

Heterocyclisierungen, XVI¹⁾

Aminofurane durch cyclischen C – O-Einbau von Isocyanaten

Lilly Capuano* und Wolfgang Fischer

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

Eingegangen am 21. Mai 1975

Die basenkatalysierte Cyclokondensation von 4-Chloracetessigester (1) mit Isocyanaten erfolgt möglicherweise über ein intermediäres Keten-*N*-acetal 3 durch C – O-Einbau in den Ring, wobei anstelle der zu erwartenden 2,4-Pyrrolidindione 7 die 2-Amino-4,5-dihydro-4-furanone 4 gebildet werden. Die Verbindungen 7 werden durch Kondensation von Glycineestern mit Malonesterchlorid gewonnen. Im Gegensatz zu 4 sind sie weitgehend enolisiert.

Heterocyclizations, XVI¹⁾

Aminofurans by Cyclic C – O-Insertion of Isocyanates

The base-catalysed cyclocondensation of 4-chloroacetoacetic ester (1) with isocyanates proceeds presumably via an intermediate ketene *N*-acetal 3 by C – O-insertion in the ring to yield the 2-amino-4,5-dihydro-4-furanones 4 instead of the expected 2,4-pyrrolidinediones 7. The latter have been prepared by condensing glycine esters with malonic acid monoethyl ester chloride. Unlike 4, they exist mainly in the enolic form.

Die basenkatalysierte Cyclokondensation von Isocyanaten mit H-aktiven Verbindungen, die in α - oder β -Stellung ein elektrophiles Zentrum besitzen, erfolgt gewöhnlich durch den Einbau der NC-Gruppe in den Ring²⁾. Im folgenden wurde versucht, nach diesem Reaktionsprinzip aus 4-Chloracetessigester (1) und Isocyanaten die bisher noch nicht beschriebenen 2,4-Dioxo-3-pyrrolidincarbonsäureester 7 zu synthetisieren.

1 reagiert mit 1 mol Aryl- bzw. Alkylisocyanat in Gegenwart von Triäthylamin über die hypothetischen Addukte 2 hinaus unter Eliminierung von HCl. Die gebildeten Produkte besitzen jedoch chemische und spektrometrische Eigenschaften, die mit der Struktur 7 nicht im Einklang stehen, sondern sich vielmehr mit einer isomeren 2-Amino-4-oxo-4,5-dihydrofuran-Struktur 4 vereinbaren lassen: 1. Sie zeigen nicht die von 7a, b zu erwartende FeCl₃-Reaktion. 2. Die NMR-Spektren (CDCl₃)³⁾ enthalten neben einem Zweiprotonensignal bei $\tau = 5.30$ bis 5.40 (cyclisches CH₂) ein Signal bei -0.38 bis 1.72, das nach Deuterierung verschwunden ist und sowohl dem OH der Enolform von 7a, b als auch dem NH von 4a–d zugeordnet werden könnte. Doch weist das Umsetzungsprodukt von 1 mit Methylisocyanat ein MethylDublett bei $\tau = 6.85$ ($J = 5$ Hz) auf, das nach Deuterierung in ein Singulett übergeht und daher keiner tertiären, sondern mög-

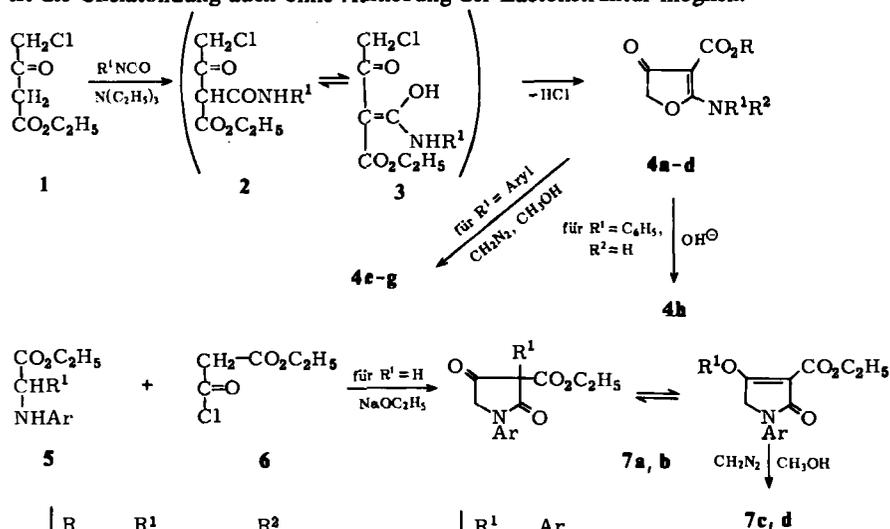
¹⁾ XV. Mittel.: L. Capuano und K. Müller, Chem. Ber. 108, 1541 (1975).

²⁾ Siehe u. a. L. Capuano und M. Zander, Chem. Ber. 99, 3085 (1966); L. Capuano, P. Boschat, H. W. Heyer und G. Wachter, ebenda 106, 312 (1973).

³⁾ Tetramethylsilan als innerer Standard.

licherweise der sekundären Methylaminogruppe von **4d** zuzuordnen ist. 3. Dieses Umsetzungsprodukt reagiert nicht mit Diazomethan.

Die Reaktionsprodukte von **1** mit Arylisocyanaten bilden mit Diazomethan Methyl-derivate, die im NMR-Spektrum (CDCl_3) das Methylsignal bei $\tau = 6.45$ enthalten. Diese Verschiebung ist jedoch sowohl mit der *O*-Methylgruppe der hypothetischen Methoxyppyrolinone **7c, d** als auch mit der Arylmethylaminogruppe⁴⁾ der *N*-Methylaminodihydrofuranone **4e-g** vereinbar. Die Aminofuranonstruktur wurde im Falle des Kondensationsprodukts **4b** von **1** mit 4-Chlorphenylisocyanat röntgenstrukturanalytisch bestätigt⁵⁾. Die geringe Enolisierungstendenz von **4a-d** läßt sich durch den vinylogenen Lactoncharakter erklären. Dagegen zeigt die freie Carbonsäure **4h**, die durch alkalische Verseifung von **4a** gebildet wird, positive FeCl_3 -Reaktion: In diesem Falle ist die Chelatbildung auch ohne Aufhebung der Lactonstruktur möglich.



	R	R ¹	R ²
4a	C ₂ H ₅	C ₆ H ₅	H
b	C ₂ H ₅	4-ClC ₆ H ₄	H
c	C ₂ H ₅	1-C ₁₀ H ₇	H
d	C ₂ H ₅	CH ₃	H
e	C ₂ H ₅	C ₆ H ₅	CH ₃
f	C ₂ H ₅	4-ClC ₆ H ₄	CH ₃
g	C ₂ H ₅	1-C ₁₀ H ₇	CH ₃
h	H	C ₆ H ₅	H

	R ¹	Ar
5, 7a	H	C ₆ H ₅
5, 7b	H	4-ClC ₆ H ₄
7c	CH ₃	C ₆ H ₅
7d	CH ₃	4-ClC ₆ H ₄

Cyclisierungen mit Isocyanaten durch den Einbau des Isocyanat-C-O in den Ring sind selten. Die Bildung von **4** ließe sich wie im Formelschema angegeben erklären; auch eine Protonablösung aus **2** und anschließender Ringschluß im entstehenden Anion unter Umgehung von **3** ist denkbar. Die in der Literatur beschriebene Reaktion von Alkyldienmalononitrilen mit Phenylisocyanat zu 6-Amino-2-iminopyronen⁶⁾ läßt sich

⁴⁾ Vgl. W. Suhr, Anwendungen der Kernmagnetischen Resonanz in der Organischen Chemie, S. 192, Springer Verlag, Berlin 1965.

⁵⁾ R. Hoge, K. Eichhorn und K. Fischer, in Vorbereitung.

⁶⁾ K. Gewald, J. Liebscher und M. Keydel, J. Prakt. Chem. 312, 533 (1970).

Tab. Die wichtigsten IR- und NMR-Daten der 2-Amino-4-oxo-4,5-dihydrofuran- und 2,4-Dioxypyrrolidin-3-carbonsäureester

Nr.	NH	OH	IR in KBr (cm ⁻¹)	CO	aromat. H	CH ₂	CH ₃	NMR (τ-Werte) ^{a)}	NH	OH
4a	3145	—	1706; 1681 ^{b)} ; 1667	—	2.60	5.60(q); 5.30(s)	8.62(t)	—0.38	—	—
b	3145	—	1704; 1689 ^{b)} ; 1664	—	2.60	5.60(q); 5.30(s)	8.62(t)	—0.38	—	—
c	3165	—	1695; 1661	—	1.80—2.72	5.52(q); 5.36(s)	8.56(t)	—0.72	—	—
d	3175	—	1706; 1664	—	—	5.63(q); 5.39(s)	8.64(t); 6.89(5;d)	1.72	—	—
e	—	—	1706; 1678	—	2.50—2.83	6.16(q); 5.47(s)	8.95(t); 6.45(s)	—	—	—
f	—	—	1706; 1669	—	2.40—2.85	6.08(q); 5.36(s)	8.89(t); 6.45(s)	—	—	—
g	—	—	1681; 1706 ^{b)}	—	1.83—2.67	6.25 ^{e)} ; 5.38(s)	9.20 ^{e)} ; 6.37(s)	—	—	—
h	—	3226 ^{d)}	1748; 1667; 1653 ^{e)}	—	2.20—2.94	5.16(s)	—	1.00 ^{d)}	—0.80	—
7a	—	3185 ^{d)}	1706; 1667	—	2.17—2.92	5.52(q); 5.60(s)	8.58(t)	—	—	—0.54
b	—	3215 ^{b,d)}	1706; 1667	—	2.20—2.86	5.65(q); 5.58(s)	8.65(t)	—	—	nicht sichtbar
c	—	—	1724; 1739 ^{b)} ; 1667	—	2.17—2.92	5.65(q); 5.64(s)	8.65(t); 5.82(s)	—	—	—
d	—	—	1718; 1667	—	2.33—2.83	5.70(q); 5.68(s)	8.65(t); 5.94(s)	—	—	—

^{a)} CDCl₃, Tetramethylsilan als innerer Standard.^{b)} Schulter.^{c)} Schlecht aufgespalten.^{d)} Breit.^{e)} Spitzen.

analog formulieren. Die „anomale“ Cyclokondensation von Isocyanaten mit aktiven Methylenverbindungen, die die Voraussetzungen für die Ausbildung eines intermediären Ketten-*N*-acetals bzw. dessen Anions erfüllen, soll an weiteren Beispielen studiert werden.

Die aus **1** nicht zugänglichen 2,4-Dioxo-3-pyrrolidincarbonsäureester **7a, b** wurden aus *N*-Arylglycinstern **5** und Malonesterchlorid **6** mit Natriumäthylat als Kondensationsmittel gewonnen. Im Gegensatz zu **4** zeigen sie rote FeCl₃-Reaktion und bilden mit Diazomethan *O*-Methylderivate **7c, d**, deren Struktur durch Methoxylbestimmung und Spektren begründet ist. **7a, b** sind im IR-Spektrum (KBr) durch eine breite Bande um 3185 bzw. 3215 cm⁻¹ charakterisiert, die dem Enol-OH zugeordnet wurde. Im NMR-Spektrum (CDCl₃) fehlt das CH-Signal der Ketoform; statt dessen wurde im Falle von **7a** das Enolproton bei $\tau = -0.54$ aufgefunden. Diese Verbindungen liegen somit überwiegend in der 4-Hydroxy-2-oxo-2,5-dihydropyrrolform vor.

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

Experimenteller Teil

Die Schmelzpunkte wurden im Heizblock bestimmt und sind unkorrigiert. Die Elementaranalysen wurden nach *Walisch*⁷⁾, die Molekülmassen mit einem Massenspektrometer Varian MAT 311, die IR-Spektren mit dem Gerät Beckman IR 4, die NMR-Spektren mit dem Gerät Varian A 60 erhalten.

2-Anilino-4-oxo-4,5-dihydro-3-furancarbonsäure-äthylester (4a): 2.00 g 4-Chloracetessigester (**1**) wurden unter Eiskühlung und Rühren mit 1.7 ml Phenylisocyanat und 2 ml Triäthylamin versetzt. Die Reaktion setzte sofort unter Kristallbildung ein. Nach 1 h wurde der Niederschlag mit 15–20 ml Petroläther aufgeschlämmt, abgesaugt, durch Waschen mit Petroläther von überschüss. Isocyanat befreit, schließlich mit 30 ml *N* HCl verrieben, abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Ausb. 2.17 g (72%) vom Schmp. 119°C (aus Essigester).

C₁₃H₁₃NO₄ (247.2) Ber. C 63.15 H 5.30 N 5.67 1 OC₂H₅, 18.23
Gef. C 62.9 H 5.27 N 5.5 OC₂H₅, 18.9 Mol.-Masse 247

2-(4-Chloranilino)-4-oxo-4,5-dihydro-3-furancarbonsäure-äthylester (4b): 1.2 g **1** wurden wie oben mit 2.0 ml 4-Chlorphenylisocyanat und 2 ml Triäthylamin umgesetzt. Nach ähnlicher Aufarbeitung Ausb. 2.0 g (94%) vom Schmp. 171°C (aus Essigester).

C₁₃H₁₂ClNO₄ (281.7) Ber. C 55.43 H 4.29 N 4.97
Gef. C 55.1 H 4.29 N 4.8 Mol.-Masse 281

2-(1-Naphthylamino)-4-oxo-4,5-dihydro-3-furancarbonsäure-äthylester (4c): Aus 2.00 g **1**, 2.12 ml 1-Naphthylisocyanat und 2 ml Triäthylamin wurden wie oben 3.03 g (84%) vom Schmp. 139°C (aus Essigester) gewonnen.

C₁₇H₁₅NO₄ (297.3) Ber. C 68.67 H 5.08 N 4.71
Gef. C 68.8 H 5.09 N 4.4 Mol.-Masse 297

2-Methylamino-4-oxo-4,5-dihydro-3-furancarbonsäure-äthylester (4d): Zu 2.00 g **1** wurden unter Eiskühlung und Rühren 0.7 ml Methylisocyanat und 2 ml Triäthylamin gegeben und das Gemisch noch 15 min bei Raumtemp. stengelassen. Es hatte sich dann ein Kristallkuchen gebildet, der nach Verjagen von überschüss. Isocyanat i. Vak. in wenig Chloroform gelöst wurde. Die Lösung wurde durch Ausschütteln mit Wasser von Triäthylamin befreit, über CaCl₂ getrocknet und an

⁷⁾ *W. Walisch*, Chem. Ber. **94**, 2314 (1961).

einer kleinen Al_2O_3 -Säule (Höhe 10 cm, Durchmesser 10 mm) chromatographiert. Nach Elution mit Chloroform und Eindampfen i. Vak. erhielt man einen schmierigen Rückstand; dieser wurde mit 50 ml Äther verrieben und abgesaugt. Ausb. 520 mg (23%), Schmp. 184°C (aus Benzol/Kohle, dann Essigester).

$\text{C}_8\text{H}_{11}\text{NO}_4$ (185.2) Ber. C 51.88 H 5.99 N 7.56
Gef. C 52.1 H 6.02 N 7.4 Mol.-Masse 185

Das ätherische Filtrat hinterließ nach Eindampfen einen Rückstand, aus dem säulenchromatographisch (Al_2O_3 , Benzol) 500 mg Succinylbernsteinsäure-diäthylester, IR-identisch mit einem authent. Präparat, isoliert wurden.

2-(*N*-Methylanilino)-4-oxo-4,5-dihydro-3-furancarbonsäure-äthylester (4e): 450 mg 4a wurden durch Erwärmen in 5 ml Methanol gelöst und mit der äther. Diazomethanlösung aus 2.5 g Nitrosomethylharnstoff⁸⁾ versetzt. Am nächsten Tag wurde das Lösungsmittel i. Vak. entfernt, der ölige Rückstand 4 mal mit je 5 ml Petroläther verrieben und der Petrolätherextrakt jeweils abgossen. Das ungelöst verbleibende Öl wurde mit 5 ml Äther angerührt, wobei 300 mg (63%) 4e kristallisierten. Schmp. 147°C (aus Essigester).

$\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}_4$ (261.3) Ber. C 64.36 H 5.79 N 5.36
Gef. C 64.1 H 5.75 N 4.9 Mol.-Masse 261

2-(4-Chlor-*N*-methyl-anilino)-4-oxo-4,5-dihydro-3-furancarbonsäure-äthylester (4f): 600 mg 4b in 5 ml Methanol wurden mit der äther. Diazomethanlösung aus 5.0 g Nitrosomethylharnstoff 1 d gerührt und das auskristallisierte 4f abgesaugt. Aus der Mutterlauge wurden nach Eindampfen i. Vak. und Umfällen des Rückstandes aus Äther/Petroläther weitere beträchtliche Mengen Produkt gewonnen. Gesamtausb. 310 mg (49%), Schmp. 117°C (aus Essigester).

$\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{ClNO}_4$ (295.7) Ber. C 56.87 H 4.77 N 4.74
Gef. C 56.6 H 4.74 N 4.6 Mol.-Masse 295

2-(*N*-Methyl-1-naphthylamino)-4-oxo-4,5-dihydro-3-furancarbonsäure-äthylester (4g): Zu 300 mg 4c in 3 ml Methanol wurde unter Rühren die äther. Diazomethanlösung aus 2.5 g Nitrosomethylharnstoff gegeben. Am nächsten Tag wurde das ausgeschiedene 4g abgesaugt. Die Mutterlauge wurde i. Vak. eingedampft; aus dem schmierigen Rückstand kristallisierte beim Verreiben mit Äther noch etwas 4g. Gesamtausb. 230 mg (73%) vom Schmp. 165°C (aus Essigester).

$\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{NO}_4$ (311.3) Ber. C 69.44 H 5.50 N 4.50
Gef. C 69.7 H 5.42 N 4.50 Mol.-Masse 311

2-Anilino-4-oxo-4,5-dihydro-3-furancarbonsäure (4h): 650 mg 4a in 20 ml Äthanol wurden mit 20 ml 5proz. wäbr. Natronlauge 3 h gekocht. Nach Zugabe von 20proz. Salzsäure schieden sich 310 mg (54%) 4h aus, die abgesaugt, i. Vak. getrocknet und aus Benzol umkristallisiert wurden. Schmp. 165°C. Die Verbindung gibt eine rote FeCl_3 -Reaktion.

$\text{C}_{11}\text{H}_9\text{NO}_4$ (219.2) Ber. C 60.27 H 4.14 N 6.39 Gef. C 59.9 H 4.14 N 6.0

2,4-Dioxo-1-phenyl-3-pyrrolidincarbonsäure-äthylester (7a): Zu 2.40 g *N*-Phenylglycin-äthylester (5a) in 25 ml Äther wurde unter Rühren 1.0 g Malonsäure-äthylester-chlorid (6) in 15 ml Äther getropft und das Reaktionsgemisch noch 30 min weitergerührt. Nach Abfiltrieren des ausgeschiedenen Phenylglycinester-hydrochlorids wurde das Lösungsmittel i. Vak. abgedampft, der Rückstand in 15–30 ml Äthanol gelöst und eine Natriumäthylatlösung aus 300 mg Na und 30 ml Äthanol zugegeben. Das sich ausscheidende Natriumsalz von 7a wurde durch Erhitzen mit 50 ml Wasser weitgehend gelöst und mit 10 ml 2 N HCl zersetzt. Nach Erkalten wurde der neue Nieder-

⁸⁾ F. Arndt, Org. Synth., Coll. Vol. II, 165 (1943).

schlag abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Ausb. 1.37 g (41 %) vom Zers.-P. 200°C (aus Äthanol). Rote FeCl₃-Reaktion.

C₁₃H₁₃NO₄ (247.2) Ber. C 63.15 H 5.30 N 5.67
Gef. C 62.9 H 5.27 N 5.5 Mol.-Masse 247

1-(4-Chlorphenyl)-2,4-dioxo-3-pyrrolidincarbonsäure-äthylester (7b): Aus 2.1 g *N*-(4-Chlorphenyl)glycin-äthylester (**5b**), 0.7 g **6** und Natriumäthylat aus 230 mg Na wie vorstehend. Ausb. 0.95 g (33 %) vom Zers.-P. 226°C (aus Äthanol). Rote FeCl₃-Reaktion.

C₁₃H₁₂ClNO₄ (281.7) Ber. C 55.43 H 4.29 N 4.97
Gef. C 55.1 H 4.33 N 4.7 Mol.-Masse 281

4-Methoxy-2-oxo-1-phenyl-3-pyrrolin-3-carbonsäure-äthylester (7c): 500 mg **7a** wurden mit der äther. Diazomethanlösung aus 2.5 g Nitrosomethylharnstoff versetzt. Am nächsten Tag wurden die gebildeten Kristalle abgesaugt und mit wenig Äther gewaschen. Ausb. 470 mg (89 %) vom Schmp. 133°C (aus Essigester).

C₁₄H₁₃NO₄ (261.3) Ber. C 64.36 H 5.79 N 5.36 1 OC₂H₅ 17.27 1 OCH₃ 11.89
Gef. C 64.3 H 5.86 N 5.0 OC₂H₅ + OCH₃ (1:1) 29.66
Mol.-Masse 261

1-(4-Chlorphenyl)-4-methoxy-2-oxo-3-pyrrolin-3-carbonsäure-äthylester (7d): Aus 500 mg **7b** und äther. Diazomethanlösung aus 2.5 g Nitrosomethylharnstoff wie vorstehend. Ausb. 470 mg (89 %) vom Schmp. 174°C (aus Essigester).

C₁₄H₁₄ClNO₄ (295.7) Ber. C 56.87 H 4.77 N 4.74
Gef. C 56.8 H 4.69 N 4.5 Mol.-Masse 295

[224/75]