

4-Cyan-2-isocyan-2-methylpentansäure-äthylester (8d): Eingesetzt wurden 6.35 g (50 mmol) **2** und 3.35 g (50 mmol) Methacrylnitril. Destillation ergab 8.3 g (86%) mit Sdp. 94°C/0.05 Torr. Diastereomerenverhältnis aus NMR nicht ermittelbar.

¹H-NMR (CCl₄): τ = 8.34 (s, CH₃); 7.47 (m, CHCH₂); 8.47 (d, *J* = 3 Hz, CH₃); 5.76 bzw. 8.73 (q bzw. t, OCH₂CH₃). — IR (Film): 2240 (CN); 2140 (NC); 1740 cm⁻¹ (CO).

Die Substanz (Diastereomerenmischung) war nicht ganz analysenrein, jedoch folgt die Struktur eindeutig aus den Spektren. Analysiert wurde außerdem das Cyclisierungsprodukt **12** (vgl. unten).

4-Cyan-2-(formylamino)alkansäure-äthylester: *Allgemeine Arbeitsvorschrift*¹⁴⁾: Eine Mischung aus ca. 10 mmol **7**, **8** oder **9**, 1 ml konz. Salzsäure und 15 ml 96proz. Äthanol rührte man bei Raumtemp., bis im IR-Spektrum keine Isonitril-Bande mehr vorhanden war (ca. 2.5–3 h). Man neutralisierte mit 10proz. Kalilauge, destillierte das Solvens i. Vak. ab, löste den Rückstand in 50 ml Methylenchlorid, wusch dreimal mit je 20 ml Wasser, trocknete die organische Phase über Natriumsulfat und engte sie ein.

4-Äthoxycarbonyl-4-(formylamino)pimelinsäure-dinitril (10): Eingesetzt wurden 5 g (25 mmol) **9a** und 2.5 ml konz. Salzsäure. Man rührte 3 h bei Raumtemp. und erhielt 4 g farbloses, sehr zähes Rohprodukt **10**, das nicht kristallisierte und sich beim Destillieren zersetzte. Die Struktur des nichtanalysenreinen Produkts ergab sich aus den Spektren.

¹H-NMR (CDCl₃): $\tau = 1.74$ (d, $J = 3$ Hz, CHO); 2.77 (s, NH); 7.6 (m, CH₂CH₂); 5.68 bzw. 8.66 (q bzw. t, OCH₂CH₃). — IR (Film): 3380 (NH); 2250 (CN); 1730 (CO); 1680 (Amid-I); 1500 cm⁻¹ (Amid-II).

4-Cyanpyrrolin-2-carbonsäure-äthylester (12 bzw. 13)

Allgemeine Arbeitsvorschrift: Man löste 1.15 g (50 mmol) Natrium in 40 ml trockenem Äthanol und fügte unter Rühren und Kühlen (mit kaltem Wasser) in ca. 30 min die Mischung aus 50 mmol des (frisch dest.) Nitrils **5** und 50 mmol **2** in 15 ml trockenem Äthanol zu. Unter Rühren wurde solange auf 65°C erwärmt, bis im IR-Spektrum des Gemischs keine Isocyanid-Bande mehr zu beobachten war (ca. 1.5–2 h). Darauf wurde sofort — um Verharzung zu vermeiden — mit Eisessig neutralisiert, das Solvens im Rotationsverdampfer i. Vak. eingedampft und dann wie bei **7b** aufgearbeitet.

4-Cyan-2,4-dimethyl-5-pyrrolin-2-carbonsäure-äthylester (12): Eingesetzt wurden 6.35 g (50 mmol) **2** und 3.35 g (50 mmol) Methacrylnitril. Destillation lieferte 6.2 g (65%) mit Sdp. 85°C/0.1 Torr. Nach dem NMR-Spektrum liegt nur ein Diastereomeres vor.

¹H-NMR (CCl₄): $\tau = 2.67$ (s, N=CH). — IR (Film): 2240 (CN); 1730 (CO); 1630 cm⁻¹ (N=C).

C₁₀H₁₄N₂O₂ (194.2) Ber. C 61.85 H 7.26 Gef. C 61.76 H 7.50

4-Cyan-2-methyl-4-pyrrolin-2-carbonsäure-äthylester (13a): Eingesetzt wurden 6.35 g (50 mmol) **2** und 2.65 g (50 mmol) Acrylnitril. Destillation lieferte 4.0 g (45%) mit Sdp. 122°C/0.1 Torr.

¹H-NMR (CCl₄): $\tau = 3.13$ (t, $J = 2$ Hz, N-CH=C); 4.57 (s, NH). — IR (Film): 3370 (NH); 3095 (H-C=C); 2190 (CN); 1730 (CO); 1600 cm⁻¹ (C=C).

C₉H₁₂N₂O₂ (180.2) Ber. C 59.99 H 6.71 Gef. C 60.75 H 6.87

4-Cyan-2,3-dimethyl-4-pyrrolin-2-carbonsäure-äthylester (13b): Eingesetzt wurden 6.35 g (50 mmol) **2** und 3.35 g (50 mmol) Crotonnitril. Destillation lieferte 5.2 g (54%) mit Sdp. 106°C/0.1 Torr.

¹H-NMR (CCl₄): $\tau = 3.08$ (d, $J = 3$ Hz, N-CH=C); 4.47 (s, NH). — IR (Film): 3370 (NH); 3095 (H-C=C); 2190 (CN); 1730 (CO); 1600 cm⁻¹ (C=C).

C₁₀H₁₄N₂O₂ (194.2) Ber. C 61.85 H 7.26 Gef. C 60.69 H 7.10

4-Cyan-2-methyl-3-phenyl-4-pyrrolin-2-carbonsäure-äthylester (13c): Man löste 2.3 g (100 mmol) Natrium in 40 ml trockenem Äthanol und fügte 12.7 g (100 mmol) **2** und 12.9 g (100 mmol) Zimtsäurenitril zu. Destillation ergab 8.0 g (31%) **13c** mit Sdp. 180°C/0.1 Torr, das allmählich erstarrte. Aus Benzol/Cyclohexan 6.2 g (24%), Schmp. 86–87°C.

¹⁴⁾ Nach der für die Umwandlung von α -Isocyanoglutar säure-diäthylestern, den Michael-Addukten aus **1** bzw. **2** und Acrylestern, bewährten Vorschrift¹⁾.

¹H-NMR (CDCl₃): $\tau = 2.79$ (m, N—CH=C); 5.12 (s, NH). — IR (KBr): 3350 (NH); 3080 (H—C—C); 2190 (CN); 1720 (CO); 1580 cm⁻¹ (C=C).

C₁₅H₁₆N₂O₂ (256.3) Ber. C 70.30 H 6.30 Gef. C 70.45 H 6.32

3-(5-Äthoxy-4-oxazolyl)butyronitril (16): Zur Lösung von 7.2 g (40 mmol) **7b** in 15 ml trockenem Äthanol fügte man unter Rühren und Kühlen (kaltes Wasserbad) in ca. 30 min eine aus 0.92 g (40 mmol) Natrium und 40 ml trockenem Äthanol hergestellte Natriumäthylat-Lösung, rührte bei 65°C, bis im IR-Spektrum die Isonitril-Bande verschwunden war (ca. 1.5 h), neutralisierte dann *sofort* mit Eisessig und arbeitete wie bei **7b** beschrieben auf. Der Rückstand lieferte bei zweimaliger Destillation 3.6 g (50%) **16** mit Sdp. 75°C/0.08 Torr. Die Verbindung erstarrte allmählich. Schmp. 62–63°C (aus Wasser).

¹H-NMR (CCl₄): $\tau = 2.68$ (s, CH=); 7.0 (m, CH); 7.6 (m, CH₂); 8.75 (m, CH₃); 5.75 bzw. 8.75 (q bzw. m, OCH₂CH₃). — IR (KBr): 3120 (O—CH=N); 1620 (N=C); 1580 cm⁻¹ (C=C); keine C=O-Bande.

C₉H₁₂N₂O₂ (180.2) Ber. C 59.99 H 6.71 N 15.54

Gef. C 59.90 H 6.74 N 15.64

Mol.-Masse 180 (massenspektroskopisch)

Da im IR-Spektrum keine Nitril-Bande zu beobachten ist¹⁵⁾, wurde die Nitril-Gruppe wie folgt nachgewiesen:

*Nachweis der Cyan-Gruppe mit Hydroxylamin in Eisen(III)-chlorid*¹⁶⁾: 30 mg **16** wurden in 2 ml einer 1 N Lösung von Hydroxylamin-hydrochlorid in Propylenglycol gelöst. Dazu fügte man 1 ml einer 1 N Lösung von Kaliumhydroxid in Propylenglycol, kochte 2 min, kühlte und fügte 0.5 ml einer 5proz. Lösung von Eisen(III)-chlorid in Wasser zu, wobei schlagartig eine blutrote Färbung auftrat.

Nachweis der Cyan-Gruppe durch H-D-Austausch: Zur Lösung von 5 mg Natrium in 3 ml Äthan-[D]ol fügte man 200 mg **16**, rührte 3 h bei Raumtemp., neutralisierte mit ein paar Tropfen Eisessig, destillierte i. Vak. das Äthanol ab, löste den Rückstand in Tetrachlorkohlenstoff, wusch mit Wasser, trocknete die organische Schicht mit Natriumsulfat und arbeitete wie üblich auf. Im NMR-Spektrum von **16** fehlte das Multiplett bei $\tau = 7.6$ (CH₂ neben Cyan); das Signal des Methin-Protons bei $\tau = 7.0$ hatte sich von einem Multiplett zu einem Quartett vereinfacht.

4-Cyan-2,4-dimethyl-2-pyrrolidincarbonsäure-äthylester (21): Zur Lösung von 9.7 g (50 mmol) **12** in 50 ml trockenem Äthanol fügte man 0.5 g Palladium/Aktivkohle (10proz. an Palladium) und schüttelte bei 20°C und Normaldruck unter Wasserstoff bis zur Sättigung (ca. 4 h). Man spülte mit Stickstoff, filtrierte vom Katalysator ab und dampfte i. Vak. ein. Den Rückstand nahm man in Methylenchlorid auf, wusch mit Wasser, trocknete die organische Schicht über Natriumsulfat, engte i. Vak. ein und destillierte den Rückstand zweimal: 7.3 g (75%) **21** mit Sdp. 75°C/0.03 Torr.

¹H-NMR (CCl₄): $\tau = 7.75$ (m, CH₂); 8.55–8.75 (m, CH₃); 5.75 bzw. 8.65 (q bzw. m, OCH₂CH₃). — IR (Film): 3360 (NH); 2230 (CN); 1730 (CO); N—C-Bande bei 1630 cm⁻¹ verschwunden.

C₁₀H₁₆N₂O₂ (196.3) Ber. C 61.20 H 8.22 Gef. C 61.39 H 8.29

¹⁵⁾ Zu Nitrilen, die im IR-Spektrum keine Nitril-Bande zeigen, vgl. L. J. Bellamy, *Ultraschall-Spektroskopie und chemische Konstitution*, S. 206ff., Verlag Dietrich Steinkopff, Darmstadt 1966; R. E. Kitson und E. Griffith, *Anal. Chem.* **24**, 334 (1952); M. W. Skinner und H. W. Thompson, *J. Chem. Soc.* **1955**, 487.

¹⁶⁾ S. Soloway und A. Lipschitz, *Anal. Chem.* **24**, 898 (1952).