

Vinylcarbanionen, 13<sup>1)</sup>

## Einfache Synthese von Oxalessigsäure-Derivaten

Richard R. Schmidt\*, Jörg Talbiersky und Rainer Betz

Fakultät Chemie, Universität Konstanz,  
Postfach 5560, D-7750 Konstanz

Eingegangen am 13. Januar 1982

Vinyl Carbanions, 13<sup>1)</sup>

### Convenient Synthesis of Oxaloacetic Acid Derivatives

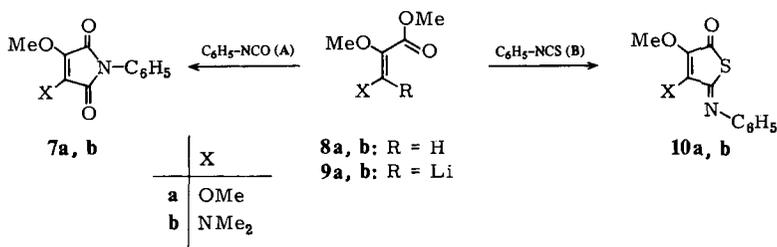
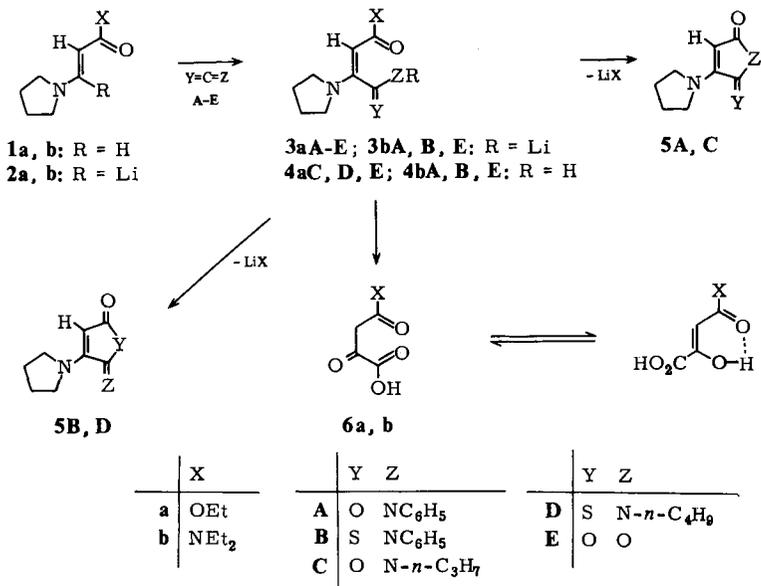
The vinylolithium derivatives **2a, b** and **9a, b**, obtained by direct lithiation of the functionally substituted acrylic acid derivatives **1a, b** and **8a, b**, respectively, react with heterocumulenes **A – E** such as phenyl isocyanate, phenyl isothiocyanate, and carbon dioxide to give derivatives of oxaloacetic acid. In a single step reaction the oxaloacetic acid monoester **6a** and monoamide **6b** were synthesized.

Der bereits von *Wislicenus* hergestellte Oxalessigsäuremonoester **6a**<sup>2)</sup> hat in zahlreichen komplexchemischen und enzymologischen Untersuchungen Interesse gefunden<sup>3)</sup>. Im folgenden werden einfache Synthesen für **6a** und weitere Oxalessigsäurederivate mitgeteilt.

Aus den bequem zugänglichen  $\beta$ -Aminoacrylsäurederivaten **1a, b**<sup>4)</sup> können direkt und praktisch quantitativ die entsprechenden funktionell substituierten Vinylolithiumverbindungen **2a, b** erzeugt werden<sup>5,6)</sup>. Sie liefern mit Heterocumulenen **A – E** als Elektrophilen die Enaminderivate der Oxalessigester-Lithiumsalze **3aA – aE** und der Oxalacetamid-Lithiumsalze **3bA, bB** und **bE**. Die Reaktionsprodukte mit Phenylisocyanat (**3aA**) und Phenylisothiocyanat (**3aB**) cyclisieren unter Lithiummethylat-Abspaltung unmittelbar zum *N*-Phenylmaleinimid-Derivat **5A** bzw. zum Maleinsäure-thioanhydrid-Derivat **5B**. Analoge Reaktionen werden bei den  $\alpha, \beta$ -bifunktionell substituierten Acrylsäure-Derivaten **8a, b** beobachtet. Direkte Lithiierung zu **9a, b**<sup>7)</sup> und anschließende Umsetzung mit Phenylisocyanat (**A**) führt zu den *N*-Phenylmaleinimiden **7a, b**, während Phenylisothiocyanat (**B**) die Maleinsäure-thioanhydride **10a, b** liefert. Die Strukturen der cyclischen Verbindungen **5A, B, 7a, b, 10a, b** wurden durch die <sup>1</sup>H-NMR-Daten, insbesondere jedoch durch die <sup>13</sup>C-NMR-Daten gestützt. Bei den Phenylisothiocyanat-Umsetzungen folgt die Dihydrothiophenstruktur **5B, 10a** und **b** aus der geringeren Hochfeldverschiebung der Signale von C-2, -4 und -6 und der stärkeren Tieffeldverschiebung der Resonanz des C-1-Atoms des Phenylkerns im Vergleich mit **5A, 7a** und **b**.

Bei den Reaktionsprodukten mit *n*-Propylisocyanat (**3aC**) und *n*-Butylisothiocyanat (**3aD**) erfolgt die Cyclisierung weniger rasch; es wurden die Oxalessigesterderivate **4aC** und **4aD** erhalten. Ebenso läßt die weniger austrittsfreudige Amidgruppe bei den Acrylsäureamid-Addukten aus Phenylisocyanat (**3bA**) und Phenylisothiocyanat (**3bB**) die Isolierung der Oxalsäureamidderivate **4bA** und **4bB** zu. Inversion der Konfiguration bei den Vinylolithiumverbindungen **2a, b** wurde bislang nicht beobachtet, weshalb den Enamin-Derivaten **4aC, aD, bA** und **bB** *E*-Konfiguration zukommt. Diese Zuordnung wird durch die rasche intramolekulare Cyclisierung von **4aD** gestützt<sup>8)</sup>.

Erwartungsgemäß cyclisieren die Kohlendioxid-Addukte **3aE** und **3bE** nicht; beim Ansäuern wurde die Enaminstruktur hydrolysiert und der Oxalelessigsäuremonoester **6a**<sup>2)</sup> und das Oxalacetamid **6b** direkt in guter Ausbeute erhalten.



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

## Experimenteller Teil

Die verwendeten Lösungsmittel wurden nach den üblichen Methoden gereinigt. – Schmelzpunkte (unkorrigiert): Metallblock. – <sup>1</sup>H-NMR-Spektren: Bruker CP 80CW. – <sup>13</sup>C-NMR-Spektren: Bruker HX 90. – Säulenchromatographie: Kieselgel 60 (Fa. Macherey und Nagel, Korngröße 0.05–0.2 mm). – Dünnschichtchromatographie (DC): 0.25 mm Kieselgel mit Fluoreszenzindikator (Fa. Macherey und Nagel, „Polygram SIL GU<sub>V</sub>254“), 4 × 8 cm, Fließmittel bei den einzelnen Verbindungen angegeben; Detektion durch Bestrahlen mit UV-Licht (254 nm).

**Allgemeine Vorschrift zur Herstellung von 4aC, aD, bA, bB, 5A und B:** 4.0 mmol **1a** bzw. **1b** werden unter N<sub>2</sub>-Schutz in 50 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran gelöst. In die auf -113 °C gekühlte Lösung tropft man langsam 3 ml (5.1 mmol) *tert*-Butyllithiumlösung in *n*-Pentan (ca. 1.7M). Nach 15 min werden 8.0 mmol Heterocumulen (**A, B, C** oder **D**) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird innerhalb von 1.5 h auf +20 °C erwärmt und anschließend noch 1 h bei dieser Temp. gerührt. Nach Aufarbeiten mit Wasser/Chloroform wird der über Natriumsulfat getrocknete Chloroformextrakt im Wasserstrahl- und Ölpumpenvakuum eingeengt und das erhaltene Reaktionsprodukt weiter gereinigt; s. unten.

**(E)-4-Oxo-4-(propylamino)-3-(1-pyrrolidinyl)-2-butensäure-ethylester (4aC):** Das erhaltene gelbe Festprodukt (1.8 g) wurde mit 10 ml Petrolether (Sdp. 50–70 °C) und 1 ml Essigester in der Hitze aufgenommen. Die beim Abkühlen erhaltenen farblosen Kristalle wurden abfiltriert. Ausb. 0.62 g (61%), Schmp. 125 °C. – <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, TMS int.): δ = 5.90 (breites s, 1H, NH); 4.48 (s, 1H, –CH=); 4.13 (q, 2H, OCH<sub>2</sub>); 3.35 (mc, 4H), 2.2–0.8 (m, 14H).

C<sub>13</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (254.3) Ber. C 61.39 H 8.72 N 11.02 Gef. C 61.18 H 8.66 N 11.22

Auch bei einer Reaktionszeit bis 60 h bei 20 °C wurde kein Ringschluß zum entsprechenden Maleinimid-Derivat **5C** beobachtet.

**(E)-4-(Butylamino)-3-(1-pyrrolidinyl)-4-thioxo-2-butensäure-ethylester (4aD):** Das erhaltene rötliche Rohprodukt lieferte nach Behandeln mit Petrolether (Sdp. 40–60 °C) 0.67 g (58%) farbloses Festprodukt, welches zur Analyse noch mit Petrolether/Essigester (10:1) behandelt wurde. Ausb. 0.56 g (49%); Schmp. 98 °C. – <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, TMS int.): δ = 8.70 (breites s, 1H, NH); 4.48 (s, 1H, =CH–); 4.10 (q, 2H, OCH<sub>2</sub>); 3.34 (mc, 4H, CH<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>); 2.2–0.8 (m, 16H).

C<sub>14</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S (284.4) Ber. C 59.12 H 8.51 N 9.85 S 11.27  
Gef. C 58.93 H 8.53 N 9.62 S 11.40

**4aD** wandelte sich beim Erhitzen über den Schmp. unter erneuter Kristallisation in **5D** um; Schmp. 115–118 °C.

**(E)-N,N-Diethyl-4-oxo-4-(phenylamino)-3-(1-pyrrolidinyl)-2-butenamid (4bA):** Das erhaltene farblose Festprodukt wurde aus Petrolether (Sdp. 50–70 °C) umkristallisiert. Ausb. 0.83 g (66%), Schmp. (Zers.) 172–182 °C. – <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, TMS int.): δ = 8.70 (breites s, 1H, NH); 7.8–7.0 (m, 5H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 4.73 (s, 1H, –CH=); 3.34 (mc, 8H); 1.90 (mc, 4H); 1.10 (t, 6H, 2CH<sub>3</sub>).

C<sub>18</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (315.4) Ber. C 68.05 H 7.99 N 13.32 Gef. C 67.87 H 7.97 N 13.07

**(E)-N,N-Diethyl-4-(phenylamino)-3-(1-pyrrolidinyl)-4-thioxo-2-butenamid (4bB):** Das erhaltene gelbe Rohprodukt wurde mit 15 ml Petrolether (Sdp. 40–60 °C) in der Hitze behandelt und der Rückstand aus wenig Aceton umkristallisiert. Ausb. 0.65 g (50%), Schmp. (Zers.) 153–162 °C. – <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, TMS int.): δ = 10.90 (s, 1H); 8.15–7.05 (m, 5H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 4.55 (s, 1H, –CH=); 3.40 (mc, 8H); 1.90 (mc, 4H); 1.20 (mc, 6H).

C<sub>18</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S (331.4) Ber. C 65.23 H 7.60 N 12.68 S 9.66  
Gef. C 65.15 H 7.57 N 12.60 S 9.83

**1-Phenyl-3-(1-pyrrolidinyl)-3-pyrrolin-2,5-dion (5A):** Das erhaltene Rohprodukt wurde im Kugelrohr bei 140 °C/0.01 Torr destilliert und das kristallisierende Festprodukt aus Benzol umkristallisiert. Ausb. 0.36 g (37%); Schmp. 106 °C. – <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, TMS int.): δ = 7.55 (s, 5H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 5.02 (s, 1H, –CH=); 3.72 (mc, 4H); 2.08 (mc, 4H). – <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, TMS int.): δ = 132.20 (C-1, Aromat); 128.77 (C-3,5, Aromat); 127.12 (C-4, Aromat); 126.28 (C-2,6, Aromat). – UV (Methanol, λ<sub>max</sub> [nm] (lg ε)): 380 (0.52), 243 (1.41).

C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (242.3) Ber. C 69.41 H 5.81 N 11.56 Gef. C 69.29 H 5.96 N 11.34

**5-(Phenylimino)-4-(1-pyrrolidinyl)-2(5H)-thiophenon (5B):** Das erhaltene rote Öl wurde an einer Kieselgelsäule mit Petrolether (Sdp. 40–60°C)/Essigester 5:4 chromatographiert. DC (Kieselgel, Petrolether/Essigester 5:4):  $R_F$  0.53. Ausb. 0.56 g (54%) als roter Feststoff; Schmp. 136°C. –  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , TMS int.):  $\delta = 7.45$  (mc, 5H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ); 5.02 (s, 1H,  $-\text{CH}=\text{}$ ); 3.80 (mc, 4H); 2.08 (mc, 4H). –  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , TMS int.):  $\delta = 134.32$  (C-1, Aromat); 128.83 (C-3,5, Aromat); 128.48 (C-2,6, Aromat); 128.26 (C-4, Aromat). – UV (Acetonitril,  $\lambda_{\text{max}}$  [nm] (lg  $\epsilon$ )): 460 (0.18); 323 (1.25); 240 (126); 203 (2.06).

$\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{OS}$  (258.3) Ber. C 65.08 H 5.46 N 10.85 S 12.41  
Gef. C 65.10 H 5.32 N 10.67 S 12.48

**2-Oxobutandisäure-4-ethylester (6a):** 0.68 g (4.0 mmol) **1a** wurden unter  $\text{N}_2$ -Schutz in 50 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran gelöst. In die auf  $-113^\circ\text{C}$  gekühlte Lösung tropfte man langsam 3 ml (5.1 mmol) *tert*-Butyllithiumlösung in *n*-Pentan (ca. 1.7 M). Nach 15 min wurde ein kleines Stück wasserfreies Trockeneis zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde innerhalb von 1.5 h auf  $20^\circ\text{C}$  erwärmt, mit 50 ml Chloroform und 70 ml Wasser behandelt, die wäßrige Phase mit 8 ml konz. Salzsäure angesäuert und mehrfach mit je 50 ml Chloroform extrahiert. Die Chloroformextrakte lieferten ein farbloses Rohprodukt, das zunächst mit wenig Petrolether (Sdp. 40–60°C) gewaschen und dann aus Benzol/Petrolether umkristallisiert wurde. Ausb. 0.44 g (69%), Schmp.  $97-98^\circ\text{C}$  (Lit.<sup>2)</sup>  $96-98^\circ\text{C}$ ). **6a** liegt überwiegend in der (*Z*)-Enolform vor, es ist identisch mit authentischem Material<sup>2)</sup> (Misch.-Schmp.,  $^1\text{H-NMR}$ ).

**4-(Diethylamino)-2,4-dioxobutansäure (6b):** 0.78 g (4.0 mmol) **1b** wurden unter  $\text{N}_2$ -Schutz in 50 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran gelöst. In die auf  $-113^\circ\text{C}$  gekühlte Lösung tropfte man langsam 3 ml (5.4 mmol) *tert*-Butyllithiumlösung in *n*-Pentan (ca. 1.8 M). Nach 30 min wurde ein kleines Stück wasserfreies Trockeneis zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde innerhalb von 1.5 h auf  $20^\circ\text{C}$  erwärmt, noch 30 min bei dieser Temp. gehalten (durch Einengen konnte **3bE** gewonnen werden) und dann mit 70 ml 2 N HCl und 20 ml Chloroform behandelt. Die wäßrige Phase wurde mehrfach mit Chloroform extrahiert, die Chloroformextrakte wurden vereinigt und zu einem farblosen Festprodukt eingeengt, das aus Benzol/Petrolether umkristallisiert wurde. Ausb. 0.54 g (72%); Schmp.  $87^\circ\text{C}$ . Die Substanz liegt nach den  $^1\text{H-NMR}$ -Daten ausschließlich in der Enolform vor:  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , TMS int.):  $\delta = 12.17$  (breites s, 2H, 2 OH); 6.37 (s, 1H,  $-\text{CH}=\text{}$ ); 3.52 (q, 4H,  $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ); 1.31 (t, 6H, 2  $\text{CH}_3$ ).

$\text{C}_8\text{H}_{13}\text{NO}_4$  (187.1) Ber. C 51.31 H 7.00 N 7.49 Gef. C 51.49 H 7.01 N 7.56

**Allgemeine Vorschrift zur Herstellung von 7a, b und 10a, b:** 3.2 mmol **8a** bzw. **8b** werden unter  $\text{N}_2$ -Schutz in 10 ml absol. THF gelöst und bei  $-100^\circ\text{C}$  in die gut gerührte Lösung von Lithiumdiisopropylamid (1.1 Äquivv.) in 50 ml absol. THF getropft. Nach 1 h werden 1.1 Äquivv. Phenylisocyanat oder Phenylisothiocyanat unverdünnt hinzugegeben. Die Lösung wird noch 1 h bei  $-100^\circ\text{C}$  gehalten, dann auf  $0^\circ\text{C}$  erwärmt und noch 1 h gerührt. Anschließend wird mit 50 ml Eiswasser hydrolysiert, mit Ether ( $3 \times 50$  ml) extrahiert und die organische Phase über Kaliumcarbonat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels werden die Rohprodukte durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt (s. unten).

**3,4-Dimethoxy-1-phenyl-3-pyrrolin-2,5-dion (7a):** Das erhaltene Rohprodukt wurde mit Petrolether/Essigester (8:2) chromatographiert. DC (Petrolether/Essigester 8:2):  $R_F$  0.39. Ausb. 0.39 g (51%, bezogen auf umgesetztes **8a**); Schmp.  $80-81^\circ\text{C}$ . –  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , TMS int.):  $\delta = 7.40-7.65$  (m, 5H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ); 4.17 (s, 6H, 2  $\text{OCH}_3$ ). –  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , TMS int.):  $\delta = 164.94$  (C=O); 134.32 (C-1, Aromat); 130.97 (C-3,5, Aromat); 128.86 (C-2,6, Aromat); 127.42 (C-4, Aromat); 125.91 (C=C); 60.18 ( $\text{OCH}_3$ ).

$\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{NO}_4$  (233.2) Ber. C 61.80 H 4.75 N 6.00 Gef. C 61.53 H 4.80 N 5.99

**3-(Dimethylamino)-4-methoxy-1-phenyl-3-pyrrolin-2,5-dion (7b):** Das erhaltene Rohprodukt wurde mit Petrolether/Essigester (7:3) chromatographiert. DC im selben System:  $R_F$  0.58. Ausb. 478 mg (64%, bezogen auf umgesetztes **8b**), Schmp. 92–93 °C. –  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , TMS int.):  $\delta = 7.31\text{--}7.68$  (m, 5H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ); 3.92 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ); 3.25 (s, 6H,  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ). –  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , TMS int.):  $\delta = 166.7$ , 165.46 (C=O); 132.79 (C-1, Aromat); 131.60 (C-3,5, Aromat); 128.73, 126.185 (C=C); 127.00 (C-2,6, Aromat); 125.21 (C-4, Aromat); 61.54 ( $\text{OCH}_3$ ); 40.74 ( $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ).

$\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3$  (246.2) Ber. C 63.41 H 5.73 N 11.38 Gef. C 63.44 H 5.67 N 11.33

**3,4-Dimethoxy-5-(phenylimino)-2(5H)-thiophenon (10a):** Das erhaltene Rohprodukt wurde mit Petrolether/Essigester (8:2) chromatographiert. DC (Petrolether/Essigester 8:2):  $R_F$  0.57. Ausb. 330 mg (55%, bezogen auf umgesetztes **8a**), Schmp. 68–69 °C. –  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , TMS int.):  $\delta = 7.30\text{--}7.70$  (m, 5H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ); 4.20 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ); 4.15 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ). –  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , TMS int.):  $\delta = 193.85$  (C=O); 166.92 (C=N); 139.95 (C-1, Aromat); 132.53 (C-3,5, Aromat); 129.00 (C-2,6, Aromat); 128.89, 128.35 (C=C); 128.56 (C-4, Aromat); 60.68, 60.24 (2  $\text{OCH}_3$ ).

$\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{NO}_3\text{S}$  (249.3) Ber. C 57.82 H 4.44 N 5.61 Gef. C 57.56 H 4.33 N 5.56

**4-(Dimethylamino)-3-methoxy-5-(phenylimino)-2(5H)-thiophenon (10b):** Das erhaltene Rohprodukt wurde mit Petrolether/Essigester (8:2) chromatographiert. DC (Kieselgel, Petrolether/Essigester 8:2):  $R_F$  0.59. Ausb. 64% (bezogen auf umgesetztes **8b**), Schmp. 83–84 °C. –  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , TMS int.):  $\delta = 7.25\text{--}7.70$  (m, 5H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ); 4.01 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ); 3.20 (s, 6H,  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ). –  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , TMS int.):  $\delta = 195.65$  (C=O); 166.74 (C=N); 138.44 (C-1, Aromat); 133.52 (C-3,5, Aromat); 129.51 (C-2,6, Aromat); 128.77, 128.58 (C=C); 128.21 (C-4, Aromat); 60.62 ( $\text{OCH}_3$ ); 42.83 ( $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ).

$\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$  (262.3) Ber. C 59.52 H 5.38 N 10.67 Gef. C 59.39 H 5.34 N 10.57

<sup>1</sup>) 12. Mittel.: R. R. Schmidt und R. Betz, Synthesis, zur Publikation eingereicht.

<sup>2</sup>) W. Wislicenus, Liebigs Ann. Chem. **246**, 324 (1888).

<sup>3</sup>) L. Hellerman, O. K. Reiss, S. S. Parmar, J. Wein, N. L. Lasser, I. Lengyel und M. A. Meade, J. Biol. Chem. **235**, 2468 (1960); C. Reyes-Zamora und C. S. Tsai, J. Chem. Soc., Chem. Commun. **1971**, 1047; und dort zit. Lit.

<sup>4</sup>) Y. Postovskii, E. I. Grüblat und L. F. Trefilova, Zh. Obshch. Khim. **31**, 400 (1961) [Chem. Abstr. **55**, 23541 (1961)]; J. Talbiersky, Diplomarbeit, Univ. Stuttgart 1976.

<sup>5</sup>) R. R. Schmidt und J. Talbiersky, Angew. Chem. **88**, 193 (1976); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **15**, 171 (1976).

<sup>6</sup>) R. R. Schmidt und J. Talbiersky, Angew. Chem. **90**, 220 (1978); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **17**, 204 (1978).

<sup>7</sup>) s. Lit.<sup>1)</sup> und R. Betz, Diplomarbeit, Univ. Konstanz 1981.

<sup>8</sup>) J. Talbiersky, Dissertation, Univ. Stuttgart 1978.