

123. Reaktionen mit γ -Chloracetessigesterderivaten

von Karl-Josef Boosen

Forschungslaboratorien der LONZA AG, Neuchâtel

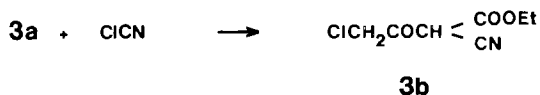
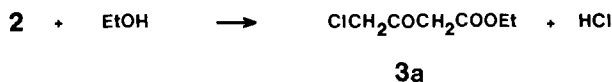
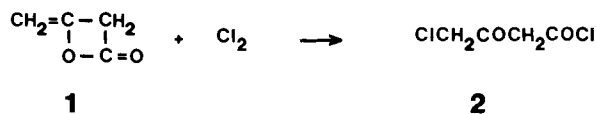
(10. III. 77)

Reactions with derivatives of γ -chloroacetoacetic acid

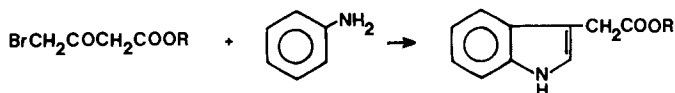
Summary

Ethyl γ -chloroacetoacetate reacts with ammonia to give ethyl β -amino- γ -chloro-crotonate; with aniline, however, β -anilino-crotonic acid γ -lactone is formed. The reaction of ethyl α -cyano- γ -chloro-acetoacetate with arylamines yields 1-aryl-2-amino-3-ethoxycarbonyl-pyrrolin-4-ones.

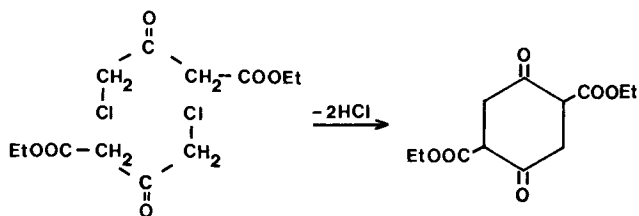
1. Einleitung. – Im Rahmen unserer Arbeiten [1] über die Chlorierung von Diketen (**1**) und die Folgereaktionen des dabei erhaltenen γ -Chloracetoacetylchlorids (**2**) interessierten uns neben den Umsetzungen von γ -Chloracetessigsäure-



äthylester (**3a**) bzw. dessen α -Cyan-Derivat **3b** mit Ammoniak besonders auch die mit aromatischen primären Aminen, da wir hofften, auf diesem Weg einen einfacheren und vor allem billigeren Zugang zu Indolderivaten zu finden, als in den Arbeiten von Julia *et al.* [2] und Morelli *et al.* [3] mit dem γ -Bromacetessigester vorgezeichnet:



Es ist seit langem bekannt, dass γ -halogenierte Acetessigester mit Aminen je nach den Versuchsbedingungen zu sehr unterschiedlichen Produkten reagieren. So liefert γ -Chloracetessigsäure-äthylester mit basischen Substanzen wie Aminen, Acetaten, Alkoholaten und Phenolaten [4] als Hauptprodukt den Succinylbernsteinsäure-diäthylester:

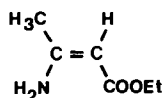


Im weiteren fand *Tenud* [5], dass γ -Chloracetessigester mit Trimethylamin zum Chlorid des γ -Trimethylammonio-acetessigester reagiert, welches durch Hydrierung und Verseifung in Carnitin übergeht.

Im folgenden wird über Versuche berichtet, die zum Teil zu neuen Verbindungen, zum Teil zu wesentlich einfacheren Verfahren zur Herstellung bereits bekannter Substanzen geführt haben.

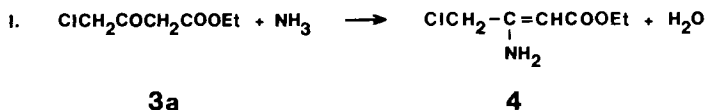
2. Resultate. – Durch Reaktion von Chlorcyan mit dem Na-Salz des γ -Chloracetessigesters (**3a**) [6] erhält man α -Cyan- γ -chlor-acetessigester (**3b**) in fast 90% Ausbeute direkt in hervorragender Reinheit [7].

In Anlehnung an die Herstellung [8] des β -Aminocrotonsäure-äthylesters (**4a**) gelang die Synthese von β -Amino- γ -chlor-crotonsäure-äthylester (**4**) aus γ -Chlor-



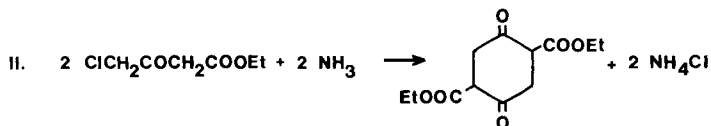
4a

acetessigsäure-äthylester (**3a**) und gasförmigem Ammoniak gemäss Formulierung I, jedoch in sehr mässigen Ausbeuten von maximal etwa 30%, auf den eingesetzten Ester bezogen. Eine Bestimmung der Ausbeute in bezug auf den umgesetzten Ester ist schwierig, weil er zum Teil mit NH_3 unter Bildung von Succinylsuccinat reagiert und eine weitere Menge bei der alkalischen Aufarbeitung des Reaktionsgemisches zur Trennung des alkalilöslichen Produktes mit dem Alkali ebenfalls zu Succinylbernsteinsäureester und (gemäss Dünnschichtchromatogramm) weiteren undefinierten Produkten abreagiert.



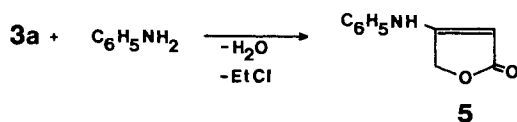
Zum Gelingen der Reaktion sind zwei Voraussetzungen wichtig: Erstens muss das entstehende Wasser laufend aus dem Gleichgewicht entfernt werden, und zweitens muss die NH_3 -Konzentration ständig sehr klein gehalten werden, damit die Kon-

kurrenzreaktion II möglichst unterdrückt wird. Beide Bedingungen werden am einfachsten dadurch erfüllt, dass die Reaktion unter Rückfluss in Gegenwart eines Schleppmittels durchgeführt wird, welches bei Siedetemperatur nur sehr geringe Mengen NH_3 zu lösen vermag, wie beispielweise Benzol. Höhsiedende Aromaten sind nicht von Vorteil wegen der Zersetzungstendenz des γ -Chloracetessigsters.



Anhand der spektralen Daten und der Elementaranalyse ist die Struktur gesichert, so dass nun ein weiterer, offenkettiger β -Enaminoester mit einer zusätzlichen reaktiven Gruppe im γ -ständigen Chlor zur Verfügung steht.

Setzt man **3a** unter analogen Bedingungen mit primären aromatischen Aminen um, so wird ebenfalls H_2O frei; als Produkt der Reaktion erhält man jedoch keine β -Arylamino- γ -chlor-crotonester, sondern, nach gleichzeitiger Abspaltung einer äquivalenten Menge Äthylchlorid, das entsprechende β -Arylamino-crotonsäurelacton **5**, welches auch als Amid der Tetronsäure aufgefasst werden kann:



Ob diese Reaktion über einen β -Arylamino- γ -chlor-crotonester als Zwischenstufe abläuft oder ob zunächst Tetronsäure gebildet wird, die dann in bekannter Weise [9] mit Anilin zu **5** reagiert, konnte experimentell nicht geklärt werden. Erstere Version ist aber die weitaus wahrscheinlichere, da es einerseits bisher nicht gelungen ist, aus **3a** durch Eliminierung von Äthylchlorid Tetronsäure herzustellen. (Tetronsäurederivate lassen sich erst dann aus γ -halogenierten Acetessigestern direkt herstellen, wenn auch in α -Stellung ein Halogenatom steht. So bilden sich aus α , γ -Dibrom(bzw. Dichlor)-acetessigester α -Bromtetronsäure [10] bzw. α -Chlortetronsäure [11].) Andererseits reagiert der unsubstituierte Acetessigester mit Anilin leicht zum stabilen β -Anilincrotonester [12], bei dem ein Ringschluss nicht mehr möglich ist. **5** lässt sich bei der alkalischen Verseifung, wie zu erwarten, wieder in beide Komponenten spalten, so dass sich hier ein neuer Weg zur Synthese der Tetronsäure anbietet [13], wobei allerdings deren präparative Isolierung durch Hochvakuumsublimation Schwierigkeiten bereitet.

Über die Umsetzungen von α -Cyan- γ -chlor-acetessigester (**3b**) mit Ammoniak und primären aromatischen Aminen berichtete erstmals Benary [14]. Er erhielt mit Ammoniak das 3-Cyan-2,4-pyrrolidindion (**6**), mit Anilin jedoch den α -Cyan- γ -phenylamino-acetessigester, Smp. 212–213°. Verglichen mit den Schmelzpunkten

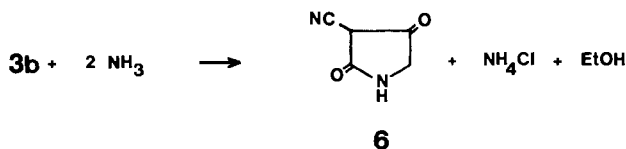


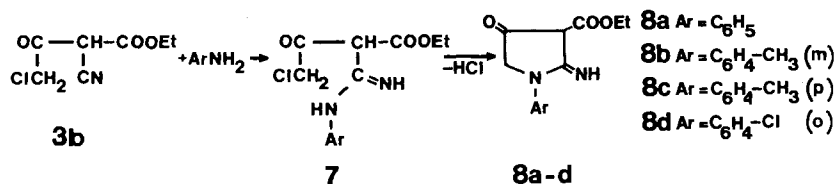
Tabelle 1. *Smp. von XCH₂COCH(CN)COOEt*

X	H	Cl	Br	CN	C ₆ H ₅ NH
Smp.	23°	42–43°	59–61°	87–89°	212–213°

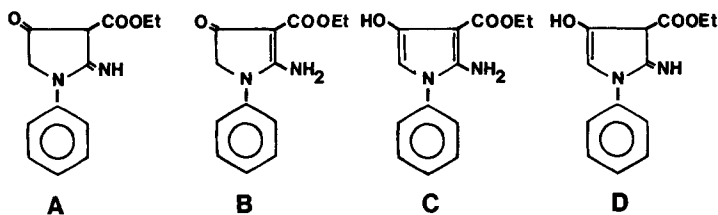
anderer γ -substituierter α -Cyanacetessigester (Tab. 1), liegt dieser Wert ungewöhnlich hoch, so dass die Konstitution dieser Substanz nicht gesichert erscheint.

Verfolgt man die Reaktion von **3b** mit beispielsweise Anilin im IR., so verschwindet die im Ester **3b** bei 2220 cm⁻¹ auftretende scharfe Nitrilbande vollständig; dafür erscheint im Bereich der CO-Absorption ein komplexes Bandensystem von 1500–1670 cm⁻¹ gegenüber den zwei getrennten Banden bei 1585 cm⁻¹ und 1650 cm⁻¹ im Ester **3a**, die für β -Ketoester [15] typisch sind.

Aufgrund der von uns beobachteten Abweichungen von den Literaturangaben [14] wurde die Umsetzung von **3b** mit mehreren Arylaminen erneut untersucht, wobei die Produkte anhand der Spektren zweifelsfrei als 1-Aryl-2-amino-3-äthoxycarbonyl-pyrrolin-4-one (**8a–8d**) identifiziert wurden. Für den Ablauf der Reaktion kann folgender Mechanismus diskutiert werden, der in Analogie steht zu einer kürzlich beschriebenen Umsetzung von α -Cyan- γ -halogen-crotonsäurenitrilen mit Aminen [16]:



Der entstandene Heterocyclus, z. B. **8a**, kann in mehreren tautomeren Formen **A–D** auftreten, von denen **C** wegen der Ausbildung des aromatischen Pyrrol-Systems eigentlich die energetisch günstigste sein sollte. Die NMR.-Spektren zeigen aber, dass praktisch einzig die β -Dicarbonyl-enamin-form **B** vorhanden ist.



Mit anderen Arylaminen werden die analogen Pyrrolidonderivate **8b–8d** erhalten.

Für die Aufnahme der Spektren danke ich den Herren Prof. *R. Tabacchi* vom Chemischen Institut der Universität Neuchâtel, Dr. *E. Dallwigk* vom Analytischen Zentrallaboratorium der *LONZA AG*, Visp, und Dr. *P. Windemann*, *LONZA*-Laboratorien Neuchâtel, sowie für präparative Mitarbeit Herrn Dr. *L. Duc*, *LONZA Neuchâtel*. Der Direktion der *LONZA AG* danke ich für die Publikationserlaubnis.

Experimenteller Teil

Die Smp. sind unkorrigiert. Die C, H, N-Bestimmungen wurden in unserem analytischen Laboratorium (Leitung Dr. P. Windemann) auf einem *Perkin-Elmer* 240 Elemental Analyser durchgeführt, die NMR.-Spektren auf einem *Varian* A-60A aufgenommen. Die chemischen Verschiebungen werden in δ -Werten (ppm, bezogen auf Tetramethylsilan, $\delta=0$, als inneren Standard) angegeben; *s*=Singulett, *d*=Duplett, *t*=Triplett, *q*=Quartett, *m*=Multipllett. Die IR.-Spektren wurden mit einem *Perkin-Elmer* 521, die UV.-Spektren auf einem *Unicam* Sp 1800 und die Massenspektren auf einem *Hitachi-Perkin-Elmer* RMU-6L registriert.

β -Amino- γ -chlor-crotonsäure-äthylester (4). In einem 500-ml-Vierhalskolben, versehen mit Rührer, Rückflusskühler, Thermometer, Gaseinleitungsrohr und nachgeschalteter Kühlfalle (-40°), werden in eine siedende Mischung von 82,2 g (0,5 mol) 99,6proz. γ -Chloracetessigsäure-äthylester, 200 ml abs. Benzol und 2 ml Eisessig während 30' insgesamt 25 g (1,47 mol) NH_3 eingeleitet. In der Kühlfalle sind am Schluss etwa 15 g (0,9 mol) NH_3 kondensiert; d.h. etwa 0,6 mol NH_3 werden verbraucht.

Nach etwa 30' hatten sich 4,5 ml H_2O im Abscheider angesammelt, in den nächsten 30' erhöhte sich die Wassermenge nur noch um 0,1 ml, so dass die Reaktion nach 1 Std. abgebrochen werden kann. Das Gemisch wird heiss abgesaugt; auf der Nutsche verbleiben 3,3 g (0,06 mol) NH_4Cl . Das Filtrat wird 4mal mit je 100 ml 5proz. NaOH extrahiert und die alkalische Lösung einmal mit 100 ml Benzol ausgeschüttelt. Die vereinigten benzolischen Lösungen werden über MgSO_4 getrocknet und eingedampft. Es hinterbleiben 26,3 g Rohprodukt, Smp. $38-40^\circ$. Nach Umkristallisieren aus Alkohol/Petroläther 24,0 g (29,4% d.Th. bezogen auf den Chloracetessigester), Smp. $40-41^\circ$. – IR.: Ester-Carbonylbande bei auffallend tiefen Frequenzen (1668 cm^{-1} in KBr und 1676 cm^{-1} in CCl_4) (CO-Bande des β -Aminocrotonesters vergleichsweise ebenfalls sehr tief: 1667 cm^{-1} in CHCl_3 oder als reine Flüssigkeit [17]). – NMR. (CCl_4): 1,3 (*t*, CH_3); 4,1 (*s*, CH_2Cl); 4,15 (*qa*, CH_2 gekoppelt); 4,7 (*s*, CH); 6,5 (sehr flach, NH_2). – MS. (*m/e*): 163–165 (M^+ , 1 Cl); 128 ($M-\text{Cl}$); 114 ($M-\text{CH}_2\text{Cl}$); 117–120 ($M-\text{C}_2\text{H}_5\text{O}$ bzw. $\text{C}_2\text{H}_6\text{O}$).

$\text{C}_6\text{H}_{10}\text{ClNO}_2$	Ber. C 44,04	H 6,12	N 8,56	Cl 21,71%
(163,6)	Gef. „ 43,7	„ 5,90	„ 8,40	„ 22,0 %

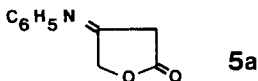
Durch Aufarbeiten der alkalischen Extraktionslösung (Ansäuern, Eindampfen und Extraktion mit abs. EtOH) wurden 26 g (41,3% bezogen auf den Chloracetessigester) Succinylbernsteinsäure-diäthylester isoliert; Identifizierung mittels Smp. ($126-127^\circ$) und durch Spektrenvergleich mit authentischem Muster.

β -Phenylamino-crotonsäure- γ -lacton (5). In einem mit Rührer, Rückflusskühler, Thermometer Wasserabscheider und nachgeschalteter Kühlfalle (-40°) ausgerüsteten 1-Liter-Vierhalskolben werden 164,5 g (1,0 mol) 99,6proz. γ -Chloracetessigsäure-äthylester, 93 g (1,0 mol) Anilin, 180 ml Benzol und 3 ml Eisessig 3 Std. zum Sieden erhitzt. Dabei werden 17,5 ml (0,97 mol) H_2O und 64 g (0,99 mol) Äthylchlorid abgespalten. Nach dem Abkühlen auf 5° werden die ausgefallenen Kristalle abgesaugt, mit wenig kaltem Benzol gewaschen und aus EtOH umkristallisiert: 152 g (86,9%), Smp. $222-223^\circ$.

Durch Vergleich der Spektren und durch Misch-Smp. mit einer nach [9] aus Anilin und Tetronsäure hergestellten Probe wurde die Identität beider Substanzen festgestellt; Elementaranalyse stimmend. – NMR. ($\text{DMSO}-d_6$): 4,85 (*s*, CH_2); 5,36 (*s*, CH); 6,9–7,6 (*m*, arom. H); 9,71 (*s*, NH).

Ausser beim Signal der aromatischen Protonen kann keinerlei Spin-Wechselwirkung festgestellt werden, so dass die Methylenprotonen und das Methinproton nicht an benachbarten C-Atomen stehen können. Das Intensitätsverhältnis 2:1:5:1 ist mit der angenommenen Struktur im Einklang, was die ebenfalls mögliche tautomere Struktur eines β -Phenylimino- γ -butyrolactons **5a** ausschliesst.

α -Cyan- γ -chlor-acetessigsäure-äthylester (3b): Herstellung nach [7] aus γ -Chloracetessigsäure-äthylester und Chlorcyan, Ausbeute 89,7%.



1-Aryl-2-amino-3-äthoxycarbonyl-pyrrolin-4-one (8a–8d) (Tab. 2). Allgemeine Arbeitsvorschrift: Eine Lösung von 18,95 g (0,1 mol) **3b** in 100 ml 1 N NaOH wird bei Raumtemperatur mit 0,1 mol Arylamin versetzt. Man rührt etwa 1–2 Std., bis das Gemisch neutral reagiert. Die abgeschiedenen Kristalle werden abgesaugt, mit wenig kaltem Wasser gewaschen und umkristallisiert. – NMR. von **8a** (CDCl₃): 1,35 (*t*, *J*=7, CH₃); 4,10 (*s*, Ring-CH₂); 4,35 (*q*, *J*=7, Ester-CH₂); 7,40 (*m*, C₆H₅ + NH₂); insgesamt 14H (Signal der NH₂-Gruppe fällt mit dem der arom. Protonen zusammen).

Tabelle 2. 1-Aryl-2-amino-3-äthoxycarbonyl-pyrrolin-4-one (8a–8d)

	R	Smp. (umkrist. aus)	Bruttoformel	C %	H %	N %	Ausb. %
8a	C ₆ H ₅	220–221° (EtOH)	C ₁₃ H ₁₄ N ₂ O ₃	Ber. 63,40 Gef. 63,4	5,73 5,76	11,38 11,6	83,7
8b	C ₆ H ₄ –CF ₃ (<i>m</i>)	198–199° (EtOH)	C ₁₄ H ₁₃ F ₃ N ₂ O ₃	Ber. 53,40 Gef. 53,5	4,14 4,10	8,92 8,91	42,1
8c	C ₆ H ₄ –CH ₃ (<i>p</i>)	258–260° (MeOH)	C ₁₄ H ₁₆ N ₂ O ₃	Ber. 64,60 Gef. 64,6	6,20 6,20	10,76 10,7	81,0
8d	C ₆ H ₄ –Cl(<i>o</i>)	231–232° (EtOH)	C ₁₃ H ₁₃ ClN ₂ O ₃	Ber. 55,60 Gef. 56,4	4,64 4,70	9,96 10,1	76,5

Das nach Deuteriumaustausch (CDCl₃+D₂O) erhaltene Spektrum weist nur noch die zu erwartenden 5 aromatischen Protonen auf. Da ausser dem Signal für H₂O bei δ=4,60 keine weiteren Signale auftreten, kann die Aminogruppe nur primär sein, und die Substanz kann in CDCl₃ nur in der oben beschriebenen tautomeren Form B vorliegen.

Ähnliche Werte wie die oben angegebenen finden sich auch bei *Wamhoff et al.* [18] für die von ihnen mehrfach beschriebenen β-Enaminoester.

Analoge Spektren werden von den Verbindungen **8b–8d** erhalten.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] K. J. Boosen, *Chimia* 27, 541 (1973).
- [2] M. Julia & J. Lenzi, *Bull. Soc. chim. France* 1962, 1051; M. Julia & G. Tchernoff, *ibid.* 1960, 741.
- [3] G. Morelli & L. Stein, *J. med. pharm. Chemistry* 2, 79 (1960).
- [4] M. Sommelet & P. Couroux, *Bull. Soc. chim. France* 29, 402 (1921).
- [5] CH-Pat.-Anm. 5730/74 (26. 4. 74); 12970/74 (25. 9. 74); 12971/74 (25. 9. 74); alle *Lonza AG*, Erfinder L. Tenud.
- [6] D. K. Alexandrow, *Ber. deutsch. chem. Ges.* 46, 1022 (1913); A. B. Boese, *Ind. Eng. Chemistry* 32, 16 (1940).
- [7] CH-Pat.-Anm. 6017/76 (3. 5. 76), *Lonza AG*, Erfinder K. J. Boosen.
- [8] N. P. Buu-Hoi, *J. org. Chemistry* 14, 807 (1949).
- [9] L. Wolff & W. Schimpff, *Liebigs Ann. Chem.* 315, 151 (1901).
- [10] L. Wolff, *Liebigs Ann. Chem.* 291, 226 (1896).
- [11] K. J. Bosen, unveröffentlicht.
- [12] A. K. Mallams & S. S. Israelstam, *J. org. Chemistry* 29, 3548 (1964).
- [13] CH-Patent 503722 (28. 5. 1969), *Lonza AG*, Erfinder K. J. Boosen.
- [14] E. Benary, *Ber. deutsch. chem. Ges.* 41, 2399 (1908).
- [15] L. J. Bellamy, «Ultraspektrum und chemische Konstitution», 2. Aufl., Verlag Steinkopff, Darmstadt 1966, S. 145.
- [16] K. Gewald & M. Hentschel, *J. prakt. Chem.* 318, 663 (1976).
- [17] B. Witkop, *J. Amer. chem. Soc.* 78, 2873 (1956).
- [18] H. Wamhoff, H. W. Dürbeck & P. Sohar, *Tetrahedron* 27, 5873 (1971).