

Reaktionen mit Aziridinen (Aziranen), XXVI<sup>1)</sup>

## Aminkatalysierte Amidoethylierungen von $\beta$ -Dicarbonylverbindungen Eine einfache Synthese von 2-Methylpyrrol-1,3-dicarbonester

Helmut Stamm\* und Viktor Gailius

Pharmazeutisch-Chemisches Institut der Universität Heidelberg,  
Im Neuenheimer Feld 364, D-6900 Heidelberg

Eingegangen am 9. März 1981

Unsubstituierte und monosubstituierte Malonester, Cyanessigester und  $\beta$ -Ketoester werden in Gegenwart von Triethylamin durch *N*-Acylaziridine leicht am C amidoethyliert, dabei zeigt sich eine Reaktivitätsabstufung der *N*-Acylaziridine. Die Produkte sind oft durch die bisher bekannte Amidoethylierung nicht oder nicht in so guten Ausbeuten zugänglich. Das neue Produkt **3g** läßt sich glatt zum Pyrrolin **9** und weiter zum 2-Methylpyrrol-1,3-dicarbonester **10** umwandeln. – Abweichend von bisherigen Ergebnissen kann man aus Acetessigsäure-*tert*-butylester nach der bekannten Natriumsalzmethode auch mit nichtsperrigen Acylaziridinen das Primärprodukt fassen, das mit Trifluoressigsäure bemerkenswert leicht zum entsprechenden Amidoethylderivat des Acetons gespalten wird.

### Reactions with Aziridines (Aziranes), XXVI<sup>1)</sup>

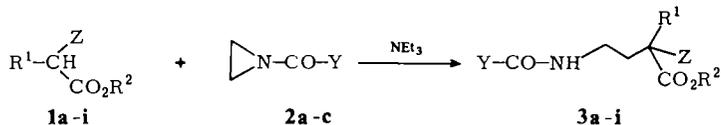
#### Amine Catalyzed Amidoethylation of $\beta$ -Dicarbonyl Compounds

#### Simple Synthesis of 2-Methylpyrrole-1,3-dicarboxylate

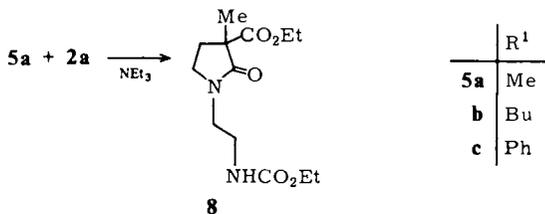
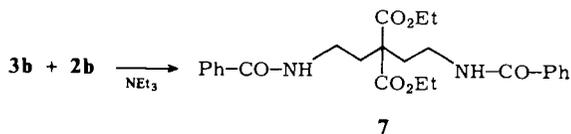
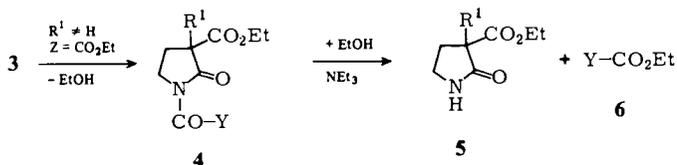
Esters of nonsubstituted and monosubstituted malonic, cyanoacetic, and  $\beta$ -keto acids are easily C-amidoethylated by *N*-acylaziridines in the presence of triethylamine. In this amine catalyzed reaction the acylaziridines show different degrees of reactivity. Often the products cannot be obtained by the known amidoethylation procedure or but in smaller yields. The new product **3g** may smoothly be converted to the pyrroline **9** and further to the 2-methylpyrrole-1,3-dicarboxylate **10**. – Divergent from earlier results, the primary amidoethylation product can be isolated from the known sodium salt reaction of *tert*-butyl acetoacetate with nonbulky acylaziridines. This product is cleaved by trifluoroacetic acid with remarkable easiness to yield the corresponding amidoethyl derivative of acetone.

Die Umsetzung von CH-aciden Verbindungen des  $\beta$ -Dicarbonyltyps **1** mit *N*-Acylaziridinen **2** führt je nach Reaktionspartnern und Reaktionsbedingungen zu den Amidoethylderivaten vom Typ **3**<sup>1b,2,3,4</sup>), den *N*-Acylpyrrolidonen vom Typ **4**<sup>1,5,6,3,7</sup>) oder den einfachen Pyrrolidonen vom Typ **5**<sup>1,4</sup>). Verwendet wurden dabei die Natriumsalze von **1**, die vor der Amidoethylierung mittels geeigneter Basen wie Natriummethylat oder Natriumhydrid in situ erzeugt wurden.

Chem. Ber. 114 (1981)



	Z	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Y	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Y	Z
<b>1a</b>	CO <sub>2</sub> Et	H	Et	<b>2a</b>	H	Et	OEt	CO <sub>2</sub> Et
<b>1b</b>	CO <sub>2</sub> Et	Me	Et	<b>2b</b>	H	Et	Ph	CO <sub>2</sub> Et
<b>1c</b>	CO <sub>2</sub> Et	Bu	Et	<b>2c</b>	H	Et	NPh <sub>2</sub>	CO <sub>2</sub> Et
<b>1d</b>	CO <sub>2</sub> Et	Ph	Et	<b>2d</b>	Me	Et	Ph	CO <sub>2</sub> Et
<b>1e</b>	CN	Me	Et	<b>2e</b>	Me	Et	OEt	CN
<b>1f</b>	CN	Ph	Et		Ph	Et	OEt	CN
<b>1g</b>	COMe	H	Et		H	Et	OEt	COMe
<b>1h</b>	COPh	H	Et		H	Et	OEt	COPh
<b>1i</b>	COMe	H	tBu		H	tBu	Ph	COMe
					H	tBu	NHPh	COMe
					H	tBu	NHC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Cl(3)	COMe



Wir fanden nun, daß die Amidoethylierung von **1a-i** mit **2** unter Umgehung der Natriumsalze in technisch sehr einfacher Weise bereits mit Triethylamin als Base gelingt, sofern stark aktivierte *N*-Acylaziridine wie **2a-c** verwendet werden.

*N*-Acylaziridine mit ausgeprägter Resonanzstabilisierung im Acylteil Y-C=O sind nicht geeignet wie z. B. bei Y = NEt<sub>2</sub> oder Y = NH-Ar. Auch bei den brauchbaren *N*-Acylaziridinen ist eine Abstufung der Reaktivität festzustellen. An Hand der <sup>1</sup>H-NMR-spektroskopisch leicht zu verfolgenden Abnahme an **2** in der Reaktionsmischung sinkt die Reaktionsgeschwindigkeit von

**2a** über **2b** zu **2c**, was ohne weiteres mit einem elektronischen Einfluß von Y korreliert werden kann. Man kann annehmen, daß die Basizität der bei der Aziridinringöffnung primär entstehenden Säureamid-Anionen in der Reihenfolge **2a** – **2b** – **2c** zunimmt. Unter diesem Aspekt dürften die bisher nicht untersuchten *N*-Sulfonylaziridine besonders leicht unter Aminkatalyse reagieren.

Die Umsetzung wird am besten ohne Lösungsmittel bei Raumtemperatur vorgenommen. Sterische Reaktionserschwerung bei einem monosubstituierten Malonester (**1c**) kann jedoch Temperaturerhöhung erfordern (Vers. 12 in Tab. 1). Nur wenn sich einer der beiden Reaktionspartner nicht löst, sollte man die gerade notwendige Menge Lösungsmittel zusetzen. Das von uns verwendete Dichlormethan kann unter den Reaktionsbedingungen in geringem Maße selbst mit Malonester (**1a**) zu 1,1,3,3-Propantetracarbonsäure-tetraethylester reagieren (13% neben 48% unverändertem **1a** in Vers. 3 der Tab. 1), doch stört diese Nebenreaktion bei einigermaßen schneller Hauptreaktion wohl kaum (87% Amidoethylierungsprodukte in Vers. 2 der Tab. 1). Das in Versuch 3 (Tab. 1) außerdem isolierte Alkoholysesequenzprodukt von **2c** weist in diesem Falle noch auf irgendeine Art von Kondensationsreaktion hin, die Ethanol freisetzt.

Tab. 1. Aminkatalysierte Amidoethylierung der  $\beta$ -Dicarbonylverbindungen **1a** – **i**

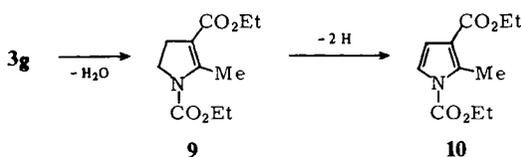
Vers.	1	mmol		NEt <sub>3</sub>	Reaktion <sup>a)</sup>		Produkte
		2					
1	10	<b>1a</b>	10.6	<b>2a</b>	14.3	RT 10 d	94% <b>3a</b>
2	20	<b>1a</b>	20.5 <sup>b)</sup>	<b>2b</b>	21	RT 10 d	73% <b>3b</b> , 14% <b>7</b>
3	19.3	<b>1a</b>	19.3 <sup>b)</sup>	<b>2c</b>	19.3	RT 10 d	27% <b>3c</b> , 8% Ph <sub>2</sub> NCONH[CH <sub>2</sub> ] <sub>2</sub> OEt <sup>c)</sup>
4	10	<b>1b</b>	10	<b>2b</b>	10	RT 5 d	50% <b>3d</b> , 41% PhCO <sub>2</sub> Et
5	10	<b>1e</b>	10	<b>2a</b>	10	RT 10 d	40% <b>3e</b>
6	15.9	<b>1f</b>	10	<b>2a</b>	10	RT 7 d	58% <b>3f</b>
7	12.7	<b>1g</b>	11.7	<b>2a</b>	11.9	5°C 3 h RT 1 d	60% <b>3g</b>
8	22.5	<b>1h</b>	20.5	<b>2a</b>	21.9	RT 10 d	57% <b>3h</b>
9	13.9	<b>1i</b>	10.9	<b>2b</b>	10	RT 6 d	65% <b>3i</b>
10	20	<b>1b</b>	20	<b>2a</b>	14	RT 4 d	57% <b>5a</b> , (8)
11	40	<b>1b</b>	20	<b>2a</b>	14	RT 5 d	100% <b>5a</b>
12	176	<b>1c</b>	30	<b>2a</b>	10	100°C 3 d	>66% <b>5b</b>
13	10	<b>1d</b>	10	<b>2a</b>	10	RT 6 d	60% <b>5c</b>

<sup>a)</sup> RT = Raumtemperatur. – <sup>b)</sup> Gelöst in Dichlormethan, 30 ml bei Vers. 2, 25 ml bei Vers. 3. – <sup>c)</sup> Ferner isoliert: 48% **1a** und 13% 1,1,3,3-Propantetracarbonsäure-tetraethylester.

Sonst sind die Ausbeuten dieses vereinfachten Verfahrens bei Verwendung von **2a** und **2b** oft höher als nach der Natriumsalzmethode. Vor allem aber erhält man oft andere Endprodukte, da die ebenfalls basenkatalysierten Folgereaktionen **3** → **4** → **5** offenbar stark von Base und Lösungsmittel abhängen. So können die Primärprodukte (einfache Amidoethylderivate) **3a** und **3d** – **h** nach unserer Kenntnis des Reaktionsverhaltens ähnlicher Verbindungen<sup>1)</sup> nicht über die Natriumsalze erhalten werden, die Verbindung **3a** sogar erwiesenermaßen nicht<sup>5)</sup>. Besonders bei der Reaktion mit **2a** fehlt die zur Unterdrückung des Ringschlusses **3** → **4** notwendige sterische Erschwerung. In

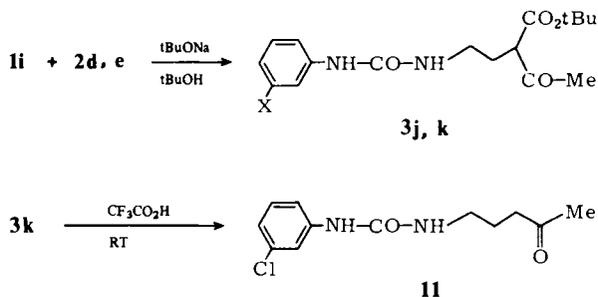
anderen Fällen (Vers. 11 und 13, Tab. 1) sind die Ausbeuten deutlich höher als nach der Natriumsalzmethode<sup>1b)</sup>. Im übrigen zeigt sich auch unter den neuen Reaktionsbedingungen wieder<sup>1b)</sup> die große, wahrscheinlich entropiebedingte Cyclisierungsneigung der Amidoethyl-derivate monosubstituierter Malonester. Bei der Amidoethylierung von Methylmalonester (**1b**) erlaubte nur der schon etwas sperrige<sup>4)</sup> Benzoylrest (Y = Ph) die Isolierung eines Primärproduktes (50% **3d**, vgl. Vers. 4 mit Vers. 10 und 11 in Tab. 1), wobei die gleichzeitige Isolierung von 41% Ethylbenzoat (**6**, Y = Ph) nur mit der Bildung der gleichen Menge des Pyrrolidons **5a** erklärt werden kann, das wegen seiner Wasserlöslichkeit bei der üblichen Aufarbeitung verloren ging. – Ein solches Pyrrolidon vom Typ **5** läßt sich erwartungsgemäß leicht am Stickstoff alkylieren. Die *N*-Benzilylierung von **5a** ist im experimentellen Teil beschrieben.

Die Bildung einer geringen Menge eines (hier nicht rein isolierten) Folgeproduktes vom Typ **8** ist schon an anderen Stellen unter anderen Reaktionsbedingungen beobachtet worden<sup>1b, 8)</sup>. Sie läßt sich durch Überschußbedingungen verhindern (vgl. Vers. 10 und 11 in Tab. 1). Ähnlich kann man sicher auch die Bildung eines Bis(amidoethyl)-derivates vom Typ **7** unterdrücken (vgl. z. B. Lit.<sup>2)</sup>).



Die besonders hohe Reaktivität von **2a** zeigte sich bei der Umsetzung mit Acetessigester (**1g**), die deutlich exotherm ist und daher zur Erzielung einer hohen Ausbeute an **3g** Abführung der Reaktionswärme durch Kühlen verlangt (Vers. 7 in Tab. 1). Andernfalls cyclisiert ein Teil des gebildeten **3g** zum Pyrrolin **9**. Diese Cyclisierung ist nicht nur wegen ihrer Leichtigkeit bemerkenswert sondern auch deshalb, weil hier zum ersten Mal bei einer Amidoethylierung mit einem Acylaziridin die nachfolgende Cyclisierung nicht zur Estergruppe hin erfolgt. Offenbar sind Triethylamin und das durch Deprotonierung von **1g** gebildete Triethylammoniumion gleichzeitig für diese Cyclisierung verantwortlich. Eine reine Basenkatalyse konnte ausgeschlossen werden, da **3g** durch Erhitzen nur mit Pyridin oder Triethylamin nicht verändert wurde. Beide Basen katalysieren die Cyclisierung erst bei Anwendung in siedendem Ethanol. Siedendes Ethanol allein war ebenfalls wirkungslos. Am bequemsten ließ sich aber **3g** zu **9** cyclisieren durch einfaches Auflösen in Trifluoressigsäure, wobei **9** nach 30 Minuten praktisch quantitativ entstanden war. Strukturell scheint die außerordentlich leichte Pyrrolinbildung gleichzeitig durch die Urethangruppierung und durch die räumlich anspruchslose, nicht durch Konjugation desaktivierte Acetylgruppe ermöglicht zu werden. Weder **3h** noch **3i** ließen sich in siedendem Triethylamin/Ethanol cyclisieren.

**9** ist außerordentlich oxidationsempfindlich und wird durch 2,3-Dichlor-5,6-dicyan-quinon (DDQ, Chloranil genügt nicht) praktisch quantitativ zum Pyrrol **10** oxidiert. Damit besteht ein sehr einfacher und glatter Weg (56% Über-Alles-Ausbeute) zu diesem Pyrrol und damit auch zur 2-Methyl-3-pyrrolcarbonsäure. Schon beim Stehenlassen an der Luft geht **9** allmählich in **10** über.



Es ist bekannt<sup>6)</sup>, daß die natriumalkoholatkatalysierte Amidoethylierung von Ethyl- und von *tert*-Butyl-acetoacetat mit nichtsperrigen Acylaziridinen durch sekundären Ringschluß zur Estergruppe des Primärproduktes (vom Typ 3) 1-Acyl-3-acetyl-2-pyrrolidone ergibt. Wir beobachteten nun, daß man bei einer solchen Natriumsalzumsetzung des *tert*-Butylesters (1i) in *tert*-Butylalkohol die Primärprodukte 3j, k bei rechtzeitigem Reaktionsabbruch fassen kann und zwar ausgehend von den für Triethylaminkatalyse nicht genügend aktivierten *N*-(Arylcarbamoyl)aziridinen 2d, e. Man muß dazu die Umsetzung bei Raumtemperatur nach einem Tag abbrechen. Nach zwei Tagen fallen bereits die entsprechenden 1,3-Diacetylpyrrolidone (als Natriumsalze) aus.

Ein Versuch, 3k analog 3g mittels Trifluoressigsäure zu einem Pyrrolin zu cyclisieren, ergab unter bemerkenswert leichter Esterspaltung und Decarboxylierung (Raumtemperatur) lediglich das Amidoethylderivat 11 des Acetons.

Während sich von 3k ohne weiteres das Phenylhydrazon herstellen ließ, führte die Umsetzung des analogen Amidoethylsigesters 3g mit Phenylhydrazin in siedendem Ethanol nur zu einem Gemisch von 9 und 10.

Wir danken der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* und dem *Fonds der Chemischen Industrie* für die Förderung dieser Arbeit.

## Experimenteller Teil

NMR-Spektrometer T 60 der Firma Varian, IR-Spektrometer 257 und 283 der Firma Perkin-Elmer, Schmelzpunktmikroskop nach Kofler, Säulenchromatographie über Kieselgel Merck (0.2–0.5 mm).

### Triethylaminkatalysierte Amidoethylierungen

*Allgemeine Methode (mit Ausnahme von Vers. 7):* Das Acylaziridin 2 (bei Vers. 2 und 3 als Lösung in Dichlormethan) wurde zuerst mit der  $\beta$ -Dicarbonylverbindung 1 und dann mit Triethylamin gemischt. Dauer und Temperatur der Umsetzung sowie Mengenangaben siehe Tab. 1. Danach wurde in Dichlormethan aufgenommen, mit verd. Säure (Schwefelsäure oder Salzsäure) und dann mit Wasser gewaschen und eingedampft. Die weitere Aufarbeitung ist im Einzelfall angegeben.

*3-(Ethoxycarbonylamino)-1,1-propandicarbonsäure-diethylester (3a), Vers. 1, Tab. 1:* Keine weitere Aufarbeitung. Ausb. 2.58 g (94%). Schmp. 23 °C.

$\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{NO}_6$  (275.3) Ber. C 52.35 H 7.63 N 5.09 Gef. C 52.38 H 7.49 N 5.27

*3-(Benzoylamino)-1,1-propandicarbonsäure-diethylester (3b) und 1,5-Bis(benzoylamino)-3,3-pentandicarbonsäure-diethylester (7), Vers. 2, Tab. 1:* Chromatographie (Säule 3 × 40 cm). Mit Dichlormethan wurden 0.45 g (14%) **1a** eluiert, mit Ethylacetat/Dichlormethan (1:9) 4.17 g (73%) **3b** und mit Aceton 0.59 g (14%) **7**. **3b**: Schmp. 65 °C.

$C_{16}H_{21}NO_5$  (307.3) Ber. C 62.54 H 6.84 N 4.56 Gef. C 62.83 H 6.75 N 4.60

**7**: Schmp. 96 °C.

$C_{25}H_{30}N_2O_6$  (454.5) Ber. C 66.0 H 6.65 N 6.16 Gef. C 65.94 H 6.71 N 6.08

*3-(3,3-Diphenylureido)-1,1-propandicarbonsäure-diethylester (3c), Vers. 3, Tab. 1:* Chromatographie (Säule 3 × 40 cm). Mit Dichlormethan wurden nacheinander 1.50 g (48%) **1a**, 0.40 g (13%) Methylenbis(malonsäure-diethylester) und 0.45 g (8%) 3-(2-Ethoxyethyl)-1,1-diphenylharnstoff (identifiziert durch Vergleich mit authentischem Material<sup>9</sup>) eluiert und schließlich mit Ethylacetat/Dichlormethan (1:9) 2.08 g (27%) **3c** (identifiziert durch Vergleich mit authentischem Material<sup>2</sup>).

*Methylenbis(malonsäure-diethylester):* <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, TMS intern): δ = 1.25 t (*J* = 7.2 Hz, O – C – Me), 2.43 t (*J* = 7.6 Hz, C – CH<sub>2</sub> – C), 3.45 t (*J* = 7.6 Hz, CH – C – CH), 4.18 q (*J* = 7.2 Hz, O – CH<sub>2</sub>).

$C_{15}H_{24}O_8$  (332.2) Ber. C 54.21 H 7.28 Gef. C 54.58 H 7.22

*4-(Benzoylamino)-2,2-butandicarbonsäure-diethylester (3d), Vers. 4, Tab. 1:* Chromatographie (Säule 3 × 45 cm). Mit Dichlormethan wurden nacheinander 0.61 g (41%) Ethylbenzoat (**6**, Y = Ph), 0.20 g (12%) **1b** und 0.13 g (9%) 2-Phenylloxazolin (Isomerisierungsprodukt von **2b**, wahrscheinlich bereits im eingesetzten **2b** enthalten) eluiert. Danach wurden mit Ethylacetat/Dichlormethan (1:9) 1.61 g (50%) **3d** eluiert. Gelbliches, zähflüssiges Öl.

$C_{17}H_{23}NO_5$  (321.4) Ber. C 63.55 H 7.21 N 4.36 Gef. C 63.90 H 7.22 N 4.42

*2-Cyan-4-(ethoxycarbonylamino)-2-methylbuttersäure-ethylester (3e), Vers. 5, Tab. 1:* Zur Entfernung von nicht umgesetztem **1e** wurde mit Petrolether ausgekocht. Der petroletherunlösliche Rückstand wurde chromatographiert (Säule 2 × 20 cm). Mit Dichlormethan wurden 0.97 g (40%) **3e** eluiert. Gelbliches, zähflüssiges Öl.

$C_{11}H_{18}N_2O_4$  (242.3) Ber. C 54.54 H 7.43 N 11.57 Gef. C 54.78 H 7.22 N 11.97

*2-Cyan-4-(ethoxycarbonylamino)-2-phenylbuttersäure-ethylester (3f), Vers. 6, Tab. 1:* Chromatographie (Säule 4 × 50 cm). Mit Dichlormethan wurden zuerst überschüssiges **1f** und dann 1.76 g (58%) **3f** eluiert. Schmp. 60–62 °C.

$C_{16}H_{20}N_2O_4$  (304.3) Ber. C 63.14 H 6.62 N 9.21 Gef. C 63.22 H 6.61 N 9.35

*2-Acetyl-4-(ethoxycarbonylamino)buttersäure-ethylester (3g), Vers. 7, Tab. 1:* Umsetzung abweichend von der allgemeinen Methode: Die Mischung aus **2a** und Triethylamin wurde auf 5 °C abgekühlt und während der anschließenden Zugabe von **1g** sowie weitere 3 h danach auf dieser Temp. gehalten. Nach eintägigem Stehenlassen bei Raumtemp. wurde wie üblich in Dichlormethan aufgenommen, mit Säure und mit Wasser gewaschen und wieder eingedampft. Der Rückstand wurde chromatographiert (Säule 3 × 30 cm). Mit Dichlormethan wurden 0.71 g (5.5 mmol) **1g** eluiert und dann mit Ethylacetat/Dichlormethan (1:9) 1.71 g (60%) **3g**. Gelbliches Öl.

$C_{11}H_{19}NO_5$  (245.3) Ber. C 53.87 H 7.75 N 5.71 Gef. C 53.97 H 7.71 N 5.63

*2-Benzoyl-4-(ethoxycarbonylamino)buttersäure-ethylester (3h), Vers. 8, Tab. 1:* Chromatographie (Säule 3 × 30 cm). Mit Dichlormethan wurde nicht umgesetztes **1h** eluiert, mit Ethylacetat/Dichlormethan (1:9) 3.56 g (57%) **3h**. Gelbliches Öl.

$C_{16}H_{21}NO_5$  (307.2) Ber. C 62.54 H 6.84 N 4.56 Gef. C 62.81 H 6.61 N 4.43

Tab. 2. <sup>1</sup>H-NMR-Spektren von **3a-k**, **7**, **11**, 60 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS intern. δ in ppm und Feinaufspaltungen. Alle NH-Signale (Spalte Y und Spalte NH) sind verbreitert. Y = CO-NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-C(R<sup>1</sup>)(X)Z, **3a-k**, **7**; X = CO<sub>2</sub>R<sup>2</sup>; **7**; R<sup>1</sup> = CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHCOPh; **11**; X = R<sup>1</sup> = H; Z = COMe

	X	Y	Z	R <sup>1</sup>	NH	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>
<b>3a</b>	1.27 t 4.24 q J = 7.2 Hz	1.22 t 4.10 q J = 7.2 Hz	Z = X	3.48 t J = 7.4 Hz	8.57 t J = 6.0 Hz	3.07-3.45 m (q)	1.86-2.35 m (q)
<b>3b</b>	1.23 t 4.18 q J = 7.2 Hz	7.30-7.56 m (3, 4, 5) 7.70-7.93 m (2, 6)	Z = X	3.33-3.73 m (q)	7.00 t J ca. 6 Hz	3.33-3.73 m (q)	2.03-2.46 m (q)
<b>7</b>	1.20 t 4.14 q J = 7.2 Hz	7.30-7.57 m (3, 4, 5) 7.70-7.96 m (2, 6)	Z = X	3.40-3.70 m (q)	7.17 t J ca. 6 Hz	3.40-3.70 m (q)	2.20-2.57 m (q)
<b>3c</b>	1.23 t 4.16 q J = 7.2 Hz	7.27 m (6)	Z = X	3.40 t J = 7.4 Hz	4.73 t J = 6.0 Hz	3.13-3.53 m	1.86-2.30 m (q)
<b>3d</b>	1.20 t 4.17 q J = 7.2 Hz	7.33-7.57 m (3, 4, 5) 7.70-7.93 m (2, 6)	Z = X	1.48 s	7.03 t J ca. 6 Hz	3.33-3.75 m (q)	2.00-2.40 m (q)
<b>3e</b>	1.34 t 4.30 q J = 7.2 Hz	1.23 t 4.14 q J = 7.2 Hz	Z = CN	1.66 s	5.36 t J = 5.8 Hz	3.21-3.58 m (q)	1.95-2.28 m (q)
<b>3f</b>	1.23 t 4.18 q J = 7.2 Hz	1.23 t 4.06 q J = 7.2 Hz	Z = CN	7.20-7.51 m (q)	5.06 t J = 5.6 Hz	3.30 mc (q)	2.08-2.91 m
<b>3g</b>	1.28 t 4.22 q J = 7.2 Hz	1.23 t 4.13 q J = 7.2 Hz	Keton: 2.26 s Enol: 2.00 s (OH) 12.75 s	3.57 t J = 7.2 Hz	5.06 s	3.03-3.43 m	1.83-2.35 m (q)
<b>3h</b>	1.16 t 4.14 q J = 7.2 Hz	1.13 t 4.04 q J = 7.2 Hz	7.26-7.70 m (3, 4, 5) 7.86-8.16 m (2, 6)	4.46 t J = 7.0 Hz	5.30 t J = 5.8 Hz	3.10-3.50 m (q)	2.02-2.43 m (q)
<b>3i</b>	1.43 s	7.23-7.57 m (3, 4, 5) 7.70-7.96 m (2, 6)	2.13 s	ca. 3.5 t J ca. 7 Hz	verdeckt	3.26-3.70 m	2.03-2.37 m
<b>3j</b>	1.43 s	7.53 s (NH) 6.93-7.42 m	2.20 s	3.46 t J = 7.2 Hz	5.70 t J ca. 6 Hz	3.00-3.60 m	1.73-ca. 2.23 m
<b>3k</b>	1.46 s	7.61 s (NH) 6.96-7.46 m	2.23 s	3.50 t J = 7.4 Hz	5.70 t J = ca. 6 Hz	3.06-3.66 m	1.83-ca. 2.25 m
<b>11</b>	X = R <sup>1</sup>	8.06 s (NH) 6.85-7.55 m	2.15 s	2.28-2.67 m	5.98 t J ca. 6 Hz	2.95-3.42 m	1.46-1.97 m

Tab. 3. IR-Spektren von **3a–k**, **7** und **11** (in  $\text{cm}^{-1}$ )

		NH	CN	Ester, Keton	Amid I	Amid II
<b>3a</b>	KBr	3380	–	1749 sh, 1730	1712, 1730 sh	–
<b>3b</b>	KBr	3300 breit	–	1750, 1732	1642 sh, 1635	–
<b>3c</b>	KBr	3340	–	1745, 1730	1652	1520
<b>3d</b>	Film	3340 breit	–	1758 sh, 1730 1718	1660, 1642	1550, 1535
<b>3e</b>	Film	3400 breit	2255	1740, 1730	1711	1530
<b>3f</b>	KBr	3310, 3080	2255	1743	1710, 1690, 1685	1550
<b>3g</b>	Film	3380 breit	–	1740 sh, 1722	1711, 1695	1532
<b>3h</b>	Film	3360 breit	–	1739 sh, 1728	1690	1532
<b>3i</b>	Film	3340 breit	–	1738, 1715	1655, 1646, 1638	1542
<b>3j</b>	KBr	3380, 3320	–	1729, 1711	1643	1564, 1553
<b>3k</b>	KBr	3370, 3310	–	1727, 1703	1660	1562, 1551 sh, 1549
<b>7</b>	KBr	3340	–	1755 sh, 1732 sh, 1727	1642, 1636, 1619	1550, 1538
<b>11</b>	KBr	3340 breit	–	1714	1665	1550

*2-Acetyl-4-(benzoylamino)buttersäure-tert-butylester (3i)*, Vers. 9, Tab. 1: Der Rückstand wurde mit Cyclohexan ausgekocht und heiß dekantiert. Zurück blieben 1.65 g (52%) **3i**. Die Cyclohexanlösung enthielt lt.  $^1\text{H-NMR}$ -Analyse noch ca. 0.4 g (13%) **3i**. Gelbliches, zähflüssiges Öl.

$\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{NO}_4$  (305.2) Ber. C 66.88 H 7.54 N 4.59 Gef. C 67.17 H 7.34 N 5.09

*3-Methyl-2-oxo-3-pyrrolidincarbonsäure-ethylester (5a)<sup>1b</sup>*, Vers. 10, Tab. 1: Abweichend von der allgemeinen Methode wurden die wäßrigen Phasen noch einmal mit Dichlormethan ausgeschüttelt. Der Rückstand von beiden Dichlormethanlösungen wurde mit Hilfe von wenig Benzol auf eine trockene (nicht eingeschlammte) Kieselgelsäule ( $2 \times 15$  cm) gegeben. Nach Eluieren eines Vorlaufs mit Benzol wurden mit viel Dichlormethan 1.95 g (57%) **5a<sup>1b</sup>** eluiert und dann mit Aceton 0.37 g einer Mischfraktion, die lt.  $^1\text{H-NMR}$ -Analyse zum größeren Teil aus vermutlich **8** bestand.

**8**:  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum ( $\text{CDCl}_3$ , TMS intern):  $\delta = 1.29$  t ( $J = 7$  Hz, O–C–Me), 1.33 t ( $J = 7$  Hz, O–C–Me), 1.47 s (3-Me), 1.80–2.93 m (Pyrrolidon-4- $\text{CH}_2$ ), 3.53 mc (3 N– $\text{CH}_2$ -Gruppen), 4.25 q ( $J = 7$  Hz), 5.30 s, breit (NH).

Vers. 11, Tab. 1: Aufarbeitung wie bei Vers. 10, Säule 3 cm dick, 40 cm hoch. Ausb. 3.42 g (100%) **5a<sup>1b</sup>**.

*N-Benzilylierung von 5a*: Zu 1.20 g (40 mmol) 80proz. Natriumhydrid-Dispersion (in Paraffin) und 50 ml Benzol wurde eine Lösung von 6.61 g (38.6 mmol) **5a** in 50 ml Benzol gegeben. Nach Abklingen der heftigen Reaktion wurden zu der klaren, hellbraunen Lösung 53 ml (40 mmol) Benzylchlorid zutropft und mit 50 ml Benzol nachgespült. Nach 22stdg. Erhitzen unter Rückfluß wurde die erkaltete Benzollösung zweimal mit Wasser gewaschen, filtriert und eingedampft. Der Rückstand wurde mit etwas Kieselgel zu einem Brei vermischt und dann auf eine Säule (2 cm dick, 15 cm hoch nach Aufgabe des Breies) gegeben. Mit Petrolether wurden Paraffin und nicht umgesetztes Benzylchlorid eluiert und dann mit Dichlormethan 6.19 g (61%) 1-Benzyl-3-methyl-2-oxo-3-pyrrolidincarbonsäure-ethylester (*N*-Benzyl-**5a**). Öl. – IR (Film): 1741 (Ester-C=O), 1697  $\text{cm}^{-1}$  (Pyrrolidon-C=O), kein NH. –  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , TMS intern):  $\delta = 1.22$  t ( $J =$

7.2 Hz, O–C–Me), 1.45 s (3-Me), 1.60–2.12 m (4-H *cis* zum 3-Me), 2.22–2.67 m (4-H *trans* zum 3-Me), 2.95–3.55 m (CH<sub>2</sub>-5), 4.18 q (*J* = 7.2 Hz, O–CH<sub>2</sub>), 4.34 d (*J* = 14.6 Hz, Ph–CH–N), 4.59 d (*J* = 14.6 Hz, Ph–CH–N, die beiden Benzylprotonen sind diastereotop), 7.25 s (Ph).

C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub> (261.3) Ber. C 68.94 H 7.33 N 5.36 Gef. C 69.32 H 7.44 N 5.58

*3-Butyl-2-oxo-3-pyrrolidincarbonsäure-ethylester (5b)*, Vers. 12, Tab. 1: Aufarbeitung wie bei Vers. 10 (Säule 3 × 40 cm). Mit Benzol wurde nicht umgesetztes **1c** und Diethylcarbonat eluiert, dann mit viel Dichlormethan 4.18 g (66%) **5b**, wobei Dichlormethanvorlauf und -nachlauf zu dieser Fraktion noch weitere, verunreinigte Mengen an **5b** enthielten. Öl. – IR (Film): 3320 (NH), 1743 sh (Ester-C=O), 1710 cm<sup>-1</sup> (Pyrrolidon-C=O), kein Amid-II. – <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, TMS intern): δ = 0.90 m (t- bis q-förmig, C–C–C–Me), 1.07–1.57 m (CH<sub>2</sub>–CH<sub>2</sub>–CH<sub>2</sub>), 1.27 t (*J* = 7.0 Hz, O–C–Me), 1.57–2.85 m (CH<sub>2</sub>-4), 3.13–3.60 m (N–CH<sub>2</sub>), 4.11 q (*J* = 7.0 Hz, O–CH<sub>2</sub>), 7.70 s breit (NH).

C<sub>11</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub> (213.3) Ber. C 61.94 H 8.98 N 6.57 Gef. C 62.22 H 8.95 N 6.87

*3-Phenyl-2-oxo-3-pyrrolidincarbonsäure-ethylester (5c)<sup>1b)</sup>*, Vers. 13, Tab. 1: Der Rückstand wurde mit Petrolether ausgekocht und dekantiert. Dabei blieben 1.41 g (60%) **5c<sup>1b)</sup>** zurück.

### Darstellung von 9 und 10

*4,5-Dihydro-2-methyl-1,3-pyrroldicarbonsäure-diethylester (9)*: 0.500 g (2.0 mmol) **3g** wurden in 10 ml Trifluoressigsäure gelöst. Ein sofort aufgenommenes <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum der Reaktionslösung zeigte den sofortigen Beginn der Cyclisierung an. Nach 30 min wurde mit Wasser verdünnt und das Produkt durch Ausschütteln mit Dichlormethan isoliert. Ausb. 0.450 g (97%) **9**. Schmp. 40–42°C. – IR (KBr): 1732 (Urethan), 1698 (ungesätt. Ester), 1635 cm<sup>-1</sup> (C=C). – <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, TMS intern): δ = 1.28 t (*J* = 7.2 Hz, C–CO<sub>2</sub>–C–Me), 1.30 t (*J* = 7.2 Hz, N–CO<sub>2</sub>–C–Me), 2.55–2.98 m (CH<sub>2</sub>-4), 2.61 t (*J* = 1.4 Hz, Homoallylkopplung, 2-Me), 3.66–ca. 4.00 m (CH<sub>2</sub>-5), 4.20 q (*J* = 7.2 Hz, C–CO<sub>2</sub>–CH<sub>2</sub>), 4.22 q (*J* = 7.2 Hz, N–CO<sub>2</sub>–CH<sub>2</sub>).

C<sub>11</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>4</sub> (227.3) Ber. C 58.13 H 7.54 N 6.16 Gef. C 57.84 H 7.46 N 6.06

*2-Methyl-1,3-pyrroldicarbonsäure-diethylester (10)*: 0.350 g (1.54 mmol) **9**, 0.83 g (3.6 mmol) 2,3-Dichlor-5,6-dicyan-1,4-benzochinon (DDQ) und 20 ml Tetrachlorkohlenstoff wurden 1 h auf 35°C erhitzt. Die erkaltete Lösung wurde mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen und eingedampft. Der Rückstand wurde über Kieselgel (Säule 1.5 × 10 cm) chromatographiert. Mit Dichlormethan wurde zuerst nicht umgesetztes DDQ eluiert und dann 0.338 g (97%) **10**. Gelbliches Öl. – IR (Film): 1770 sh, 1760, 1750 sh, 1710, 1707 sh (alles C=O), 1581, 1576, 1515 cm<sup>-1</sup> (Pyrrol). – <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, TMS intern): δ = 1.36 t (*J* = 7.2 Hz, C–CO<sub>2</sub>–C–Me), 1.43 t (*J* = 7.2 Hz, N–CO<sub>2</sub>–C–Me), 2.83 s (2-Me), 4.31 q (*J* = 7.2 Hz, C–CO<sub>2</sub>–CH<sub>2</sub>), 4.44 q (*J* = 7.2 Hz, N–CO<sub>2</sub>–CH<sub>2</sub>), 6.53 d (*J* = 3.6 Hz, 4-H), 7.18 d (*J* = 3.6 Hz, 5-H).

C<sub>11</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>4</sub> (225.3) Ber. C 58.65 H 6.71 N 6.22 Gef. C 58.57 H 6.96 N 6.41

### Darstellung von 3j, 3k und 11

*2-Acetyl-4-(3-phenylureido)buttersäure-tert-butylester (3j)*: In 50 ml *tert*-Butylalkohol wurden nacheinander 0.88 g (18 mmol) 50proz. Natriumhydrid-Dispersion, 3.25 g (21 mmol) **1i** und 1.80 g (11 mmol) **2d** gelöst. Nach 1 d wurde mit Wasser verdünnt, mit Essigsäure neutralisiert und mit Dichlormethan ausgeschüttelt. Der beim Eindampfen der Dichlormethanlösung hinterbleibende Rückstand wurde mit Cyclohexan ausgekocht und dekantiert, wobei 1.55 g (39%) **3j**

Chem. Ber. 114 (1981)

ungelöst zurückblieben. Schmp. bei 107°C beginnend, teilweise Rekrystallisation aus der Schmelze, Klarschmelzpunkt 118°C.

$C_{17}H_{24}N_2O_4$  (320.4) Ber. C 63.75 H 7.55 N 8.74 Gef. C 63.99 H 7.70 N 8.93

2-Acetyl-4-[3-(3-chlorphenyl)ureido]buttersäure-tert-butylester (**3k**): Analog vorstehendem Versuch aus 26 mmol Natriumhydrid-Dispersion, 79 mmol **1i** und 25.4 mmol **2e** in 100 ml tert-Butylalkohol. Ausb. 3.37 g (37%) **3k**. Schmp. 118 – 120°C (Cyclohexan).

$C_{17}H_{23}ClN_2O_4$  (354.7) Ber. C 57.51 H 6.48 N 7.89 Gef. C 57.53 H 6.48 N 7.86

5-[3-(3-Chlorphenyl)ureido]-2-pentanon (**11**): 0.200 g (0.56 mmol) **3k** wurden in 5 ml Trifluoressigsäure gelöst, wobei sofort Gasentwicklung einsetzte. Nach 30 min wurde mit wäbr. Natriumcarbonatlösung neutralisiert und mit Dichlormethan ausgeschüttelt. Die Dichlormethanlösung hinterließ beim Eindampfen 0.131 g (91%) **11**. Schmp. 117°C.

$C_{12}H_{15}ClN_2O_2$  (254.5) Ber. C 56.62 H 5.89 N 11.00 Gef. C 56.87 H 5.54 N 10.77

<sup>1)</sup> <sup>1a)</sup> 25. Mitteil.: J. Budny und H. Stamm, Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.) **314**, 779 (1981). –

<sup>1b)</sup> 24. Mitteil.: J. Budny und H. Stamm, Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.) **314**, 657 (1981).

<sup>2)</sup> H. Stamm, L. Schneider und J. Budny, Chem. Ber. **109**, 2005 (1976).

<sup>3)</sup> H. Stamm und J. Budny, Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.) **312**, 69 (1979).

<sup>4)</sup> H. Stamm und J. Budny, J. Chem. Res. (S) **1979**, 368.

<sup>5)</sup> H. Stamm und L. Schneider, Chem. Ber. **108**, 500 (1975).

<sup>6)</sup> H. Stamm, L. Schneider und V. Gailius, Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.) **310**, 320 (1977).

<sup>7)</sup> H. Stamm und J. Budny, Chemiker-Ztg. **103**, 156 (1979).

<sup>8)</sup> H. Stamm, A. Woderer und W. Wiesert, Chem. Ber. **114**, 32 (1981).

<sup>9)</sup> H. Stamm und L. Schneider, Chem. Ber. **107**, 2870 (1974).

[93/81]