

Wilhelm Flitsch und Horst Peters

Imide und imidähnliche Systeme, X¹⁾

Darstellung und Konfiguration von Enamidestern und Bis-alkenyl-aminen

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Universität Münster

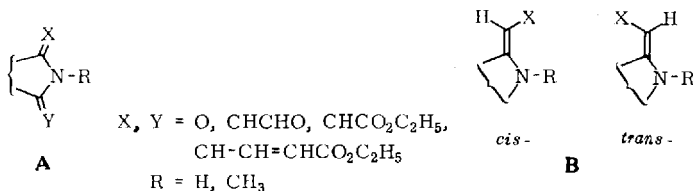
(Eingegangen am 1. Oktober 1969)

Stereoisomere Enamide und Bis-alkenyl-amine des Typs **A** (3–16) wurden auf mehreren Wegen dargestellt. Ihre Konfiguration **B** konnte mittels NMR- und IR-Spektroskopie bestimmt werden. Untersucht wurde ferner die relative Stabilität der Isomeren **B**, ihre Isomerisierung und die Abhängigkeit der Konfiguration der Reaktionsprodukte vom Syntheseweg.

Preparation and Configuration of Enamide Esters and Bis(alkenyl)amines

Stereoisomeric enamides and bis-alkenylamines **A** (3–16) have been prepared in several ways. The configuration **B** follows from the n.m.r. and i.r. spectra of the compounds. The relative stability of the isomers **B**, their isomerisation and the dependence of the configuration of the synthetic pathway have been investigated.

Durch Umsetzung von Imiden und Äthoxycarbonylmethylen-lactamen nach *Reformatsky* oder mit Äthoxyäthynylmagnesiumbromid sind Verbindungen **A** zugänglich geworden²⁾.



Wir haben neue Vertreter dieser Verbindungsklassen dargestellt und erstmals die Abhängigkeit der Konfiguration der Reaktionsprodukte vom Syntheseweg untersucht.

Die Bezeichnung der Doppelbindungsisomeren erfolgt in Anlehnung an die strukturverwandten Enamin- β -carbonester³⁾ entsprechend dem Schema **B**.

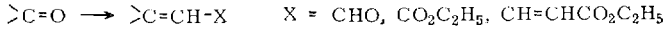
¹⁾ IX. Mittel.: *W. Flitsch und H. Peters*, Tetrahedron Letters [London] **1969**, 1161.

²⁾ *W. Flitsch und V. v. Weissenborn*, Chem. Ber. **99**, 3444 (1966).

³⁾ ^{3a)} *H. Reimlinger und C. H. Moussebois*, Chem. Ber. **98**, 1805 (1965); ^{3b)} *J. E. Dolfini*, J. org. Chemistry **30**, 1298 (1965); ^{3c)} *E. Winterfeldt und H. Preuss*, Angew. Chem. **77**, 679 (1965), Chem. Ber. **99**, 450 (1966); ^{3d)} *R. Huisgen, K. Herbig, A. Siegl und H. Huber*, Chem. Ber. **99**, 2526 (1966); ^{3e)} *K. Herbig, R. Huisgen und H. Huber*, Chem. Ber. **99**, 2546 (1966); ^{3f)} *W. E. Truce und D. G. Brady*, J. org. Chemistry **31**, 3543 (1966); ^{3g)} *C. H. McMullen und C. J. M. Stirling*, J. chem. Soc. [London] **B 1966**, 1217.

Synthesen

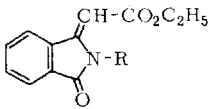
Die beschriebenen Olefinierungsreaktionen verlaufen nach folgendem allgemeinen Schema:



Die Carbonylgruppe ist Teil eines Imids, eines Enamidesters **1** oder eines Formylmethylenlactams **2**. Von den beiden Carbonylgruppen dieser Verbindungen reagiert nur eine, die in den folgenden Formeln durch einen Pfeil gekennzeichnet ist.

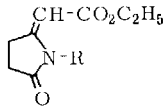


Die Darstellung der Verbindungen **3–16** ist in den Tabellen 1 und 2 zusammengefaßt.



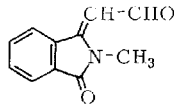
3: R = CH₃

4: R = H

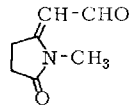


5: R = CH₃

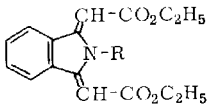
6: R = H



7

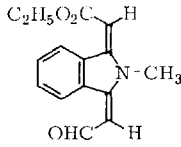


8

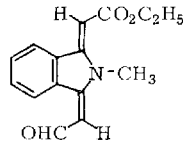


9: R = CH₃

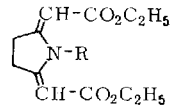
10: R = H



11a

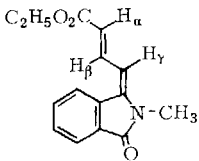


11b

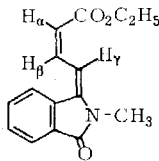


12: R = CH₃

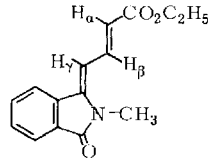
13: R = H



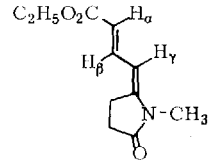
14a



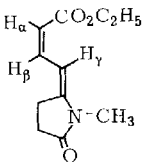
14b



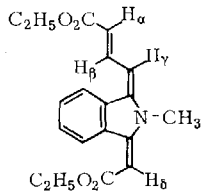
14c



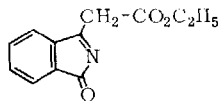
15a



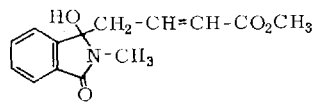
15b



16



17



18

Es wurden folgende Synthesewege beschrieben:

1) Eine Olefinierung mit Äthoxyacetylen in Gegenwart von BF_3 ⁴⁾ gelingt lediglich an der Aldehydgruppe der Formylmethylenlactame **2**. Aus **7** konnte auf diese Weise **14** erhalten werden.

Tab. 1. Ausbeuten und Konfigurationen der Verbindungen **3**–**13** in Abhängigkeit vom Syntheseweg (0 bedeutet, daß die Reaktion nicht durchführbar ist bzw. das Isomere nicht gebildet wird)

Ver- bindung	Reformatsky- Reaktion ^{a)}	Wittig- Reaktion	Reaktion mit $\text{C}_2\text{H}_5\text{OC}\equiv\text{CMgBr}$	Photoiso- merisierung	Gleichgewicht
<i>trans</i> - 3	61.5% ⁵⁾	68% ^{b)}	50% ²⁾		stabil
<i>cis</i> - 3	0	32% ^{b)}	0	45% ^{c)}	instabil
<i>trans</i> - 4	0	0		22% ^{d)}	instabil
<i>cis</i> - 4	50% ²⁾	33% ^{e)}			stabil
<i>trans</i> - 5	6)	32% ^{e)}	59% ²⁾		stabil
<i>trans</i> - 6	3.2%	6.3% ^{e)}		31% ^{f)}	instabil
<i>cis</i> - 6	21%	32% ^{e)}			stabil
<i>trans</i> - 7	0	0	20% ²⁾ , 39% ^{b, g)}		stabil
<i>cis</i> - 7	0	0	5.7% ^{b, g)}		instabil
<i>trans</i> - 8	0	0	19% ²⁾		stabil
9	0	0	22% ²⁾		75% <i>trans.trans</i> - 9 ^{b)} , 25% <i>cis.trans</i> - 9
10	0	18% ^{a, c)} 44% ^{d)}			<i>cis.cis</i> - 10
11	0	0	23%		89% 11a , 11% 11b
12	0	6% ^{a, e, h)}	65% ²⁾		<i>trans.trans</i> - 12
13 ⁱ⁾		5% ^{a, e, h)}			<i>cis.cis</i> - 13

a) Aus Imid. b) Isomerenverhältnis NMR-spektroskopisch ermittelt. c) Aus *trans*-**3**. d) Aus *cis*-**4**. e) *cis*-**4** und *cis.cis*-**10**, **5** und **12** sowie **6** und **13** entstehen gleichzeitig. f) Aus *cis*-**6**. g) Umlagerung von **27** und Äthanol-Abspaltung in Essigsäure-äthylester. h) Liegt als *N*-Methyl-pyrrol-diessigsäure-(2,5)-diäthylester bzw. Pyrrol-diessigsäure-(2,5)-diäthylester vor. i) 27%, aus Succinyl-diessigsäure-diäthylester und Ammoniak: R. Willstätter und M. Bommer, Liebig's Ann. Chem. **422**, 23 (1921).

2) Triphenylphosphin-äthoxycarbonylmethylen reagiert mit Formylmethylenlactamen **2**, Imiden und *N*-unsubstituierten Enamidestern. Die Verbindungen **7**, **8** und **11** können erwartungsgemäß schon bei Raumtemp. in äthanolischer Lösung (zu **14**, **15** und **16**) umgesetzt werden, während Imide und *N*-unsubstituierte Enamidester (**4**, **6**) erst in der Schmelze bei 130–140° reagieren¹⁾. **3** ist auch unter forcierten Bedingungen nicht mit dem Wittig-Reagens zur Reaktion zu bringen. Die Umsetzung von **4** verläuft wahrscheinlich über das Acylimin **17**, für dessen Existenz ein weiterer Hinweis bei der Besprechung der thermischen Isomerisierung von **4** gegeben wird.

3) Die Reformatsky-Reaktion gelingt an Imiden, nicht hingegen an Enamidestern **1**. Mit Bromessigsäure-äthylester reagieren *N*-unsubstituierte und *N*-substituierte Imide, mit γ -Brom-crotonsäure-methylester konnte lediglich *N*-Methyl-phthalimid zu **18** umgesetzt werden²⁾. Eine Dehydratisierung von **18** zu **14** (hier als Methylester), die thermisch nicht erfolgt²⁾, gelingt leicht in Gegenwart von BF_3 oder Mineralsäure.

4) L. B. Bos und J. F. Arens, Recueil Trav. chim. Pays-Bas **82**, 157 (1963).

5) R. Lukeš und F. Šorm, Collect. czechoslov. chem. Commun. **12**, 637 (1947), C. A. **42**, 5911 (1948).

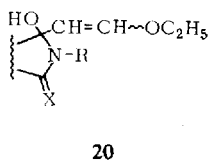
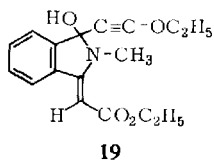
6) R. Lukeš, Collect. czechoslov. chem. Commun. **4**, 81 (1932), C. A. **26**, 3252 (1932).

Tab. 2. Ausbeuten und Konfigurationen der Verbindungen 14–16 in Abhängigkeit vom Syntheseweg

	Wittig-Reaktion	HC≡C-OC ₂ H ₅ /BF ₃	Dehydratisierung von 18
14a	68 %	36 %	21 % ^{a)}
14b	14 %	Spuren	0
14c	0	19 %	28 % ^{a)}
15a	60 %	thermodynamisch stabiles Isomeres	
15b	19 %	thermodynamisch stabiles Isomeres	
16	58 % ^{b)}		

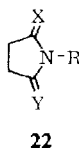
a) Methylester. b) Im NMR-Spektrum des Rohproduktes sind noch geringe Mengen von zwei weiteren Isomeren nachweisbar.

4) Die Umsetzung der Imide und Enamidester mit Äthoxyäthynylmagnesiumbromid führt primär zu einem Addukt (z. B. 19), das durch Mineralsäuren zu Enamidestern umgelagert werden kann. Nach partieller Hydrierung dieser Addukte zu Äthoxyvinylcarbinolen 20 können diese zu Formylmethylenimininen (7²⁾, 8 und 11) umgesetzt werden. Dieser Syntheseweg gelang in allen bisher untersuchten Fällen.



Konfigurationszuordnungen

Die Konfiguration der untersuchten Verbindungen folgt vor allem aus den NMR-Spektren (Tabb. 3, 4), bei deren Diskussion zwischen Struktureinflüssen in Isoindolin-2onen 21 und Pyrrolidinen 22 unterschieden werden muß.

Tab. 3. NMR-Spektren der Verbindungen 3–13 (τ -Werte, J in Hz)

	N-CH ₃	N-H	=CH-CO ₂ R	-CHO	Aromat. H bzw. Pyrrolidin-H	Solvens
<i>trans</i> -3	6.68	—	4.23	—	0.85, 2.2	CDCl ₃
	7.17	—	4.70	—	1.32, 2.6	Aceton ^{a)}
<i>cis</i> -3	6.93	—	4.43	—	1.32, 2.6	Aceton ^{a)}
<i>trans</i> -4	—	—	4.20	—	1.02, 2.5	DMSO-d ₆
<i>cis</i> -4	—	0.2	4.12	—	1.9–2.2	CDCl ₃
	—	-0.4	3.86	—	1.9–2.2	DMSO-d ₆
<i>trans</i> -5	7.05	—	4.98	—	6.80, 7.50	CCl ₄
<i>trans</i> -6	—	0.7	4.63	—	6.8, 7.4	CCl ₄
<i>cis</i> -6	—	0.2	5.17	—	7.2, 7.6	CCl ₄
<i>trans</i> -7	6.71	—	4.06 ($J = 8$) ^{b)}	-0.58 ($J = 8$)	1.8, 2.2	CDCl ₃ ^{a)}
<i>cis</i> -7	6.37	—	3.88 ($J = 7.5$) ^{b)}	-0.38 ($J = 7.5$)	—	CDCl ₃ ^{a)}
<i>trans</i> -8	6.93	—	4.45 ($J = 2$ und 7) ^{b)}	0.24 ($J = 7$)	6.7, 7.3	CDCl ₃
<i>trans.trans</i> -9	6.67	—	4.58	—	—	CDCl ₃ ^{a)}
<i>cis.trans</i> -9	6.37	—	4.37, 4.47	—	0.75, 2.4	CDCl ₃ ^{a)}
<i>cis.cis</i> -10	—	-1.54	4.43	—	2.4	CDCl ₃
11a	6.68	—	4.32, 4.20 ($J = 7$)	-0.55 ($J = 7$)	0.62, 1.7, 2.4	CDCl ₃ ^{a)}
11b	6.37	—	4.20 ($J = 7$), 4.19	-0.55 ($J = 7$)	—	CDCl ₃ ^{a)}
<i>trans.trans</i> -12 ^{2,9)}	7.02	—	4.94	—	6.80	CDCl ₃
<i>cis.cis</i> -13 ⁹⁾	—	—	5.21	—	7.29	CCl ₄

a) Isomerengemisch, b) Hier = CH-CHO.

Tab. 4. NMR-Spektren der Verbindungen **14**–**16**, **19** (τ -Werte, J in Hz)

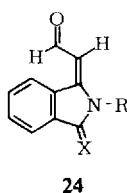
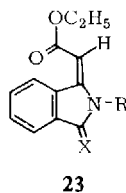
	N—CH ₃	H _{α}	H _{β}	H _{γ}	H _{δ}	Aromat. H bzw. Pyrrolidin-H	Solvens
14a	6.67	3.84 $J_{\alpha\beta} = 16, J_{\beta\gamma} = 12$	1.68	3.81		2.0–2.4	CDCl ₃
14b	6.65	4.20 $J_{\alpha\beta} = 5$	2.0–2.5	2.0 2.5		2.0–2.5	CCl ₄
14c	6.37	3.87 $J_{\alpha\beta} = 16, J_{\beta\gamma} = 12$	1.85	3.62		2.0–2.6	CDCl ₃
15a	6.95	4.22 $J_{\alpha\beta} = 15, J_{\beta\gamma} = 12$	2.50	4.42	$\leftarrow J = 1.7 \rightarrow$	7.0, 7.4	CDCl ₃
15b	6.97	4.63 $J_{\alpha\beta} = 9.5, J_{\beta\gamma} = 11$	3.25	3.12		7.15, 7.5	CCl ₄
16	6.75	4.13 $J_{\alpha\beta} - J_{\beta\gamma} = 15$	1.7	4.13	4.75	0.53, 1.8, 2.4	CCl ₄
19	7.01	$\tau_{\text{N-CH}_3} : 5.18$				0.85, 2.5	CDCl ₃

Allgemein gilt:

1. Die Lage der N—CH₃-Signale ist konfigurationsspezifisch. Sie beträgt für *trans*-Isoindoline $\tau \sim 6.7$, für *trans*-Pyrrolidine $\tau \sim 7.0$. Der Übergang zum *cis*-Isomeren hat, verursacht durch den Anisotropieeffekt der Carbonylgruppe, eine Verschiebung des Signals um $\tau = 0.3$ – 0.4 nach kleinerem Feld zur Folge.

Die Methylsignale sind scharfe Singulets hoher Intensität und gestatten daher Aussagen über die Anzahl der Isomeren in einem Gemisch und ihr Konzentrationsverhältnis.

2. Bei den *trans*-Isoindolinen bewirkt die Anisotropie der Carbonylgruppe eine Verschiebung des Signals des in ihrem Bereich befindlichen *ortho*-ständigen aromatischen Protons nach kleinerem Feld. Sie beträgt für die Äthoxycarbonylmethylengruppe $\tau = 1.5$ – 1.8 , für die Formylmethylengruppe hingegen nur $\tau = 0.4$. Der unterschiedliche Einfluß beider Funktionsgruppen legt für diese Verbindungen die Konformationen **23** und **24** nahe.



Die β -ständigen Pyrrolidinprotonen werden durch den Anisotropieeffekt der Estercarbonylgruppe um etwa $\tau = 0.5$ nach kleinerem Feld verschoben.

3. Der Einfluß der Konfiguration auf die Lage des Signals für das Proton an der Enamid-Doppelbindung ist schwieriger erkennbar, da zusätzlich eine starke Wirkung des Konjugationssystems auf die chemische Verschiebung besteht. Es können daher nur Isomerenpaare verglichen werden:

Bei Pyrrolidinen ist das Signal der *trans*-Form gegenüber dem der *cis*-Form um $\tau \geq 0.3$ nach kleinerem Feld verschoben. Bei Isoindolinen hingegen liegen die Signale

der *cis*-Isomeren um etwa $\tau = 0.2$ bei tieferem Feld, da hier der Einfluß des aromatischen Systems auf die Lage des Enamin-Protons größer ist als der des N-Atoms.

Die NMR-Spektren wurden in CDCl_3 , CCl_4 und DMSO-d_6 aufgenommen. In anderen Lösungsmitteln gelten die beschriebenen Regelmäßigkeiten nicht. Einige Beispiele hierfür finden sich in den Tabellen.

Die Konfigurationen der Verbindungen **14**, **15** und **16** werden bezüglich beider Doppelbindungen durch die NMR-Spektren bewiesen (Tab. 4).

Eine *trans*-Anordnung an der zur Estergruppe benachbarten Doppelbindung wird zudem im IR-Spektrum durch eine charakteristische „wagging“-Schwingung⁷⁾ bei 980/cm angezeigt.

Für die Verbindungen **14a**, **14b**, **15a** und **15b**, die aus *trans*-**7** oder *trans*-**8** und Triphenylphosphin-äthoxycarbonylmethylen erhalten wurden, folgt die Konfiguration der Enamid-Doppelbindung zusätzlich aus der Synthese.

Relative Stabilität und Isomerisierung

Die auf den beschriebenen Wegen dargestellten Enamidester und Bis-alkenyl-amine liegen bevorzugt in einer Konfiguration vor. In den meisten Fällen war NMR-spektroskopisch nur ein Isomeres nachweisbar, lediglich bei **9** und **11** wurden zwei Isomere beobachtet (Tabb. 1 und 2).

Ein Isomeres **11** mit *cis*-ständiger Formylgruppe wurde nicht beobachtet. **19**²⁾, das Ausgangsprodukt für die Darstellung von **9** und **11**, ist nach dem NMR-Spektrum sterisch einheitlich (Tab. 4).

Die Möglichkeit einer thermisch oder sauer katalysierten Isomerisierung gestattete Aussagen über die relative Stabilität der Isomeren. Diese wird vor allem durch den Substituenten am Stickstoffatom bestimmt: bei den *N*-methylierten Verbindungen sind die *trans*-Isomeren, bei den *N*-unsubstituierten Verbindungen hingegen die *cis*-Isomeren thermodynamisch stabiler.

Eine Stabilisierung *N*-unsubstituierter *cis*-Isomere durch Wasserstoffbrückenbindung ist, wie bei den Enamin- β -carbonestern^{3d)}, wahrscheinlich. Da jedoch bei den thermodynamisch stabilen Bis-alkenyl-aminen *cis.cis*-**10** und *cis.cis*-**13** keine Wasserstoffbrücke zu beiden Ester-carbonylgruppen möglich ist, nehmen wir zudem einen sterischen Einfluß der *N*-Methylgruppe auf die relative Stabilität der Stereoisomeren an.

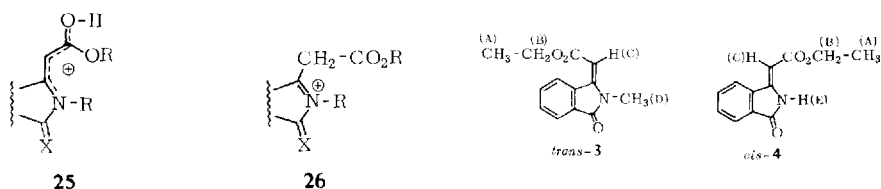
Die instabilen Formen der Enamidester, deren Darstellung unten beschrieben wird, lassen sich thermisch nur dann in die stabilen Isomeren überführen, wenn sie am Stickstoffatom nicht substituiert sind (*trans*-**4**, *trans*-**6**). Die Reaktion verläuft eventuell über Acylimine (z. B. **17**), für deren Existenz schon bei der Besprechung der Reaktion *N*-unsubstituierter Imide mit Triphenylphosphin-äthoxycarbonylmethylen ein Hinweis gegeben wurde.

Eine Isomerisierung instabiler Isomere gelingt in allen Fällen durch Mineralsäuren. Sie kann sowohl durch *O*-Protonierung (**25**) als auch durch *N*-Protonierung (**26**) erfolgen. Beide Protonierungsweisen wurden bei α,β -ungesättigten β -Amino-carbonylverbindungen beobachtet⁸⁾.

⁷⁾ L. J. Bellamy, Ultrarotspektrum und chemische Konstitution, S. 36ff, Verlag D. Steinkopff, Darmstadt 1966.

⁸⁾ H. E. A. Kramer und R. Gompper, Tetrahedron Letters [London] 1963, 969.

Die UV-Spektren der Bis-alkenyl-amine **9** und **10** in Schwefelsäure deuten auf eine *O*-Protonierung der Verbindungen²⁾. Analog ist bei den Enamidinen **3** und **4** beim Übergang von Äthanol zu Schwefelsäure eine bathochrome Verschiebung der längstwelligsten Banden um etwa 30 m μ zu beobachten (Tab. 5).



Tab. 5. Protonierung der Enamidester *trans*-**3** und *cis*-**4**: NMR-Spektren (τ -Werte) und UV-Spektren (λ_{\max} , log ϵ)

NMR:	<i>trans</i> - 3				Solvens	<i>cis</i> - 4			
	H _A	H _B	H _C	H _D		H _A	H _B	H _C	H _E
	8.62	5.63	4.23	6.68	CDCl ₃	8.62	5.63	4.12	0.2
	8.50	5.47	3.90	6.60	CF ₃ CO ₂ H	8.50	5.43	3.80	-0.6
	8.50	5.48	3.90 ^{a)}	6.60	CF ₃ CO ₂ D	8.53	5.47	3.85 ^{b)}	-0.6
	8.57	5.43	3.38	6.33	H ₂ SO ₄	8.51	5.26	3.34	-0.7
UV:									
					Äthanol	317 m μ (4.14)			
					H ₂ SO ₄	353 m μ (4.12)			

a) <0.05 Protonen sofort. b) 0.7 Protonen sofort, 0.35 Protonen nach 5 Stdn.

Die *O*-Protonierung von **3** und **4** ist auch NMR-spektroskopisch nachweisbar (Tab. 5): in der protonierten Form (in Schwefelsäure) sind die Signale der direkt am Konjugationssystem befindlichen Protonen H_C und H_D gegenüber denen der unprotonierten Form (in CDCl₃) nach tieferem Feld verschoben.

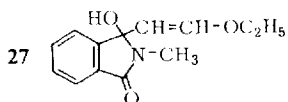
Eine schnelle Verminderung der Intensität der Signale für H_C in Deuterotrifluoressigsäure, die durch H/D-Austausch verursacht ist, gibt einen ersten Hinweis auf eine C-Protonierung der Enamidester. Der Austausch erfolgt in **3** deutlich schneller als in **4** (Tab. 5).

Abhängigkeit der Konfiguration vom Syntheseweg

Bei allen Synthesen, die im sauren Bereiche erfolgen, wird nur das thermodynamisch stabile Isomere gebildet. Das ist bei der säurekatalysierten Umlagerung der Alkoxyäthynylcarbinole (z. B. **19**) und Alkoxyvinylcarbinole (**20**), der Umsetzung von Formylmethyl-lactamen mit Äthoxyacetylen/BF₃ (**14**) sowie der säurekatalysierten Dehydratisierung der *Reformatsky*-Addukte der Imide der Fall.

Eine Ausnahme wurde bei der Umsetzung von Succinimid mit Bromessigsäure-äthylester nach *Reformatsky* beobachtet, bei der neben dem thermodynamisch stabilen *cis*-**6** (21%) auch das instabile *trans*-**6** (> 3.2%) entstand. Dieses ist ein erster Anhaltspunkt für die Annahme, daß zunächst ein Gemisch der möglichen Isomeren gebildet wird, das durch Säure zum stabilen Isomeren (bzw. zum Gleichgewicht) umgewandelt wird.

Ein weiterer Hinweis für diese Annahme ergab sich bei der Untersuchung der Umlagerung und Äthanol-Abspaltung von **27** zu **7**. Unter den üblichen Bedingungen entsteht ausschließlich *trans*-**7**²⁾. Ein Gemisch beider Isomeren hingegen konnte bei vorsichtiger Reaktionsführung unter Verwendung von Essigester als Lösungsmittel erhalten werden. In diesem Falle erfolgt die Kristallisation des Reaktionsproduktes schneller als die Umlagerung des primär gebildeten *cis*-**7** zum stabilen Isomeren.



Mit stärkerer Säure konnte das Gemisch anschließend in reines *trans*-**7** übergeführt werden.

Die Umsetzung *N*-methylierter Imide und Formylmethylactame mit Triphenylphosphin-äthoxycarbonylmethylen verläuft unter Bildung beider möglichen Stereoisomeren^{*)}. *N*-Unsubstituierte Imide und Enamidester reagieren ausschließlich unter Bildung der thermodynamisch stabilen *cis*-Isomeren, da bei den hohen Temperaturen eine vollständige Äquilibrierung stattfindet. Eine Ausnahme bildet das Succinimid, bei dessen Umsetzung neben 32,4% *cis*-**6** auch 6,3% *trans*-**6** beobachtet wurde. Aus dem Verhalten dieses Imids bei *Reformatsky*-Reaktion und *Wittig*-Synthese folgt eine relativ hohe Stabilität von *trans*-**6**.

Aus **11**, das als Isomerengemisch eingesetzt wurde, entsteht mit dem *Wittig*-Reagens bevorzugt das *all-trans*-Isomere **16**. Eine eindeutige Strukturzuordnung der übrigen Isomeren war nicht möglich.

Während bei der *Wittig*-Reaktion von **7** und **8** die ursprüngliche Doppelbindung nicht verändert wurde, entsteht bei der Umsetzung von *trans*-**7** mit Äthoxyacetylen in Gegenwart von BF_3 neben **14a** auch **14c**. Da unter diesen Bedingungen weder eine Isomerisierung von *trans*-**7** noch von **14a** beobachtet werden konnte, sollte diese während der Reaktion stattfinden. **14a** und **14c** (Methylester) bilden sich ebenfalls bei der Dehydratisierung von **18** mit BF_3 .

Über die relative Stabilität der stereoisomeren Enamidester **14**, **15** und von **16** sind bisher nur wenige Aussagen möglich. Bei der *Wittig*-Reaktion werden bevorzugt die Isomeren mit *trans.trans*-Konfiguration (**14a**, **15a**, **16**) gebildet.

15a ist stabiler als **15b**: schon während der Aufnahme des NMR-Spektrums von **15b** in CDCl_3 trat durch die in Spuren anwesende Salzsäure eine quantitative Isomerisierung ein. Über die relative Stabilität der Isomeren **14a** und **14c** können wegen der Zeretzlichkeit von **14c** keine Aussagen gemacht werden.

Photochemische Isomerisierungen

Beim Bestrahlen der stabilen Enamidester *trans*-**3**, *cis*-**4** und *cis*-**6** mit einem Hg-Hochdruckbrenner in benzolischer Lösung erfolgt eine Umlagerung in die instabilen Isomeren (*cis*-**3**, *trans*-**4** und *trans*-**6**). Ähnliche Isomerisierungen wurden schon von *Hoffmann* und *Eicken*⁹⁾ an Enamiden durchgeführt. Die Reaktion findet bei **6** nur in

^{*)} Bei der Synthese von **5** wurde nur das *trans*-Isomere isoliert, die Bildung von *cis*-**5** ist nicht auszuschließen.

⁹⁾ R. W. *Hoffmann* und K. R. *Eicken*, Tetrahedron Letters [London] 1968, 1759.

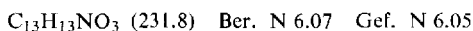
Gegenwart von Acetophenon statt, während die Isoindoline **3** und **4** in Abwesenheit des Ketons (jedoch langsamer) isomerisiert werden. *trans*-**4** und *trans*-**6** kristallisieren unter diesen Bedingungen während der Reaktion aus. Bei der Isomerisierung entstehen schwerlösliche Nebenprodukte, deren Struktur bisher nicht geklärt wurde.

Wir danken dem *Landesamt für Forschung des Landes Nordrhein-Westfalen* und dem *Fonds der Chemischen Industrie* für die Unterstützung dieser Arbeit. Herrn Dr. H. Dallmann danken wir für die Aufnahme der NMR-Spektren.

Beschreibung der Versuche

Die Bestrahlungsversuche wurden mit einem Hg-Hochdruckbrenner (TQ 81, Hanau) unter nachgereinigtem Stickstoff bei Raumtemp. durchgeführt. Zur Chromatographie wurde Kieselgel (< 0.08 mm, Fa. Merck) verwandt. Die Auswertung der chromatographischen Trennung erfolgte durch Dünnschichtchromatographie an Kieselgel G (nach Stahl) im gleichen Fließmittel. Die Chromatogramme wurden mit Jod-Dampf angefärbt.

2-Methyl-1-äthoxycarbonylmethylen-isoindolon-(3) (*cis*-**3** und *trans*-**3**): 0.64 g *N*-Methylphthalimid wurden mit 1.75 g Triphenylphosphin-äthoxycarbonylmethylen 18 Stdn. auf 130° erhitzt. Darauf wurde in Chloroform/Äther (2 : 3) gelöst und im gleichen Gemisch an Kieselgel chromatographiert. Die *cis*- und *trans*-Isomeren konnten nicht getrennt werden. Aus Äthanol/Wasser Ausb. 0.80 g (87%), Schmelzbereich 55–75°; *trans*-**3**: Schmp. 109°²⁾.



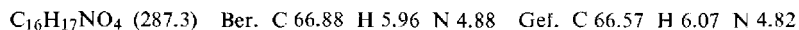
Aus den relativen Intensitäten der N–CH₃-Signale im NMR-Spektrum folgt *trans*-**3** : *cis*-**3** = 68 : 32.

Während sich die Zusammensetzung des Gemisches auch bei längerem Erhitzen über den Schmelzpunkt hinaus nicht ändert, findet in HCl-gesättigtem Chloroform bei Raumtemp. in 4 Stdn. quantitativ Isomerisierung zu *trans*-**3** statt, das durch IR-Vergleich mit einer authent. Probe identifiziert wurde.

Photoisomerisierung von trans-**3**: Eine Lösung von 0.60 g *trans*-**3** und 0.3 ccm dest. Acetophenon in 7 ccm trockenem Benzol wurde 60 Stdn. unter nachgereinigtem Stickstoff bestrahlt. Dann wurde filtriert, die Lösung eingedampft und der Rückstand an Kieselgel mit Chloroform/Äther (2 : 3) chromatographiert. Aus Äthanol/Wasser Schmelzbereich 55–70°. Nach dem NMR-Spektrum lag ein Gemisch der Isomeren *trans*-**3** : *cis*-**3** = 55 : 45 vor. Die Substanz konnte, wie oben angegeben, durch Salzsäure quantitativ in *trans*-**3** übergeführt werden.

cis-1-Äthoxycarbonylmethylen-isoindolon-(3) (*cis*-**4**) und *cis*.*cis*-1,3-Bis-äthoxycarbonylmethylen-isoindolin (**10**)

1) 1.18 g Phthalimid und 5.6 g Triphenylphosphin-äthoxycarbonylmethylen wurden 4.5 Stdn. auf 140° erhitzt, dann das Reaktionsgemisch an Kieselgel (Benzol/Äther 3 : 2) chromatographiert. **10**: Gelbe Kristalle aus Äthanol, Ausb. 0.43 g (18%), Schmp. 134–135°.



cis-**4**. Ausb. 0.57 g (33%), Schmp. 96–97° (Lit.²⁾: 99–101°), im IR-Spektrum mit dem in l. c.²⁾ übereinstimmend.

2) 0.60 g *cis*-**4** und 1.1 g Triphenylphosphin-äthoxycarbonylmethylen wurden 12 Stdn. auf 140° erhitzt. Aufgearbeitet wurde wie oben beschrieben: Ausb. 0.35 g (44%) **10**, Schmp. 133–134°. Die IR-Spektren der nach beiden Verfahren dargestellten Verbindungen stimmen überein.

trans-1-Äthoxycarbonylmethylen-isindolon-(3) (*trans*-4): 1.8 g *cis*-4²⁾ wurden in trockenem Benzol unter Stickstoff 8 Stdn. bestrahlt. Dabei kristallisierten 0.40 g *trans*-4 (22%), Schmp. 165–168° aus Benzol.

$C_{12}H_{11}NO_3$ (217.2) Ber. C 66.36 H 5.11 N 6.45 Gef. C 65.73 H 5.10 N 6.34

Zur säurekatalysierten Umlagerung wurden 0.20 g *trans*-4 in 5 ccm Chloroform aufgeschlämmt und mit 1 ccm konz. Salzsäure $\frac{1}{2}$ Stde. geschüttelt. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingedampft: Schmp. 98° (Lit.²⁾: 99–101°. Das IR-Spektrum stimmt mit dem von *cis*-4 überein.

Nach halbstündigem Erhitzen von *trans*-4 auf 175° wurde NMR-spektroskopisch ein Isomerenverhältnis *trans*-4 : *cis*-4 = 30 : 70 ermittelt.

1-Methyl-2-äthoxycarbonylmethylen-pyrrolidon-(5) (5): 0.12 g *N*-Methyl-succinimid und 0.52 g Triphenylphosphin-äthoxycarbonylmethylen wurden 18 Stdn. auf 130° erhitzt. Nach dem Erkalten wurde an Kieselgel (Äther/Benzol = 3 : 2) chromatographiert: 12 und *trans*-5 zeigen rote Ehrlich-Reaktion. 12: Ausb. 0.015 g (6%). Die Substanz wurde durch Vergleich des IR-Spektrums mit dem einer authent. Probe²⁾ identifiziert.

trans-5: Ausb. 0.061 g (32%), aus Äthanol/Wasser Schmp. 118–120° (Lit.²⁾: 121°, im IR-Spektrum mit der Lit.²⁾ übereinstimmend.

2-Äthoxycarbonylmethylen-pyrrolidon-(5) (6)

Reformatzky-Synthese: 3.5 g Succinimid, 10 ccm Bromessigsäure-äthylester und 4 g Zink wurden in 50 ccm absol. Tetrahydrofuran wie üblich umgesetzt²⁾. Dann wurde mit 2*n* HCl zersetzt, dreimal mit Chloroform ausgeschüttelt und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Abdampfen des Lösungsmittels wurde der Rückstand $\frac{1}{2}$ Stde. i. Vak. auf 120° erhitzt. Anschließend wurde mit 20 ccm Äthanol versetzt und ungelöstes *trans*-6 abfiltriert. Aus Wasser Ausb. 0.19 g (3.2%), Schmp. 115–120°.

$C_8H_{11}NO_3$ (169.2) Ber. C 56.79 H 6.55 N 8.28 Gef. C 56.90 H 6.13 N 8.00

Die äthanol. Lösung wurde zur Trockne eingedampft und der Rückstand an Kieselgel (Essigester/Benzol/Benzin 2 : 2 : 1) chromatographiert. Ausb. 0.36 g (6%) *cis*-6, Schmp. 80–81° aus Äthanol/Wasser.

$C_8H_{11}NO_3$ (169.2) Ber. C 56.79 H 6.55 N 8.28 Gef. C 56.65 H 6.33 N 7.89

Die restlichen Fraktionen enthielten ein Gemisch aus *trans*-6 und *cis*-6. Ausb. 0.90 g (15%). Dieses Gemisch wurde in Äthanol gelöst und mit 2 ccm 1*n* HCl kurz zum Sieden erhitzt. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. abgedampft. Der Rückstand ist chromatographisch einheitliches *cis*-6.

Wittig-Synthese: 2.0 g Succinimid und 7.0 g Triphenylphosphin-äthoxycarbonylmethylen wurden in einem zugeschmolzenen Glasrohr 16 Stdn. auf 140° erhitzt. Nach dem Erkalten wurde das Reaktionsgemisch an Kieselgel (Benzol/Äther 3 : 2) chromatographiert:

Pyrrol-diessigsäure-(2.5)-diäthylester (13): Ausb. 0.25 g (5.2%). Die Verbindung wurde durch IR-Vergleich mit einer authent. Probe¹⁰⁾ identifiziert.

cis-6: Aus Äthanol/Wasser Ausb. 1.10 g (32%), Schmp. 79–80°.

trans-6: Ausb. 0.21 g (6.3%), aus Wasser Schmp. 115–120°.

Die IR-Spektren beider Produkte stimmen mit denen der durch Reformatzky-Synthese dargestellten überein. Durch überschüssiges Triphenylphosphin-äthoxycarbonylmethylen kann die Ausbeute an 13 erhöht werden.

¹⁰⁾ W. Flitsch und H. Peters, Tetrahedron Letters [London] 1968, 1475; K. Zeile und H. H. Hübner, Enzymologia 29, 114 (1965), C. A. 64, 19539 (1966).

Photoisomerisierung von cis-6: 0.26 g *cis-6* und 0.15 ccm *Acetophenon* (dest.) wurden in 4 ccm trockenem Benzol unter nachgereinigtem Stickstoff 14 Stdn. bestrahlt. Dabei kristallisierten 80 mg (31%) *trans-6*, Schmp. 115–120°, charakterisiert durch das IR-Spektrum. Im Dünnschichtchromatogramm der Mutterlauge finden sich *cis-* und *trans-6* in etwa gleichen Konzentrationen.

Zur säurekatalysierten Isomerisierung wurden 0.10 g *trans-6* in 5 ccm Äthanol mit 1 ccm 0.1 n HCl $\frac{1}{2}$ Stde. unter Rückfluß erhitzt. Nach Abdestillieren des Alkohols kristallisierten 80 mg *cis-6*, Schmp. 78–80°.

2-Methyl-1-formylmethylens-isoindolon-(3) (7): 16.1 g *N-Methyl-phthalimid* wurden, wie schon beschrieben²⁾, mit *Äthoxyäthynylmagnesiumbromid* umgesetzt und hydriert. Das *1-Hydroxy-2-methyl-1-[2-äthoxy-vinyl]-isoindolon-(3) (27)* wurde in möglichst wenig Essigester mit 30 ccm 0.1 n HCl 1 Stde. geschüttelt, dann der Niederschlag abfiltriert, mit viel Wasser gewaschen und i. Vak. über Natronlauge getrocknet. Ausb. 8.1 g (43%), Schmelzbereich 155–175°, *trans-7*²⁾: Schmp. 180–181°.

C₁₁H₉NO₂ (187.2) Ber. C 70.58 H 4.85 N 7.48 Gef. C 70.68 H 4.87 N 7.46

Das Produkt besteht aus *trans-* und *cis-7* im Verhältnis 87 : 13, wie die relativen Intensitäten der N–CH₃-Protonen im NMR-Spektrum (Tab. 3) zeigen. Die Isomeren konnten chromatographisch nicht getrennt werden.

Zur Isomerisierung wurden 100 mg dieses Gemisches mit 1 ccm 0.1 n HCl versetzt und durch Zugabe von Methanol in der Hitze gelöst. Nach Abkühlen wurde der Alkohol abdestilliert und der Rückstand mit Wasser versetzt. Dabei kristallisierten 87 mg *trans-7*, Schmp. 182–183°, Misch-Schmp. mit *trans-7*²⁾ 182–183°. Die IR-Spektren beider Verbindungen stimmen überein.

1-Methyl-2-formylmethylens-pyrrolidon-(5) (8): 6.8 g (0.06 Mol) *N-Methyl-succinimid* wurden mit 0.075 Mol *Äthoxyäthynylmagnesiumbromid* in absol. Tetrahydrofuran wie üblich umgesetzt. Nach Zersetzen mit Ammoniumchloridlösung wurde mit Chloroform ausgeschüttelt, über Kaliumcarbonat getrocknet, i. Vak. eingedampft und der Rückstand in Essigester mit Pd/BaSO₄ hydriert. Anschließend wurde filtriert, die Lösung mit 20 ccm 0.1 n HCl $\frac{1}{2}$ Stde. geschüttelt und die wäbr. Phase zweimal mit Chloroform ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Lösungen wurden über Kaliumcarbonat getrocknet und eingedampft. Aus Benzol/Petroläther Ausb. 1.4 g (19%), Schmp. 111–114°.

C₇H₉NO₂ (139.2) Ber. C 60.42 H 6.52 N 10.07 Gef. C 60.32 H 6.32 N 9.91

2-Methyl-3-formylmethylens-1-äthoxycarbonylmethylens-isoindolin (11): 2.3 g *trans-3* wurden in der üblichen Weise mit *Äthoxyäthynylmagnesiumbromid* in Tetrahydrofuran umgesetzt²⁾. Nach dem Zersetzen mit Ammoniumchloridlösung wurde die organische Phase in Chloroform aufgenommen und über Kaliumcarbonat getrocknet. Anschließend wurde das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert, der Rückstand in Essigester gelöst, mit Pd/BaSO₄ hydriert, nach beendeter Hydrierung der Katalysator abfiltriert und die Lösung $\frac{1}{2}$ Stde. mit 30 ccm 0.1 n H₂SO₄ geschüttelt. Anschließend wurde die organische Phase über Kaliumcarbonat getrocknet, i. Vak. zur Trockne eingedampft und der dunkelbraune Rückstand auf einer Fritte mit wenig kaltem Methanol gewaschen. Dabei wurde leuchtend gelbes **11** erhalten, Ausb. 0.59 g (23%), aus Methanol Schmp. 141–142°.

C₁₅H₁₅NO₃ (257.3) Ber. C 70.02 H 5.88 N 5.44 Gef. C 70.02 H 5.78 N 5.52

2-Methyl-1-[3-äthoxycarbonyl-allyliden]-isoindolon-(3) (14)

a) *Synthese durch Wittig-Reaktion*: 1.8 g *trans-7* wurden mit 3.7 g *Triphenylphosphin-äthoxycarbonylmethylen* in 50 ccm absol. Methanol 12 Stdn. geschüttelt. Der hellgelbe

Niederschlag (**14a**, 1.1 g) wurde abfiltriert und mit wenig kaltem Äthanol gewaschen. Die Mutterlauge wurde zur Trockne eingedampft und an Kieselgel (Essigester/Benzol/Benzin 2:2:1) chromatographiert.

14b: Ausb. 0.35 g (14%), aus Benzol/Benzin Schmp. 116–117°.

$C_{15}H_{15}NO_3$ (257.3) Ber. C 70.02 H 5.88 N 5.44 Gef. C 69.75 H 5.82 N 5.64

IR (KBr): δ_{-CH} : 823/cm⁻¹.

Die restlichen Fraktionen lieferten weitere 0.65 g **14a**. Gesamtausb. an **14a** 1.75 g (68%), Schmp. 137–138° aus Methanol.

$C_{15}H_{15}NO_3$ (257.3) Ber. C 70.02 H 5.88 N 5.44 Gef. C 70.28 H 5.94 N 5.59

IR (KBr): δ_{-CH} : 980/cm⁻¹.

b) *Synthese mit Äthoxyacetylen/Bortrifluorid*: 0.45 g *trans*-**7** wurden in 10 ccm trockenem Benzol und 0.26 ccm *Bortrifluorid-äther* im Wasserbad auf 45–50° erwärmt. Hierzu wurde eine Lösung von 0.22 ccm *Äthoxyacetylen* in 5 ccm Benzol getropft. Es wurde noch ca. 1/2 Stde. gerührt, anschließend in der Kälte mit einer Lösung von 10 g Natriumacetat in 40 ccm Wasser zersetzt und die wäbr. Phase zweimal mit Benzol ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Kaliumcarbonat getrocknet, zur Trockne eingedampft und der Rückstand an Kieselgel (Essigester/Benzol/Benzin 3:1:1) chromatographiert. Ausb. 0.12 g (19%) **14c**. Im IR-Spektrum dieser Fraktion ließen sich geringe Mengen **14b** nachweisen, die sich durch Umkristallisieren aus Methanol entfernen ließen. Schmp. 150–153°.

$C_{15}H_{15}NO_3$ (257.3) Ber. C 70.02 H 5.88 N 5.44 Gef. C 70.33 H 6.12 N 5.55

Aus den restlichen Fraktionen wurden 0.22 g (36%) **14a** erhalten. Schmp. 137–138° aus Methanol, IR-spektroskopisch übereinstimmend mit dem schon beschriebenen Produkt.

c) *Synthese mit Äthoxyäthynylmagnesiumbromid*: 0.47 g (2.5 mMol) *trans*-**7** in 10 ccm absol. Tetrahydrofuran wurden unter Stickstoff tropfenweise zu einer äther. Lösung von 5 mMol *Äthoxyäthynylmagnesiumbromid* gegeben. Anschließend wurde 3 Stdn. bei Raumtemp. gerührt, mit 20 ccm 0.5*n* HCl zersetzt, die Lösung zweimal mit Chloroform ausgeschüttelt und die organische Phase nach Trocknen über Kaliumcarbonat eingedampft. Ausb. 0.39 g (60%), Schmp. 130–136° aus Äthanol.

$C_{15}H_{15}NO_3$ (257.3) Ber. C 70.02 H 5.88 N 5.44 Gef. C 70.24 H 5.94 N 5.74

d) *Synthese durch Dehydratisierung von 1-Hydroxy-3-oxo-2-methyl-1-[3-methoxycarbonyl-allyl]-isoindolin (18)*²⁾: 0.10 g **18** in 5 ccm Äther wurden mit 1 ccm *Bortrifluorid-äther* versetzt. Nach 1/2 Stde. wurde mit wäbr. Ammoniumacetatlösung zersetzt und die wäbr. Phase zweimal mit 30 ccm Äther und einmal mit 30 ccm Chloroform ausgeschüttelt. Chromatographie des Rohproduktes (Benzol/Äther 3:2) ergab 0.15 g **14** (CH₃ statt C₂H₅), das nach dem NMR-Spektrum aus **14a** (CH₃ statt C₂H₅) und **14c** (CH₃ statt C₂H₅) im Verhältnis 43:57 besteht.

In heißer verd. Schwefelsäure gelingt die Cyclisierung von **18** zu **14** (CH₃ statt C₂H₅) mit 70% Ausb.

1-Methyl-2-[3-äthoxycarbonyl-allyliden]-pyrrolidon-(5) (15): Eine Lösung von 0.50 g *trans*-**8** und 1.4 g *Triphenylphosphin-äthoxycarbonylmethylen* in 20 ccm Äthanol wurde 24 Stdn. bei Raumtemp. geschüttelt. Nach Abdampfen des Lösungsmittels wurde der Rückstand an Kieselgel (Äther/Benzol 3:2) chromatographiert.

15b (Ehrlichs-Reaktion blau): Ausb. 0.14 g (19%), Schmp. 120–122° aus Äthanol/Wasser.

$C_{11}H_{15}NO_3$ (209.3) Ber. C 63.14 H 7.23 N 6.69 Gef. C 63.23 H 7.28 N 6.76

15a (Ehrlichs-Reaktion blau): Ausb. 0.45 g (60%), Schmp. 120–122° aus Äthanol/Wasser.

$C_{11}H_{15}NO_3$ (209.3) Ber. C 63.14 H 7.23 N 6.69 Gef. C 63.28 H 7.23 N 6.79

IR (KBr): $\delta_{\nu}(\text{C-H trans } 982/\text{cm}^{-1})$.

15b wurde während der Aufnahme des NMR-Spektrums in $CDCl_3$ durch die Anwesenheit von Spuren Säure vollständig in **15a** umgelagert.

2-Methyl-1-äthoxycarbonylmethylen-3-[3-äthoxycarbonyl-allyliden]-isoindolin (**16**): 0.72 g **11** und 1.20 g Triphenylphosphin-äthoxycarbonylmethylen wurden in 22 ccm absol. Äthanol aufgeschlämmt und 48 Std. geschüttelt. Dabei kristallisierte **16** teilweise aus. Die Lösung wurde zusammen mit dem Niederschlag eingedampft und der Rückstand an Kieselgel (Diisopropyläther/Benzol 1 : 4) chromatographiert. Die ersten Fraktionen (0.28 g = 30.6%) enthalten neben **16** weitere Isomere, die nicht getrennt wurden. Die restlichen Fraktionen lieferten 0.53 g (58%) **16**, Schmp. 132–134° aus Äthanol.

$C_{19}H_{21}NO_4$ (327.4) Ber. C 69.70 H 6.74 N 4.28 Gef. C 69.34 H 6.54 N 4.44

IR (KBr): $\delta_{\nu}(\text{C-H trans } 975/\text{cm}^{-1})$.

[373/69]