

Arch. Pharm. (Weinheim) 314, 657-664 (1981)

## Reaktionen mit Aziridinen, 24. Mitt.<sup>1)</sup>

### Amidoethylierung monosubstituierter Malonester

Jochen Budny† und Helmut Stamm\*)\*\*)

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

Eingegangen am 15. Oktober 1980

Phenylmalonester **1a** und Methylmalonester **1b** wurden unter verschiedenen Bedingungen mit den N-Acylaziridinen **3a-e** amidoethyliert. Nur in einem Falle (**5**) konnte das primär entstehende Amidoethylderivat als Nebenprodukt gefaßt werden, während dieses sonst offenbar vollständig zu den entsprechenden N-Acylpyrrolidonen **6a-f** cyclisierte, die ihrerseits meistens noch weiteren (alkoholytischen) Folgereaktionen unterlagen.

#### Reactions with Aziridines, XXIV:<sup>1)</sup> Amidoethylation of Esters of Monosubstituted Malonic Acids

Diethyl phenylmalonate (**1a**) and methylmalonate (**1b**) have been amidoethylated with the N-acyl aziridines **3a-e** under various conditions. In one case only (**5**) we were able to isolate the primarily formed amidoethyl derivative as minor product which otherwise cyclized apparently completely to form the corresponding N-acyl pyrrolidones **6a-f** which mostly underwent further (alcoholic) reactions.

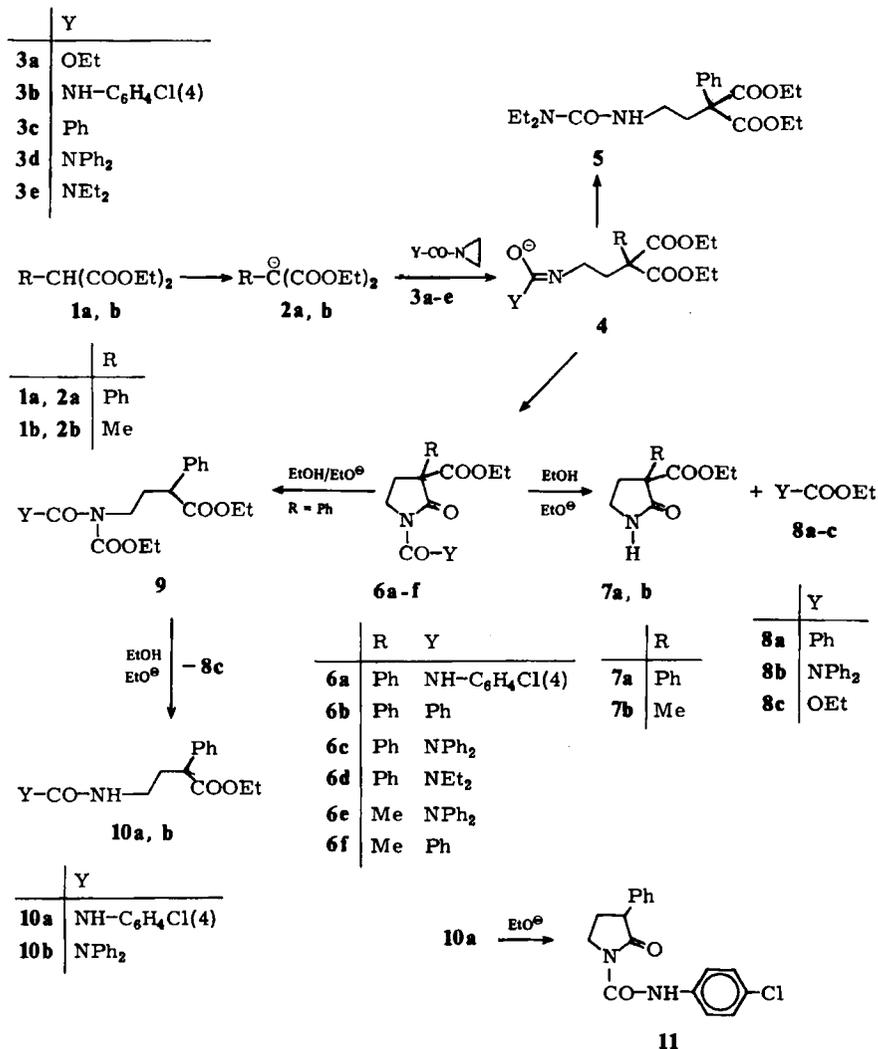
Die basische Amidoethylierung von unsubstituierten Malonestern mit N-Acylaziridinen führt über die Primärprodukte vom Typ **4** (R = H) hinweg zu 1,3-Diacylpyrrolidonen vom Typ **6** (R = H)<sup>3)</sup>, sofern nicht die Sekundärreaktion durch einen sperrigen Rest Y sterisch verlangsamt wird<sup>4)</sup> und gleichzeitig für eine ausreichende in-situ-Protonierung von **4** (R = H) Sorge getragen wird<sup>5)</sup>. Unter Beachtung dieser beiden Punkte läßt sich auch bei der Amidoethylierung von unsubstituierten wie monosubstituierten Cyanessigestern eine Sekundärreaktion des Amidoethylderivates vermeiden<sup>4,5)</sup>. Tritt jedoch Ringschluß zum N-Acylpyrrolidon ein, wird der N-Acylrest sehr leicht alkoholytisch entfernt<sup>2)</sup>, wenn sich nicht das N-Acylpyrrolidon vom Typ **6** durch Deprotonierung (falls R = H) einem nucleophilen Angriff entzieht<sup>3)</sup>. An Stelle einer solchen N-Entacylierung kann eine Alkohololyse aber auch den Pyrrolidonring zwischen C-2 und C-3 spalten gemäß einer Reaktionsfolge vom Typ **6** → **9** → **10**. Eine solche Ringspaltung wird bei einem N-Acyl-3-cyan-pyrrolidon dann beobachtet, wenn das **9** zugehörnde und aus **6** zunächst gebildete Carbanion durch Phenylsubstitution stabilisiert wird<sup>3)</sup>.

\*\* Herrn Prof. Dr. H. Oelschläger zum 60. Geburtstag gewidmet.

0365-6233/81/0808-0657 \$ 02.50/0

© Verlag Chemie GmbH, Weinheim 1981

Wir haben nun – im Gegensatz zu unseren Resultaten mit monosubstituierten Cyanessigestern<sup>4,5)</sup> – gefunden, daß bei der Amidoethylierung von monosubstituierten Malonestern ein Pyrrolidonringschluß des Primärproduktes **4** selbst mit sperrigen N-Acylresten -CO-Y fast gar nicht verhindert werden kann.



Erwartungsgemäß tritt bei der Umsetzung von **2a** mit dem räumlich anspruchslosen **3a** in ethanolischer Lösung Ringschluß und N-Desacylierung ein, so daß als einziges Produkt **7a**<sup>6)</sup> isoliert wurde (Tab. 1). Die niedrige Ausbeute von **7a** ist verständlich, da **3a** in Gegenwart von Alkoholat außerordentlich schnell zu Aziridin und Kohlensäurediethylester **8c** alkoholysiert wird<sup>7)</sup>. Bei den weiteren Umsetzungen wurde daher stets ein mindestens äquimolarer Überschuß an **1a,b** verwendet, um im Verlauf der Umsetzung die

Tab. 1: Amidoethylierung von Phenylmalonester **1a** und Methylmalonester **1b**

Ver- such Nr.	1 mmol	Base mmol	3 mmol	Solvens ml	Reakt.- Zeit	Produkte
1	100 <b>1a</b>	100 NaOEt	50 <b>3a</b>	100 EtOH	7 d	6 % <b>7a</b>
2	90 <b>1a</b>	30 NaH	30 <b>3b</b>	30 THF	12 d	12 % <b>6a</b> , 18 % <b>7a</b> , 12 % <b>11</b> , 22 % (4)C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Cl-NH-CO-NH- C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Cl(4)
3	30 <b>1a</b>	10 NaH	10 <b>3c</b>	15 THF	18 d	49 % <b>7a</b> <sup>a)</sup>
4	20 <b>1a</b>	10 NaOEt	10 <b>3d</b>	12 EtOH	7 d	48 % <b>7a</b> , 25 % <b>10b</b> <sup>b)</sup>
5	60 <b>1a</b>	20 NaOEt	20 <b>3e</b>	20 EtOH	21 d	33 % <b>5</b> , 53 % <b>6d</b>
6	90 <b>1b</b>	30 NaOEt	30 <b>3d</b>	15 EtOH	20 d	37 % <b>7b</b> <sup>c)</sup> , 76 % <b>8b</b> , 3 % Ph <sub>2</sub> NH
7	103 <b>1b</b>	30 NaH	30 <b>3c</b>	—	6 d	53 % <b>7b</b> , 14 % <b>13</b>

<sup>a)</sup> Lt. <sup>1</sup>H-NMR-Analyse außerdem ca. 100 % Benzoesäureethylester (**8a**).

<sup>b)</sup> Lt. <sup>1</sup>H-NMR-Analyse außerdem 63 % N,N-Diphenylethylurethan (**8b**).

<sup>c)</sup> Vermutlich starke Verluste bei der Aufarbeitung.

Konzentration an Ethanolat durch seine sofortige Protonierung mittels **1a,b** möglichst niedrig zu halten.

Auch bei der Amidoethylierung von **1a** mit **3b** war der Pyrrolidon-Ringschluß erwartet worden. Der Überschuß an **1a** sollte hier bei dem räumlich nicht sehr anspruchsvollen Y (= NH-Ar) den Ringschluß nicht verhindern können, wohl aber wenigstens teilweise die N-Entacylierung durch das beim Ringschluß freigesetzte Alkoholat. Tatsächlich blieb ein Teil von **6a** unverändert, während etwa gleich große Mengen alkoholytisch zu **7a** und **11** gespalten wurden (Tab. 1). In Analogie zu dem Ergebnis der Amidoethylierung des Phenylcyanessigesters und seiner Diskussion<sup>5)</sup> nehmen wir an, daß **11** nicht direkt aus **6a** sondern über die Zwischenstufen **9** und **10a** entstanden ist. An Stelle des bei der Entacylierung von **6a** zu **7a** zu erwartenden Urethans vom Typ **8** wurde der entsprechende Harnstoff isoliert.

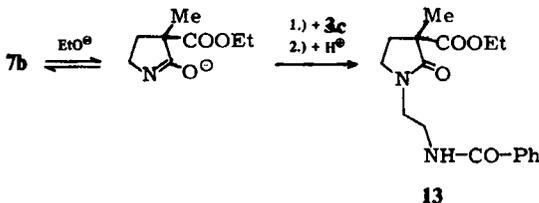
Bei der Umsetzung von **2a** mit Benzoylaziridin (**3c**) in THF unter Überschußbedingungen (Tab. 1) wurden 49 % **7a** als einziges Produkt isoliert. Von dem zu erwartenden **8a** wurden <sup>1</sup>H-NMR-spektroskopisch praktisch 100 % nachgewiesen. Anders als früher<sup>5)</sup> hat also die Verwendung von **3c** mit seinem sperrigen Acylrest nicht vermocht, den Ringschluß von **4** zu verhindern. Die anschließende Entacylierung von **6b** verlief (anders als bei **6a**) quantitativ. Das ist verständlich, da die exocyclische Carbonylgruppe von **6b** sicher leichter nucleophil angegriffen wird als die von **6a** mit ihrem Amid-Charakter (Amid-Resonanz der CO-NH-Gruppe).

Erstaunlich war, daß auch der Prototyp eines sperrigen Acylaziridins, nämlich **3d**, selbst in ethanolischer Lösung unter Überschußbedingungen nicht den Pyrrolidonringschluß zu unterbinden vermochte, wie Versuch 4 (Tab. 1) zeigt. Die neben 48 % **7a** isolierten 25 % **10b** werden wieder als Resultat einer nachträglichen Pyrrolidonspaltung **6c** → **9** → **10b** angesehen. Interessant ist die Bildung von **10b** ferner dadurch, daß hier ein Strukturtyp erhalten wurde, der durch direkte Amidoethylierung eines einfachen Esters wegen der dabei unausweichlichen Pyrrolidonbildung nicht zu erhalten war<sup>2)</sup>.

Nur mit dem ähnlich sperrigen Acylaziridin **3e** konnten unter vergleichbaren Bedingungen 33 % des einfachen Amidoethylderivates **5** neben 53 % des nicht nachträglich veränderten N-Acylpyrrolidons **6d** isoliert werden. (Tab. 1). Als eine wesentliche Ursache der langsameren Cyclisierung zum Pyrrolidon sehen wir – neben der sterischen Verzögerung – eine stärkere in-situ-Protonierung von **4** zu **5** an. Das Anion **4** mit  $Y = NEt_2$  wird wegen der ausgeprägten Resonanz im CO-Y-Teil seiner konjugaten Säure stärker basisch sein als dies bei allen anderen hier verwendeten Resten Y der Fall ist. Dieselbe ausgeprägte Resonanz im CO-Y-Teil erschwert auch die alkoholytische Entacylierung (von **6d**) stärker als sonst.

Bei einem Vergleich der Versuche 3–5 (Tab. 1) mit den Amidoethylierungen von Phenylcyanessigester <sup>4,5</sup> ist nicht ganz klar, ob die stärkere Cyclisierungstendenz der Amidoethylderivate **4** des Phenylmalonesters **1b** lediglich die Folge einer weniger vollständigen in-situ-Protonierung unter Überschußbedingungen ist (bedingt durch die geringere Acidität der Malonester). Denkbar wäre als weiterer Faktor eine sterische Beschleunigung des Ringschlusses (Entropieeffekt) bei **4**, da Phenylrest und Estergruppe die konformative Beweglichkeit von **4** stärker einschränken als Phenylrest und Cyangruppe bei der Amidoethylierung von Phenylcyanessigester.

Ein entsprechender Entropieeffekt dürfte dagegen bei der Amidoethylierung des erheblich schwächer sauren Methylmalonesters **1b**<sup>8</sup>) wohl kaum ins Gewicht fallen. Die Amidoethylierung von **1b** verlief aber trotz des erheblich kleineren Restes R ähnlich wie die Amidoethylierung von **1a**. Aus **3d** (Tab. 1) wurde **7b** erhalten, genau wie **7a** aus **1a** und **3d** (Tab. 1). Daß in Versuch 6 (Tab. 1) anders als in Versuch 4 (Tab. 1) kein Produkt des Typs **10** erhalten wurde, ist leicht verständlich, da **6e** viel schwieriger als **6c** zu **9** gespalten werden kann. Die vergleichsweise niedrige Ausbeute an **7b** dürfte auf Verluste des leichter flüchtigen und besser wasserlöslichen **7b** bei der Aufarbeitung zurückgehen. Dahin weist auch die doppelt so hohe Ausbeute an **8b**.



Auch eine Umsetzung von **1b** mit **3e** ohne Lösungsmittel – einfach in einem Überschuß **1b**<sup>3c</sup>) – vermochte weder den Pyrrolidonschlüssel **4** → **6f** noch die Pyrrolidon-Entacylierung **6f** → **7b** zu verhindern (Tab. 1). In diesem Versuch wurde neben **7b** eine nicht unwesentliche Menge **13** isoliert. Die N-Amidoethylierung eines Pyrrolidons im Anschluß an seine Bildung wurde bereits unter streng aprotischen Bedingungen beobachtet<sup>2)</sup>. Bemerkenswert ist die Reaktion **7b** → **12** → **13** daher dadurch, daß sie auch bei dieser Art von protischen Reaktionsbedingungen (**1b** als protisches Lösungsmittel) auftritt.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie wird für die Förderung dieser Arbeit gedankt.

## Experimenteller Teil

Allgemeine Angaben und Geräte vgl. Lit.<sup>3)</sup> Für die Chromatographie wurde Kieselgel der Korngröße 0.063–0.2 mm verwendet.

### Allgemeine Methode

Natrium, **1a**, **b** und **3a–e** wurden nacheinander in Ethanol gelöst. Bei den nichtethanolischen Umsetzungen wurde **3** erst nach Beendigung der Reaktion von **1a**, **b** mit Natriumhydrid (als 20proz. oder 50proz. Dispersion in Paraffin) zugesetzt. Mengenangaben und Reaktionszeiten sind Tab. 1 zu entnehmen. Alle Umsetzungen wurden bei Raumtemp. durchgeführt. Zur Aufarbeitung wurde das Lösungsmittel i. Vak. abgezogen, der Rückstand in Dichlormethan aufgenommen, mit Wasser gewaschen und wieder eingedampft. Die weitere Aufarbeitung ist im Einzelfall angegeben.

### Umsetzung von Phenylmalonsäurediethylester (**1a**) mit *N*-Ethoxycarbonyl-aziridin **3a** (Versuch 1, Tab. 1)

Das nicht umgesetzte **1a** wurde i. Feinvak. abdestilliert und der verbleibende Rückstand einer Kugelrohrdest. unterworfen. Das Destillat kristallisierte spontan. Es wurde aus Ether umkristallisiert. Ausb. 0.69 g (6%) **7a**, das in allen Eigenschaften identisch mit dem aus Versuch 4 gewonnenen **7a** war.

### Umsetzung von **1a** mit *N*-(4-Chlorphenylcarbamoyl)-aziridin **3b** (Versuch 2, Tab. 1)

Das Washwasser der Dichlormethanlösung enthielt fein dispergiert eine rosa gefärbte Substanz, die durch oftmaliges Ausschütteln mit Dichlormethan isoliert wurde. Eindampfen dieser Dichlormethanextrakte ergab 0.76 g rosa gefärbte Kristalle von 1,3-Bis-(4-chlorphenyl)-harnstoff<sup>9)</sup>.

Der nach der allgemeinen Methode erhaltene ölige Rückstand schied bei längerem Stehen 1.07 g **7a** ab, das durch Absaugen und Waschen mit Petrolether isoliert wurde. Das ölige Filtrat wurde zur Entfernung von **1a** mit Petrolether gewaschen. Die Petroletherlösung schied beim Stehen 0.25 g **11** ab. Aus dem petroletherunlöslichen Filtrat wurden nach einigen Tagen 0.16 g (zusammen also 0.92 g entsprechend 22%) 1,3-Bis-(4-chlorphenyl)-harnstoff erhalten. Das verbleibende Öl wurde über Kieselgel (4 cm dick, 60 cm hoch) chromatographiert. Mit Dichlormethan wurde eine Mischfraktion (**1a**, **6a**, **11**) eluiert, dann mit Ethylacetat nach einer Zwischenfraktion 0.18 g (zusammen also 1.25 g entsprechend 18%) **7a** (vgl. Versuch 4). Die Mischfraktion kristallisierte bei längerem Stehen teilweise. Die Kristalle wurden durch Dekantieren isoliert und aus Cyclohexan umkristallisiert (Tiefkühlfach), wodurch 0.84 g (zusammen also 1.09 g entsprechend 12%) **11** erhalten wurden. Die Cyclohexanmutterlauge wurde eingedampft und über Kieselgel (4 cm dick, 20 cm hoch) mit Benzol chromatographiert, wodurch nach einem Vorlauf von **1a** 1.38 g (12%) **6a** erhalten wurden, deren trotz Animpfens langsame Kristallisation durch Übergießen mit Petrolether beschleunigt wurde.

### 3-Ethoxycarbonyl-1-(4-chlorphenylcarbamoyl)-3-phenyl-2-pyrrolidon (**6a**)

Schmp. 97–99°. IR (KBr): 3290 (NH, 1738 sh, 1719, 1704 sh, 1688 sh (alle C=O), 1543 cm<sup>-1</sup> (Amid II). – <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 1.25 (t, J = 7.2 Hz, O-C-Me), 2.27–3.27 (m, C-CH<sub>2</sub>-C), 3.91 (mc, t-ähnlich, C-CH<sub>2</sub>N), 4.25 (q, J = 7.2 Hz, O-CH<sub>2</sub>), 7.10–7.70 (m, Ph und C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Cl), 10.53 (s, breit, NH). C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (386.8) Ber. C 62,1 H 4,95 N 7,2 Gef. C 62,0 H 4,67 N 7,4.

*1-(4-Chlorphenylcarbamoyl)-3-phenyl-2-pyrrolidon (11)*

Schmp. 144°. IR (KBr): 3260 (NH), 1738 sh, 1722 sh, 1710, 1685 sh (alle C=O), 1535 cm<sup>-1</sup> (Amid II). - <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 1.93–2.30 (m, C-CH<sub>2</sub>-C), 3.47–4.20 (m, CH-CO und N-CH<sub>2</sub>), 7.10–7.67 (m, q-ähnlich: C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Cl, s bei 7.35: Ph), 10.57 (s breit, NH). C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (314.8) Ber. C 64.9 H 4.80 N 8.9 Gef. C 65.1 H 4.87 N 8.8.

*1,3-Bis-(4-chlorphenylcarbamoyl)-harnstoff*

Schmp. 295–299° (Lit. <sup>9)</sup>: 275°, 270–285°, 289°, 306–307°, ca. 310°). IR (KBr): 3300 (NH), 1632 (Amid I), 1540 cm<sup>-1</sup> (Amid II). - <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ (ppm) = 7.35 (mc, Aromaten), 8.62 (s breit, NH). C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O (281,1) Ber. C 55.5 H 3.58 N 10.0 Gef. C 55.4 H 3.57 N 9.9.

*Umsetzung von 1a mit N-Benzoyl-aziridin 3c (Versuch 3, Tab. 1).*

Der Rückstand schied beim Stehen Kristalle ab, die mit Tetrachlorkohlenstoff/Benzin gewaschen wurden. Ausb. 1.14 g (49 %) **7a** (s. Versuch 4). Die Mutterlauge enthielt lt. <sup>1</sup>H-NMR-Analyse neben **1a** und Phenyllessigsäureethylester ca. 1.5 g (100 %) Benzoesäureethylester (**8a**).

*Umsetzung von 1a mit N-(Diphenylcarbamoyl)-aziridin (Versuch 4, Tab. 1)*

Der Rückstand wurde über Kieselgel (3 cm dick, 25 cm hoch) chromatographiert. Mit Dichlormethan wurden nach einem Vorlauf aus **1a**, Phenyllessigsäureethylester und N,N-Diphenylethylurethan (lt. <sup>1</sup>H-NMR-Analyse 1.56 g entsprechend 63 % **8b**) 0.29 g **10b** eluiert und dann mit Dichlormethan-/Ethylacetat (1 : 1) eine Mischfraktion, die bei erneuter Chromatographie (Kieselgel, 1 cm dick, 16 cm hoch) mit Dichlormethan/Aceton (50 : 1) zuerst 0.71 g (zusammen also 1.00 g entsprechend 25 %) **10b** und dann 1.13 g (48 %) **7a** lieferte.

*3-Ethoxycarbonyl-3-phenyl-2-pyrrolidon (7a)*

Schmp. 98°. IR (KBr): 3260 (NH), 1721, 1715 (beide Ester -C=O), 1686 sh, 1680 cm<sup>-1</sup> (beide Amid I), Amid II fehlt. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 1.22 (t, J = 7.2 Hz, O-C-Me), 2.20–2.70 (m, N-C-CH *trans* zum Phenyl), 2.77–3.13 (m, N-C-CH *cis* zum Phenyl), 3.17–3.53 (m, N-CH<sub>2</sub>), 4.23 (q, J = 7.2 Hz, O-CH<sub>2</sub>), 7.20–7.60 (m, Phenyl), 7.64 (s breit, NH). C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>3</sub> (233.3) Ber. C 66.9 H 6.48 N 6.0 Gef. C 67.0 H 6.39 N 6.1.

*2-Phenyl-4-(3,3-diphenylureido)-buttersäureethylester (10b)*

Öl. IR (Film): 3455, 3385 (NH), 1735 (Ester), 1683 sh, 1678 (Amid I), 1512 cm<sup>-1</sup> sh (Amid II). <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 1.16 (t, J = 7.2 Hz, O-C-Me), 1.73–2.47 (m, C-CH<sub>2</sub>-C), 3.18 (mc, q-ähnlich, N-CH<sub>2</sub>), 3.55 (t, J = 7.5 Hz, CH-CO), 4.05 (q, J = 7.2 Hz, O-CH<sub>2</sub>), 4.58 (t breit, J = 5.9 Hz, NH), 7.27 (s, Ph und NPh<sub>2</sub>). C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (402.5) Ber. C 74.6 H 6.51 N 7.0 Gef. C 74.3 H 6.43 N 7.0.

*Umsetzung von 1a mit N-(Diethylcarbamoyl)-aziridin 3e (Versuch 5, Tab. 1)*

Der Rückstand wurde über Kieselgel (4 cm dick, 80 cm hoch) chromatographiert. Mit Dichlormethan wurden 6.51 g Phenylmalonester eluiert und dann mit Aceton 6.20 g eines Gemischs aus **5a** und **6d**.

1.08 g dieses Gemischs wurden erneut über Kieselgel (1 cm dick, 30 cm hoch) mit Dichlormethan/Aceton (50:1) chromatographiert, wobei nacheinander 0.61 g (umgerechnet auf den Gesamtansatz 53 %) **6d** und 0.44 g (umgerechnet auf den Gesamtansatz 33 %) **5a** isoliert wurden.

*1-Phenyl-3-(3,3-diethyl ureido)-propan-1,1-dicarbonsäure-diethylester (5a)*

Öl. IR (Film): 3360 (NH), 1740 sh, 1731 (beides Ester), 1630 (Amid I), 1531  $\text{cm}^{-1}$  (Amid II).  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 1.07 (t,  $J = 7.1$  Hz, N-C-Me), 1.23 (t,  $J = 7.1$  Hz, O-C-Me), 2.33–2.73 (m, N-C- $\text{CH}_2$ ), 2.86–3.50 (m, N- $\text{CH}_2$ -C-C und N- $\text{CH}_2$ - von  $\text{NEt}_2$  mit q bei 3.17,  $J = 7.1$  Hz), 4.22 (q,  $J = 7.1$  Hz, O- $\text{CH}_2$ ), 4.70 (t breit,  $J$  ca. 5.5 Hz, NH), 7.17–7.63 (m, Ph).  $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_5$  (378.5) Ber. C 63.5 H 7.99 N 7.4 Gef. C 63.7 H 7.80 N 7.5

*3-Ethoxycarbonyl-3-phenyl-1-diethylcarbamoyl-2-pyrrolidon (6d)*

Öl. IR (Film): NH fehlt, 1758 sh, 1745 sh, 1725, 1715, 1690 sh, 1682, 1678, 1670  $\text{cm}^{-1}$  (alles C=O), Amid II fehlt.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 1.18 (t,  $J = 7.2$  Hz, N-C-Me), 1.22 (t,  $J = 7.2$  Hz, O-C-Me), 2.27–3.13 (m, N-C- $\text{CH}_2$ ), 3.38 (q,  $J = 7.2$  Hz, N- $\text{CH}_2$  von  $\text{NEt}_2$ ), 3.73 (t,  $J = 6.8$  Hz, N- $\text{CH}_2$  von Pyrrolidon), 4.20 (q,  $J = 7.2$  Hz, O- $\text{CH}_2$ ), 7.20–7.63 (m, Ph).  $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_5$  (378.5) Ber. C 63.5 H 7.99 N 7.4 Gef. C 63.7 H 7.80 N 7.5.

*3-Ethoxycarbonyl-3-phenyl-1-diethylcarbamoyl-2-pyrrolidon (6d)*

Öl. IR (Film): NH fehlt, 1758 sh, 1745 sh, 1725, 1715, 1690 sh, 1682, 1678, 1670  $\text{cm}^{-1}$  (alles C=O), Amid II fehlt.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 1.18 (t,  $J = 7.2$  Hz, N-C-Me), 1.22 (t,  $J = 7.2$  Hz, O-C-Me), 2.27–3.13 (m, N-C- $\text{CH}_2$ ), 3.38 (q,  $J = 7.2$  Hz, N- $\text{CH}_2$  von  $\text{NEt}_2$ ), 3.73 (t,  $J = 6.8$  Hz, N- $\text{CH}_2$  von Pyrrolidon), 4.20 (q,  $J = 7.2$  Hz, O- $\text{CH}_2$ ), 7.20–7.63 (m, Ph).  $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4$  (332.4) Ber. C 65.0 H 7.88 N 8.4 Gef. C 64.7 H 7.61 N 8.7.

*Umsetzung von Methylmalonsäurediethylester 1b mit 3d (Versuch 6, Tab. 1)*

Aus dem Rückstand wurde durch Evakuieren ( $10^{-3}$  Torr, 9 h) bei  $50^\circ$  nicht umgesetztes **1b** abdestilliert. Der Destillationsrückstand kristallisierte beim Abkühlen. Durch Extraktion mit Petrolether wurden 2.20 g **8b** entfernt. Der petroletherunlösliche Rückstand wurde über Kieselgel (3 cm dick, 70 cm hoch) chromatographiert. Mit Dichlormethan wurden nacheinander 0.08 g (3 %) Diphenylamin, 3.30 g (zusammen also 5.50 g entsprechend 76 %) **8b** eluiert und dann mit Ethylacetat 2.56 g (37 %) **7b**.

*3-Ethoxycarbonyl-3-methyl-pyrrolidon (7b)*

Öl. IR (Film): 3295 (NH), 1742 (Ester-C=O), 1750  $\text{cm}^{-1}$  (Amid I), Amid II fehlt.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 1.29 (t,  $J = 7.2$  Hz, O-C-Me), 1.46 (s, C-Me), 1.71–2.50 (m, N-C-CH, *trans* zum Ester), 2.51–2.87 (m, N-C-CH, *cis* zum Ester), 3.16–3.69 (m, N- $\text{CH}_2$ ), 4.19 (q,  $J = 7.2$  Hz, O- $\text{CH}_2$ ), 7.83 (s breit, NH).  $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{NO}_3$  (171.2) Ber. C 56.1 H 7.65 N 8.2 Gef. C 56.5 H 7.79 N 8.4.

*Umsetzung von 1b mit 3c (Versuch 7, Tab. 1)*

Bei dieser ohne Lösungsmittel durchgeführten Umsetzung wurde die gallertige Reaktionsmischung gerührt. Kurze Zeit nach Zugabe von **3c** trat spontan Erwärmung ein, wobei sich die Gallerte

auflöste. Der Rückstand wurde über Kieselgel (3 cm dick, 40 cm hoch) mit Dichlormethan chromatographiert, wobei überschüssiges **1b**, dann 2.73 g (53 %) **7b** und schließlich 0.67 g (14 %) **13** eluiert wurden.

*1-(N-Benzoyl-2-aminoethyl)-3-ethoxycarbonyl-3-methyl-2-pyrrolidon (13)*

Schmp. 77–78°. IR (KBr): 3390 (NH), 1745, 1740 (beides Ester-C-O), 1692 sh (Pyrrolidon), 1680 sh, 1668 (Amid I), 1535 cm<sup>-1</sup> (Amid II). <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 1.14 (t, J = 7.2 Hz, O-C-Me), 1.37 (s, C-C-Me), 1.70–2.70 (m, C-CH<sub>2</sub>-C), 2.30–3.85 (m, N-CH<sub>2</sub>, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N), 4.06 (q, J = 7.2 Hz, O-CH<sub>2</sub>), 7.20–8.03 (m, Ph, darin bei 7.67 ein breites t für NH mit J ca. 5.5 Hz). C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (318.4) Ber. C 64.1 H 6.97 N 8.8 Gef. C 64.5 H 7.11 N 8.9.

**Literatur**

- 1 23. Mitt.: H. Stamm und J. Budny, Arch. Pharm. (Weinheim) 313, 967 (1980).
- 2 22. Mitt.: H. Stamm, A. Woderer und W. Wiesert, Chem. Ber., im Druck
- 3 H. Stamm und L. Schneider, Chem. Ber. 108, 500 (1975); H. Stamm und J. Budny, Arch. Pharm. (Weinheim) 312, 69 (1979); H. Stamm und J. Budny, Chem. Ztg. 103, 156 (1979).
- 4 H. Stamm, L. Schneider und J. Budny, Chem. Ber. 109, 2005 (1976).
- 5 H. Stamm und J. Budny, J. Chem. Res. (S) 1979, 368, (M) 4501.
- 6 Der zu **7a** analoge Methylester wurde früher durch Michael-Addition von **1a** an Nitroethen und anschließende katalytische Hydrierung hergestellt: A.A. Smirnova, V.V. Perekalin und V.A. Shcherbakov, Zh. Org. Khim. 4, 2245 (1968); C.A. 70, 68039v (1969).
- 7 O.C. Dermer und G.E. Ham, Ethylenimine and Other Aziridines, p. 253, Academic Press, New York 1969.
- 8 C. Vermesse-Jacquinet, T. Schaal und P. Rumpf, Bull. Soc. Chim. Fr. 1969, 2030.
- 9 „Beilstein“, Bd. 12, p. 615.

[Ph 327]

Arch. Pharm. (Weinheim) 314, 664–668 (1981)

## Melaminderivate aus N<sup>2</sup>-Cyano-S,S'-dimethyl-guanidinodithioimidocarbonat

Rainer Barzen\*\* und Walter Schunack\*

Fachbereich Pharmazie der Johannes Gutenberg-Universität, Saarstraße 21, 6500 Mainz 1  
Eingegangen am 24. Oktober 1980.

Bei der Umsetzung von N<sup>2</sup>-Cyano-S,S'-dimethyl-guanidinodithioimidocarbonat mit primären Aminen werden anstelle der erwarteten Cyanobiguanide durch spontane Zyklisierung gebildete Melaminderivate erhalten. Die Substanzen **9a–c** zeigten keine H<sub>2</sub>-antihistaminische Wirksamkeit.

### Melamine Derivatives from S,S'-Dimethyl N<sup>2</sup>-Cyanoguanidinodithioimidocarbonate

The reaction of S,S'-dimethyl N<sup>2</sup>-cyanoguanidinodithioimidocarbonate with primary amines yields melamine derivatives by spontaneous cyclization instead of the expected cyanobiguanides. The compounds **9a–c** showed no H<sub>2</sub>-antihistaminic activity.