

Harald Furrer

Darstellung und Reaktionen von 3-Oxo-2-aza-bicyclo[2.2.0]-hexenen-(5) und von 3-Oxo-1.2.4.6-tetramethyl-2.5-diazabicyclo[2.2.0]hexan

Aus den Farbwerken Hoechst AG, vormals Meister Lucius & Brüning, Frankfurt/Main-Höchst

(Eingegangen am 7. April 1972)

Durch Belichtung substituierter Pyridone-(2) **1** entstehen gut beständige 3-Oxo-2-aza-bicyclo[2.2.0]hexene-(5) **2b–2j**, die bei Pyrolyse **1** zurückbilden. Ozonisierung von **2d** liefert das Acetal **5**, die Vinylverbindung **2b** lagert H₂O zum relativ stabilen *O.N*-Halbacetal **6** an. Das *O.N*-Acetal **7** kann aus **6**, **2b** und **2i** dargestellt werden. Nach salzsaurer Äthanolyse von **3b** erhält man 5-Äthylimino-3-methyl-capronsäure-äthylester (**9**) und 5-Oxo-3-methylcapronsäure-äthylester (**10**). Bei Belichtung von Tetramethylpyrazinon (**11**) in THF entsteht ein instabiles Photoisomeres, das durch Hydrierung zu 3-Oxo-1.2.4.6-tetramethyl-2.5-diazabicyclo[2.2.0]hexan (**13a**) abgefangen werden kann.

Preparation and Reactions of 3-Oxo-2-azabicyclo[2.2.0]hex-5-enes and of 3-Oxo-1.2.4.6-tetramethyl-2.5-diazabicyclo[2.2.0]hexane

Irradiation of substituted 2-pyridones **1** in dilute solution leads to 3-oxo-2-azabicyclo[2.2.0]hex-5-enes **2b–2j** of good stability, which on pyrolysis forms **1** again. Ozonolysis of **2d** yields the acetal **5**; the vinyl compound **2b** adds H₂O to form the relatively stable *O.N*-semi-acetal **6**. The *O.N*-acetal **7** can be prepared from **6**, **2b** and **2i**. Solvolysis of **3b** with C₂H₅OH/HCl affords ethyl 5-ethylimino-3-methylcapronate (**9**) and ethyl 5-oxo-3-methylcapronate (**10**). On irradiation of tetramethylpyrazinone (**11**) in THF an unstable photoisomer is formed, which can be trapped by hydrogenation to 3-oxo-1.2.4.6-tetramethyl-2.5-diazabicyclo[2.2.0]hexane (**13a**).

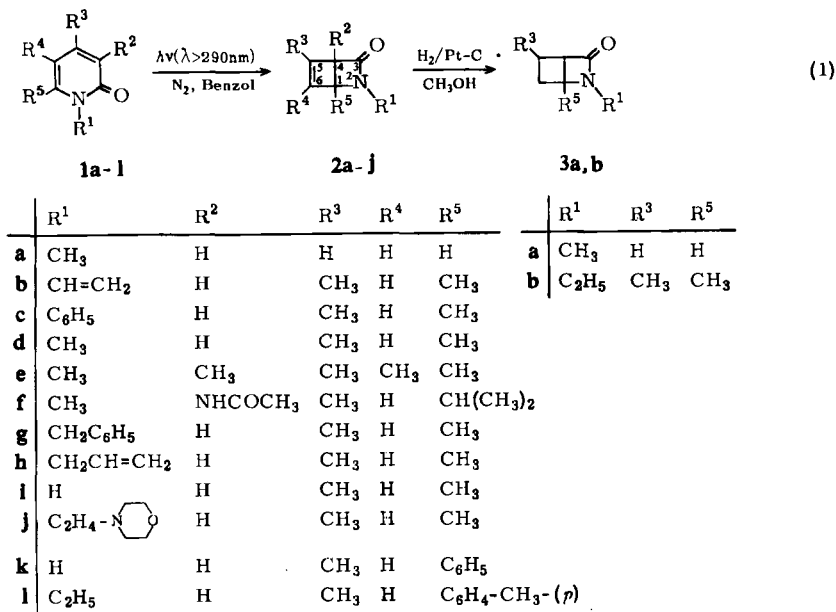
Aus den Klassen der 3-Oxo-2-aza-bicyclo[2.2.0]hexene-(5) und 3-Oxo-2-azabicyclo[2.2.0]hexane ist bisher nur je ein Vertreter beschrieben:

Corey und Streith¹⁾ bestrahlten 1-Methyl-pyridon-(2) (**1a**) mit Licht von $\lambda > 250$ nm in Äther bei -10° bis -20° und erhielten nach Kurzweg-Destillation bei Raumtemperatur 3-Oxo-2-methyl-2-aza-bicyclo[2.2.0]hexen-(5) (**2a**) in 20proz. Ausbeute und daraus durch katalytische Hydrierung **3a**.

Wir übertrugen diese Belichtungsreaktion auf höher substituierte Pyridone-(2) in Benzol als Lösungsmittel unter Verwendung eines Solidexglasfilters ($\lambda > 290$ nm) und isolierten, in zum Teil sehr guten Ausbeuten, gut beständige Azetidinone-(2) **2**.

¹⁾ E. J. Corey und J. Streith, J. Amer. chem. Soc. **86**, 950 (1964).

In einigen Fällen erhielten wir auch Photodimere²⁾ der Pyridone als Nebenprodukte. Beispielsweise entstehen bei Belichtung unter N₂ mit $\lambda > 290$ nm von 4,6-Dimethyl-1-vinyl-pyridon-(2) (**1b**) 84,5% 3-Oxo-1,5-dimethyl-2-vinyl-2-aza-bicyclo[2.2.0]hexen-(5) (**2b**) und 9% Photodimeres (Schmp. 203–204°). Bei katalytischer Hydrierung von **2b** an 5% Pt-C in Methanol bilden sich unter Aufnahme von 2 Mol H₂ 94% 3-Oxo-1,5-dimethyl-2-äthyl-2-aza-bicyclo[2.2.0]hexan (**3b**).



In den IR-Spektren³⁾ (Film) der Photoprodukte **2** liegt die β -Lactambande zwischen 1730 und 1745/cm und die Absorption der 4-Ringdoppelbindung je nach Substitution zwischen 1620/cm bei **2d** und 1680/cm bei **2e**.

Aus den in 6-Stellung aromatisch substituierten Pyridonen **1k** und **1l** konnten bei Raumtemperatur keine analogen intramolekularen Photoaddukte erhalten werden.

Die β -Lactame **2** sind gegenüber Thermolyse bemerkenswert stabil. Die nach Woodward-Hoffmann⁴⁾ thermisch erlaubte konrotatorische Öffnung des Cyclobutenrings ist hier nicht möglich. Die Ringöffnung kann daher nur unter wesentlich höherem Energieaufwand entweder symmetrieverboten disrotatorisch oder homolytisch bzw. heterolytisch verlaufen. Nach 15minütigem Erhitzen von **2d** und **2e** in Chlorbenzol

²⁾ Vgl. E. C. Taylor und W. W. Paudler, Tetrahedron Letters [London] **1960**, 1; E. C. Taylor und R. O. Kan, J. Amer. chem. Soc. **85**, 776 (1963); L. A. Paquette und G. Slomp, ebenda **85**, 765 (1963); L. J. Sharp IV und G. S. Hammond, Mol. Photochem. **2** (3), 225 (1970).

³⁾ Zum Vergleich: die β -Lactambande (Film) von *cis*-3,4-Trimethylen-azetidinon-(2) liegt bei 1748/cm, H. Bestian, H. Biener, K. Clauss und H. Heyn, Liebigs Ann. Chem. **718**, 94 (1968).

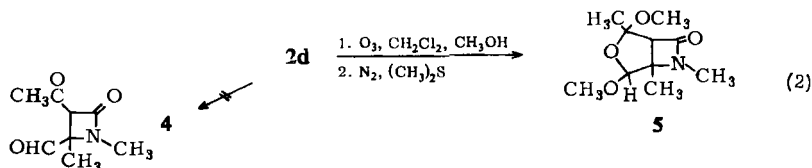
⁴⁾ R. B. Woodward und R. Hoffmann, Angew. Chem. **81**, 797 (1969); Angew. Chem. internat. Edit. **8**, 781 (1969); G. B. Gill, Quart. Rev. (chem. Soc., London) **22**, 338 (1968).

hatten sich die in Tab. 1 angegebenen Anteile **1d** und **1e** zurückgebildet. **2i** geht bei einstündigem Erhitzen auf 170° in einer Ampulle wieder völlig in 4.6-Dimethylpyridon-(2) (**1i**) über.

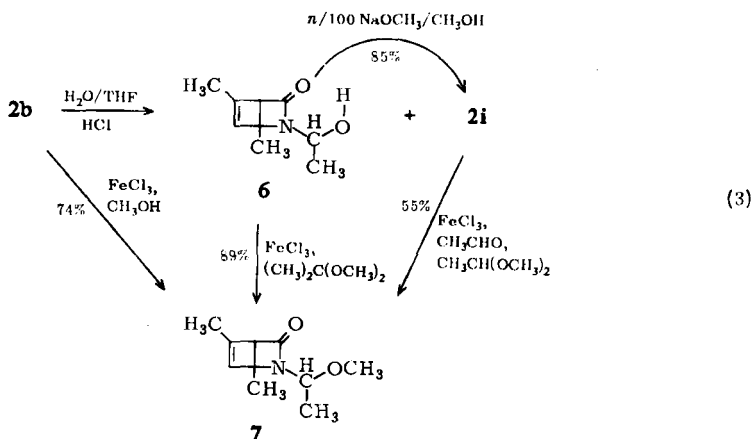
Tab. 1. Pyrolyse von **2d** und **2e** in Chlorbenzol (15 Min.)

	130°	150°	170°
% 1d	3.7	18.1	60
% 1e	16.3	36.0	62.2

Die Ozonisierung von **2d** in CH₂Cl₂/CH₃OH bei -78° und nachfolgende reduktive Aufarbeitung mit Dimethylsulfid liefern nicht den Ketoaldehyd **4**, sondern infolge Methanolyse in 33proz. Ausbeute ein Gemisch seiner stereoisomeren Acetale **5**, aus dem das Hauptprodukt (Schmp. 49–52°) durch Umkristallisation und Sublimation isoliert wurde.



Durch schonende salzsaure Hydrolyse entsteht aus **2b** ein Gemisch aus **6** und **2i**.



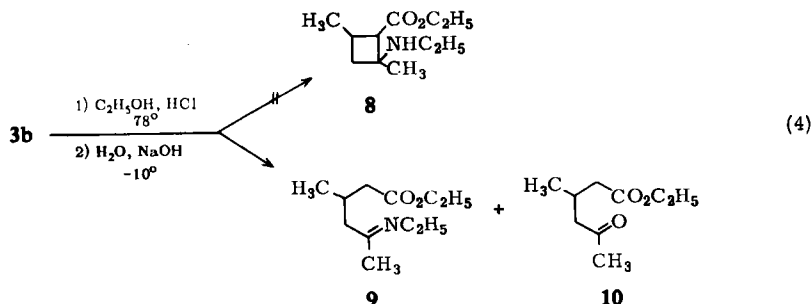
6 ist ein erstaunlich stabiles, destillierbares *O,N*-Halbacetal⁵⁾. Sein NMR-Spektrum in DMSO-d₆⁶⁾ zeigt die OH-Gruppe bei τ 4.38 als Dublett ($J = 5$ Hz). Mit *n*/100 NaOCH₃/CH₃OH geht **6** zu 85% in **2i**, mit FeCl₃ und Aceton-dimethylacetal zu 89% in das *O,N*-Acetal **7** über. **7** entsteht auch aus **2b** und **2i**, wie in Schema (3) angegeben.

⁵⁾ Gut stabil ist auch 4-Methyl-1-[1-Hydroxy-äthyl]-azetidion-(2), (Schmp. 68–69°), das aus CCl₄ umkristallisiert werden konnte: *Farbwerke Hoechst AG* (Erf. *H. Bestian* und *H. Schnabel*) D.O.S. 1 670 741.

⁶⁾ *O. L. Chapman* und *R. W. King*, *J. Amer. chem. Soc.* **86**, 1256 (1964).

6 und **7** besitzen neben dem chiralen 3-Oxo-1.5-dimethyl-2-aza-bicyclo[2.2.0]hexen-(5)-Rest mit der 1-Hydroxy-äthyl- bzw. 1-Methoxy-äthylgruppe ein weiteres Chiralitätselement. Die Anwesenheit zweier Diastereomerer wird durch die NMR-Spektren von **6** und **7** bestätigt.

Nach Solvolyse von **3b** mit salzsaurem Äthanol und alkalischer Aufarbeitung erhält man nicht den β -Aminosäureester ⁷⁾ **8**, sondern die durch Öffnung auch des Cyclobutanrings entstandenen Ester **9** (66%) und **10** (12%).



Nach dem NMR-Spektrum ⁸⁾ liegen bezüglich der CH₃-Gruppe ca. 80% **9** als *syn*-Imin und ca. 20% als *anti*-Imin vor. Durch Erhitzen von **9** in Chinolin auf 190° konnte keine Koaleszenz, lediglich ein Zusammenrücken der beiden CH₃-Signale erreicht werden ⁹⁾, was auf die Konfigurationstabilität dieser Ketimine hindeutet.

Die Solvolyse von **2d** mit salzsaurem Äthanol unter obigen Bedingungen (4) führt zu einem schlecht trennbaren 4-Komponentengemisch. Der nach katalytischer Hydrierung als eines von zwei Reaktionsprodukten nachgewiesene 5-Oxo-3-methylcapronsäure-äthylester (**10**) beweist auch hier die Öffnung beider Ringe.

Belichtung von Tetramethylpyrazinon (**11**)

Aus **11** entsteht bei Bestrahlung mit $\lambda > 290$ nm unter N₂ in verdünnter THF-Lösung neben Dimerem ein sehr labiles Photoprodukt ¹⁰⁾ der vermutlichen Struktur **12**, das auch durch Kurzweg-Destillation in eine mit flüssigem N₂ gekühlte Vorlage nicht rein erhältlich war.

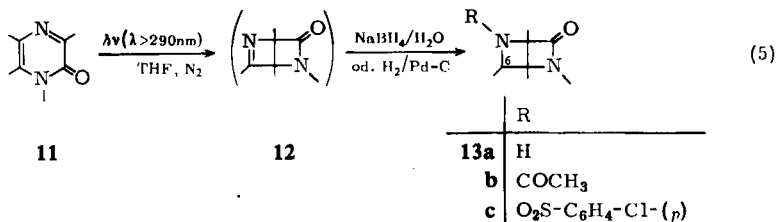
12 kann durch Hydrierung (mit H₂/Pd-C oder mit NaBH₄/H₂O) unter Aufnahme eines Mols Wasserstoff abgefangen werden. Dabei entsteht das Gemisch zweier Isomerer, denen wir die Struktur **13a** mit *endo*- bzw. *exo*-Methylgruppe im gefalteten Molekül zuordnen.

⁷⁾ Unter den gleichen Reaktionsbedingungen entsteht hingegen aus 3-Oxo-2-aza-bicyclo[3.2.0]heptan ³⁾ nur 2-Amino-cyclopentancarbonsäure-(1)-äthylester (78%).

⁸⁾ D. A. Nelson und R. L. Atkins, Tetrahedron Letters [London] 1967, 5197.

⁹⁾ Über Untersuchungen der *syn-anti*-Isomerisierung von Ketiminen: D. Wurmb-Gerlich, F. Vögtle, A. Mannschreck und H. A. Staab, Liebigs Ann. Chem. 708, 36 (1967); S. Patai, The Chemistry of the carbon-nitrogen double bond, Interscience Publishers, London-New York-Sydney-Toronto 1970.

¹⁰⁾ Während dieser Untersuchungen erschienen Arbeiten über andere bei Photoreaktionen gebildete labile Azetine: K. E. Wilzbach und D. J. Rausch, J. Amer. chem. Soc. 92, 2178 (1970); T. H. Koch und D. A. Brown, J. org. Chemistry 36, 1934 (1971).

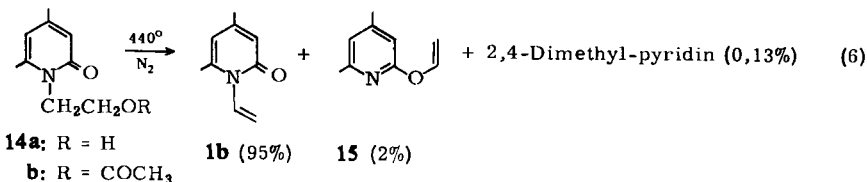


Die Amidbande des Gemisches liegt bei 1735/cm im β -Lactambereich (vgl. Verbindungen 2), das NMR-Spektrum steht mit der Struktur 13a in Einklang, das Massenspektrum zeigt den erwarteten Molekülpeak $M^+ 154$.

Mit Acetanhydrid bzw. *p*-Chlor-benzolsulfochlorid werden die Amide 13b bzw. 13c gebildet. Bei 13b gelang die Auftrennung des Isomergemisches durch präparative Gaschromatographie. Die zwei Isomeren 13b₁ (Schmp. 115°) und 13b₂¹¹⁾ (Schmp. 107–108°), deren NMR-, IR- und Massenspektren sich stark ähneln, unterscheiden sich offenbar durch *endo*- bzw. *exo*-Konfiguration der 6-Methylgruppe. Aus 13c entsteht beim Erhitzen in salzsaurem Äthanol unter Sulfonamidspaltung¹²⁾ in 36proz. Ausbeute wieder Tetramethylpyrazinon 11, die Ausgangssubstanz für 13a–13c.

Ausgangsprodukte

Alle Pyridone (außer 1b) wurden nach einer von Lohaus¹³⁾ entwickelten Vorschrift hergestellt.



Bei der Pyrolyse von 14b im senkrechten Rohr entstehen neben 1b dessen Isomeres 15 und 2.4-Dimethyl-pyridin.

Tetramethylpyrazinon (11) erhielten wir durch Methylierung von 3.5.6-Trimethylpyrazinon¹⁴⁾ in 89proz. Ausbeute.

Mein Dank gilt Herrn Dr. Lohaus für sein förderndes Interesse und, wie auch Herrn Dr. Buhr, für zahlreiche Diskussionen.

11) Von 13b₂ wird zur Zeit eine Röntgenstrukturanalyse durchgeführt.

12) Über Sulfonamid-Spaltungen: E. Negishi und A. R. Day, *J. org. Chemistry* **30**, 43 (1965); W. Paterson und G. R. Proctor, *J. chem. Soc. [London]* **1965**, 485.

13) G. Lohaus, Farbwerke Hoechst AG, unveröffentlichte Versuche.

14) R. G. Jones, *J. Amer. chem. Soc.* **71**, 78 (1949).

Beschreibung der Versuche¹⁵⁾

Sämtliche Belichtungen wurden bei 20–25° unter Spülung mit Reinststickstoff in Apparaturen aus [®]Solidexglas mit den Quecksilberhochdruckbrennern Philips HPK 125 W, Philips HOQ 400 W oder dem 2 kW-Brenner TQ 2024 von der Quarzlampen GmbH Hanau durchgeführt.

1. 4,6-Dimethyl-1-[2-acetoxy-äthyl]-pyridon-(2) (**14b**): Man rührte 290 g (1.74 Mol) 4,6-Dimethyl-1-[2-hydroxy-äthyl]-pyridon-(2) (**14a**) mit 228 g (2.24 Mol) Acetanhydrid und 1.5 ccm konz. Schwefelsäure 2 Stdn. bei 100°. Nach Abkühlung goß man 300 ccm Eiswasser zu, sättigte mit NaCl und extrahierte mit insgesamt 3 l CH₂Cl₂; der Extrakt wurde nach Neutralisation getrocknet und über einen Claisenaufsatz destilliert. 314 g (86%) **14b**. Sdp._{0.1–0.04} 115–165°. Schmp. 44–45° (Äther/Pentan).

C₁₁H₁₅NO₃ (209.2) Ber. C 63.14 H 7.23 N 6.69 O 22.94
Gef. C 63.1 H 7.3 N 7.0 O 23.0

MS: M⁺ 209.

2. *Pyrolyse von 14b*: 289.1 g geschmolzenes (50°) **14b** tropfte man im Stickstoffstrom in ein mit Raschigringen gefülltes, auf 440° geheiztes senkrechtes Rohr. Das Pyrolysat wurde fraktioniert destilliert. Der leichtflüchtige Anteil (Sdp._{150–2.5} 17–54°) enthielt neben Essigsäure:

a) 190 mg (0.1%) 2,4-Dimethyl-pyridin (verglichen mit authent. Material).

b) 4.1 g (2%) 4,6-Dimethyl-2-vinyloxy-pyridin (**15**), Sdp.₁ 50°.

C₉H₁₁NO (149.2) Ber. C 72.45 H 7.43 N 9.39 Gef. C 72.6 H 7.6 N 9.7

MS: M⁺ 149.083 (ber. für C₉H₁₁NO 149.084).

c) 195 g (95%) 4,6-Dimethyl-1-vinyl-pyridon-(2) (**1b**), Sdp._{0.07} 101° – Sdp._{0.15} 109°, Schmp. 42–43° (Hexan).

C₉H₁₁NO (149.2) Ber. C 72.45 H 7.43 N 9.39 Gef. C 72.6 H 7.7 N 9.2

MS: M⁺ 149.

3. 3-Oxo-1,5-dimethyl-2-vinyl-2-aza-bicyclo[2.2.0]hexen-(5) (**2b**): 24 g (0.16 Mol) **1b** in 6 l Benzol wurden mit dem 2-kW-Strahler TQ 2024 bis zum völligen Umsatz von **1b** belichtet (Kontrolle durch GC an einer Siliconöl-AK 30000 auf Chromosorb G-Säule). Nach 118 Stdn. engte man ein:

a) Dabei fielen 2.3 g (9%) Dimeres von **1b**, Schmp. 203–204° (Aceton), aus.

C₁₈H₂₂N₂O₂ (298.4) Ber. C 72.45 H 7.43 N 9.39

Gef. C 72.4 H 7.6 N 9.3 Mol.-Gew. 313 (osmometr. in CHCl₃)

b) Das Filtrat von a) destillierte man: 20.4 g (85%) **2b**, Sdp._{0.15} 32–33°.

C₉H₁₁NO (149.2) Ber. C 72.45 H 7.43 N 9.39 Gef. C 72.2 H 7.6 N 9.6

MS: M⁺ 149.

IR (Film): 1745/cm.

NMR (CDCl₃): (–CH=CH₂) τ 3.29–3.72 m (1) und 5.31–5.78 m (2), 3.58–3.72 m (1), 6.24 s (1), 8.1–8.22 m (3), 8.4 s (3).

¹⁵⁾ Die Schmelzpunkte sind unkorrigiert, bei den NMR-Spektren an Varian T 60, A 60 und HA 100-Geräten diente TMS als innerer Standard.

4. *3-Oxo-1.5-dimethyl-2-äthyl-2-aza-bicyclo[2.2.0]hexan* (**3b**): Nach katalytischer Reduktion von 22 g **2b** in 300 ccm CH₃OH an 1 g 5% Pt/C erhielt man 21.2 g (94%) **3b**, Sdp._{0.02} 38°. C₉H₁₅NO (153.2) Ber. C 70.55 H 9.87 N 9.14 Gef. C 70.5 H 10.0 N 9.3

MS: M⁺ 153.

IR (Film): 1730/cm (β-Lactam).

5. *3-Oxo-1.5-dimethyl-2-phenyl-2-aza-bicyclo[2.2.0]hexen-(5)* (**2c**): 2 g 4.6-Dimethyl-1-phenyl-pyridon-(2) (**1c**) in 450 ccm Benzol wurden mit einem Philips HOQ 400-W-UV-Strahler belichtet. Nach 88 Stdn. engte man am Rotavapor ein (nach DC auf Silicagel, Laufmittel: CHCl₃ mit 10% C₂H₅OH, war **1c** umgesetzt) und destillierte über einen Kurzwegaufsatz: 1.8 g (90%) **2c**, Sdp._{0.3} 100°, Schmp. 49–50° (Pentan).

C₁₃H₁₃NO (199.2) Ber. C 78.36 H 6.58 N 7.03 Gef. C 78.3 H 6.7 N 7.1

MS: M⁺ 199.

IR (CHCl₃): 1745, 1630/cm.

NMR (CDCl₃): C₆H₅ τ 2.5–3.03 m (5), 3.47–3.62 m (1), 6.13 s (1), 8.05–8.15 m (3), 8.24 s (3).

6. *3-Oxo-1.2.5-trimethyl-2-aza-bicyclo[2.2.0]hexen-(5)* (**2d**): 2.9 g 1.4.6-Trimethyl-pyridon-(2) (**1d**) in 450 ccm Benzol wurden mit dem Philips HOQ 400-W-Strahler belichtet. Nach 150 Stdn. engte man die leicht gelbe Lösung am Rotavapor ein (nach GC waren 90% **1d** umgesetzt) und destillierte über einen Kurzwegaufsatz:

a) 1.74 g (67%, bez. auf umgesetztes **1d**) **2d**, Sdp._{0.2–0.9} 40–51°.

C₈H₁₁NO (137.2) Ber. C 70.04 H 8.08 N 10.21 Gef. C 69.6 H 8.1 N 10.2

IR (Film): 1745, 1620/cm.

MS: M⁺ 137.

NMR (CDCl₃): τ 3.68–3.83 m (1), 6.33 s (1), 7.37 s (3), 8.0–8.21 m (3), 8.5 s (3).

2d enthielt noch ca. 3% nicht identifiziertes, gaschromatographisch früher eluiertes Produkt.

b) Aus dem Destillationsrückstand von **2d** isolierte man 700 mg (24%) Dimeres von **1d**, Schmp. 195–195.5° (C₂H₅OH).

C₁₆H₂₂N₂O₂ (274.4) Ber. C 70.04 H 8.08 N 10.21

Gef. C 69.8 H 8.3 N 10.0 Mol.-Gew. 290 (osmometr. in CHCl₃)

IR (KBr): 1640/cm.

7. *3-Oxo-1.2.4.5.6-pentamethyl-2-aza-bicyclo[2.2.0]hexen-(5)* (**2e**): 1.45 g Pentamethyl-pyridon-(2) (**1e**) in 600 ccm Benzol belichtete man mit einer Philips HOQ 400-W-Lampe. Nach 256 Stdn. (130 mg **1e** noch nicht umgesetzt) engte man die stark gelb gefärbte Lösung am Rotavapor ein und destillierte bei 70–90° Badtemperatur/10⁻² Torr: 590 mg **2e** (45%, bez. auf umgesetztes **1e**). Schmp. 42–44° (Sublimation bei 40° Bad/0.2 Torr).

C₁₀H₁₅NO (165.2) Ber. C 72.69 H 9.15 N 8.48 Gef. C 72.5 H 9.3 N 8.4

MS: M⁺ 165.

IR (CHCl₃): 1720/cm.

NMR (CDCl₃): N–CH₃ τ 7.27 s (3), 8.3 s (6), 8.67 s (3), 8.78 s (3).

8. *4-Acetamino-3-oxo-2.5-dimethyl-1-isopropyl-2-aza-bicyclo[2.2.0]hexen-(5)* (**2f**): Man belichtete 3.5 g 3-Acetamino-1.4-dimethyl-6-isopropyl-pyridon-(2) (**1f**) in 900 ccm Benzol mit dem HOQ 400-W-Strahler. Die Reaktion verfolgte man durch Dünnschichtchromatographie (an Kieselgel, Essigester als Laufmittel). Nach 141 Stdn. wurde **1f** nur noch langsam umgesetzt, man engte die gelbe Lösung ein: 3.6 g Rückstand. Diesen digerierte man in 100 ccm Essigester und chromatographierte an 50 g Kieselgel (0.05–0.2 mm).

a) Elution mit Essigester: 1) 0.42 g braunes Öl (nicht näher untersucht). 2) 1.63 g (62%, bez. auf umgesetztes **1f**) **2f**, Schmp. 154–155° (Äther).

$C_{12}H_{18}N_2O_2$ (222.3) Ber. C 64.84 H 8.16 N 12.60 Gef. C 64.4 H 8.1 N 12.5

MS: $M^+ 222$.

IR (CHCl₃): 1730, 1685/cm.

NMR (CDCl₃): NH τ 2.9–3.35 m (1), 3.53–3.69 m (1), 7.21 s (3), 7.3–7.8 m (1), 7.93 s (3), 8.14 d (3), 8.98 d (6).

b) Elution mit CH₃OH: 0.87 g **1f**.

Nach Gleichung (1) wurden analog dargestellt:

2g: 96% Ausb., Schmp. 27–32° (Äther/Pentan).

$C_{14}H_{15}NO$ (213.3) Ber. C 78.84 H 7.09 N 6.57 Gef. C 78.6 H 7.2 N 6.6

2h: 88% Ausb., Sdp._{0.05} 31–33°.

$C_{10}H_{13}NO$ (163.2) Ber. C 73.59 H 8.03 N 8.58 Gef. C 73.2 H 8.2 N 8.8

2i: 11% Ausb., vgl. 12.

2j: 94% Ausb., über eine Kugelrohrapparatur bei 110° Bad/0.005 Torr destilliert.

$C_{13}H_{20}N_2O_2$ (236.3) Ber. C 66.07 H 8.53 N 11.86 Gef. C 65.7 H 8.5 N 12.4

9. *Pyrolyse von 2d, 2e und 2i*: Man schmolz jeweils 10 mg **2d** oder **2e** in 100 μ l Chlorbenzol bzw. **2i** (ohne Lösungsmittel) nach dreimaligem Frier-Pump-Taucyclus in dickwandigen Glasampullen ein und erhitze im Thermostaten (Bedingungen für **2d** und **2e** in Tab. 1, für **2i**: 1 Stde. bei 170°). Die Zusammensetzung der Pyrolysate ermittelte man gaschromatographisch.

10. *2,4-Dimethoxy-7-oxo-2,5,6-trimethyl-3-oxa-6-aza-bicyclo[3.2.0]heptan (5)*: 3.01 g **2d** ozonisierte man in 250 ccm absol. CH₂Cl₂ und 6 ccm absol. CH₃OH bei –65° bis zur Blaufärbung. Nach Spülen mit N₂ versetzte man bei 0° mit 6.5 g (CH₃)₂S, engte am Rotavapor ein, nahm mit CH₂Cl₂ auf und wusch zur Entfernung von DMSO 4 mal mit H₂O. Nach Trocknen und Einengen destillierte man bei 70–120° Luftbad/5·10^{–3} Torr über eine Kugelrohrapparatur: 1.56 g (33%) **5**, Schmp. 49–52° (Pentan). Sublimation bei 40° Bad/5·10^{–3} Torr.

$C_{10}H_{17}NO_4$ (215.2) Ber. C 55.8 H 7.96 N 6.51 O 29.73

Gef. C 55.3 H 8.0 N 7.1 O 30.0

MS: $M^+ + 1 = 216$, $M^+ = 215$.

IR (CHCl₃): 1745/cm.

NMR (CDCl₃): τ 5.31 s (1), 6.47 s (3), 6.75 s (3), 6.95 s (1), 7.2 s (3), 8.48 s (3) 8.51 s (3).

In den Mutterlaugen der Umkristallisation (Pentan) reicherten sich 80 mg Stereoisomeres von **5** an.

11. *3-Oxo-1,5-dimethyl-2-[1-hydroxy-äthyl]-2-aza-bicyclo[2.2.0]hexen-(5) (6)*: In die Lösung von 10 g (67 mMol) **2b** in 75 ccm THF und 50 ccm H₂O tropfte man unter N₂ 6 ccm 5proz. Salzsäure. Nach 48 Stdn. neutralisierte man mit NaHCO₃, sättigte mit NaCl und extrahierte mit CH₂Cl₂. Nach Trocknen des Extraktes destillierte man über einen Kurzwegaufsatz: 1. Frakt., Sdp._{0.01–0.05} 89–91°, 5.1 g (8% **2i**, 92% **6**); 2. Frakt., Sdp._{0.01} 89–93°, 1.6 g (100% **6**). Gesamtausb. an **6** 6.3 g (56%).

$C_9H_{13}NO_2$ (167.2) Ber. C 64.65 H 7.84 N 8.38 Gef. C 64.3 H 7.9 N 8.4

IR (Film): 3370, 1725, 1620/cm.

NMR (DMSO- d_6): τ 3.6–3.8 m (1), OH 4.38 d (1) ($J = 5$ Hz), 4.72–5.23 m (1), 6.33 s (1), 8.11–8.32 m (3), 8.48 s (3), 8.73 d ($J = 6$ Hz) und 8.76 d ($J = 6$ Hz) (zusammen 3).

12. *3-Oxo-1.5-dimethyl-2-aza-bicyclo[2.2.0]hexen-(5)* (**2i**): Man rührte 835 mg (5 mMol) **6** unter N_2 mit 100 ccm $n/100$ NaOCH₃/CH₃OH. Nach 4 Stdn. wurde mit $n/10$ HCl/CH₃OH neutralisiert, am Rotavapor eingengt, mit 50 ccm CH₂Cl₂ aufgenommen, getrocknet und destilliert. 520 mg (85%) **2i**, Sdp._{0.05} 49–56°.

C₇H₉NO (123.1) Ber. C 68.27 H 7.37 N 11.37 Gef. C 67.8 H 7.4 N 11.1

MS: M⁺ 123.

IR (Film): 1730, 1620/cm.

NMR (CDCl₃): NH τ 2.27–3.35 m (1), 3.7–3.88 m (1), 6.39 s (1), 8.0–8.2 m (3), 8.42 s (3).

13. *3-Oxo-1.5-dimethyl-2-[1-methoxy-äthyl]-2-aza-bicyclo[2.2.0]hexen-(5)* (**7**)

a) Man versetzte 3 g (18 mMol) **6** und 7.4 g (72 mMol) Aceton-dimethylacetal vorsichtig mit 0.1 g wasserfreiem FeCl₃ und ließ 1 Stde. bei 25° und 1 Stde. bei 60° rühren. Nach Neutralisation mit $n/10$ NaOCH₃/CH₃OH bei 5°, Filtrieren und Einengen am Rotavapor digerierte man den Rückstand mit CH₂Cl₂. Der Extrakt wurde destilliert. 2.88 g (89%) **7**, Sdp._{0.1–0.2} 45–50°.

C₁₀H₁₅NO₂ (181.2) Ber. C 66.27 H 8.34 N 7.73 Gef. C 65.9 H 8.4 N 7.9

MS: M⁺ 181.

IR (Film): 1745, 1625/cm.

NMR (CDCl₃): τ 3.64–3.8 m (1), 4.92–5.43 m (1), 6.31 s (1), OCH₃ 6.73 und 6.81 s (zusammen 3), 8.02–8.27 m (3), 8.43 s (3), 8.72 d ($J = 6$ Hz) und 8.77 d ($J = 6$ Hz) (zusammen 3).

b) 1 g (8 mMol) **2i**, 0.72 g (16 mMol) CH₃CHO, 3 g (33 mMol) Acetaldehyd-dimethylacetal und 50 mg wasserfreies FeCl₃ rührte man 1 Stde. bei 25° und 1 Stde. bei 60°. Nach Einengen am Rotavapor verdünnte man mit 15 ccm CH₃OH und neutralisierte mit $n/10$ NaOCH₃/CH₃OH. Weitere Aufarbeitung wie 13.a): 810 mg (55%) **7**.

c) Zu 1.5 g (10 mMol) **2b** in 10 ccm absol. CH₃OH tropfte man 250 mg wasserfreies FeCl₃ in 4 ccm absol. CH₃OH. Nach 20 Stdn. Rühren neutralisierte man mit $n/10$ NaOCH₃/CH₃OH. Weitere Aufarbeitung wie 13.a): 1.34 g (74%) **7**.

14. *Spaltung von 3b mit C₂H₅OH/HCl*

a) *5-Oxo-3-methyl-capronsäure-äthylester* (**10**): Zu 10.7 g (70 mMol) **3b** in 9 ccm absol. C₂H₅OH tropfte man unter Rühren 9.2 ccm (87 mMol) 8.76*n* HCl in C₂H₅OH. Nach 2 Stdn. Rückfluß (Gelbfärbung) engte man am Rotavapor ein, versetzte bei –10° mit 10 ccm H₂O, extrahierte mit 2 mal 300 ccm Äther, und destillierte die getrockneten Ätherextrakte: 1.48 g (12%) **10**, Sdp._{0.05} 41–43°.

C₉H₁₆O₃ (172.2) Ber. C 62.76 H 9.36 O 27.87 Gef. C 63.1 H 9.3 O 27.7

MS: M⁺ 172.

UV (CH₃OH): λ_{\max} 276 nm (ϵ 34).

IR (Film): 1730, 1710/cm.

10 ist identisch mit aus 5-Oxo-3-methyl-capronsäure-methylester¹⁶⁾ durch alkalische Umesterung erhaltenem Vergleichsmaterial.

b) *5-Äthylimino-3-methyl-capronsäure-äthylester* (**9**): Die wäbr. Phase von 14.a) überschichtete man bei –10° mit 300 ccm Äther und tropfte 3.6 g (90 mMol) NaOH in 10 ccm

¹⁶⁾ G. Lohaus, W. Friedrich und J. P. Jeschke, Chem. Ber. **100**, 658 (1967).

H₂O zu. Nach Sättigen mit K₂CO₃ extrahierte man 2 mal mit je 200 ccm Äther. Die getrockneten Extrakte wurden destilliert: 9.17 g (66%) **9**, Sdp._{0.03} 44–45°.

C₁₁H₂₁NO₂ (199.3) Ber. C 66.29 H 10.62 N 7.03 Gef. C 66.1 H 10.6 N 6.9

MS: M⁺ 199.

IR (Film): 1725, 1650/cm.

NMR (CDCl₃): τ 5.9 q (2), 6.73 q (2), 7.5–8.05 m (5), 8.02 t (ca. 20% *anti*-CH₃), 8.2 s (ca. 80% *syn*-CH₃), 8.77 t (3), 8.82 t (3), 9.06 d (3).

15. *Spaltung von 2d mit C₂H₅OH/HCl*: Zu 1.5 g (11 mMol) **2d** in 2.5 ccm absol. C₂H₅OH tropfte man 1.75 ccm 8.4 *n* (14.6 mMol) äthanol. HCl. Nach 2 Stdn. bei 40° engte man am Rotavapor ein, überschichtete mit 300 ccm Äther und versetzte bei –10° mit 1 ccm H₂O und 600 mg (15 mMol) NaOH in 2 ccm H₂O. Die äther. Extrakte wurden getrocknet und destilliert: 0.52 g, Sdp._{0.02} 35–57° (4-Komponentengemisch). Durch Hydrierung mit 20 atü H₂ an 5% Pt/C in Essigester erhielt man 150 mg, Sdp._{0.04} 36–37°, mit 67% (gaschromatographisch) **10** (nach IR, MS und GC).

16. *2-Amino-cyclopentan-carbonsäure-(1)-äthylester*: Zu 5.5 g (50 mMol) 3-Oxo-2-aza-bicyclo[3.2.0]heptan⁷⁾ in 4 ccm absol. C₂H₅OH tropfte man 11 ccm (66 mMol) **6n** äthanol. HCl. Nach 90 Min. Rühren bei 70° engte man am Rotavapor ein, überschichtete mit 100 ccm Äther, fügte bei –10° 6 ccm H₂O und 3 g (75 mMol) NaOH in 6 ccm H₂O zu. Nach Sättigen der wäbr. Phase mit K₂CO₃ wurde mit CH₂Cl₂ nachextrahiert und die organischen Auszüge nach Trocknen destilliert. 6.1 g (78%), Sdp._{0.02} 40–41°.

C₈H₁₅NO₂ (157.2) Ber. C 61.12 H 9.62 N 8.91

Gef. C 61.1 H 9.9 N 8.7 Mol.-Gew. 158.5 (titrimetr.)

MS: M⁺ 157.

17. *1.3.5.6-Tetramethyl-pyrazinon-(2) (11)*: Man versetzte die Lösung von 7 g Na in 600 ccm CH₃OH mit 41.4 g 3.5.6-Trimethyl-pyrazinon-(2)¹⁴⁾ und tropfte bei ca. 25° 37.8 g Dimethylsulfat zu. Nach 1 Stde. Rückfluß engte man ein, nahm den Rückstand mit 40 ccm H₂O und 150 ccm 15proz. Natronlauge auf und engte den Extrakt mit CHCl₃ nach Trocknen ein: 47.7 g (89%), Schmp. 77–78° (Pentan), Sublimation bei 70°/0.01 Torr.

C₈H₁₂N₂O (152.2) Ber. C 63.13 H 7.95 N 18.41 Gef. C 63.2 H 8.0 N 18.4

UV (CH₃OH): λ_{max} 332 nm (ε 8140).

IR (CHCl₃): 1650, 1600, 1535/cm.

18. *3-Oxo-1.2.4.6-tetramethyl-2.5-diaza-bicyclo[2.2.0]hexan (13a)*: Man belichtete **24 g 11** in 6 l THF mit dem 2-kW-Strahler TQ 2024. Nach 163 Stdn. war **11** verbraucht (nach UV). Von Dimerem wurde abfiltriert: 4 g (17%), Schmp. 225–230° (CHCl₃/CCl₄ oder C₂H₅OH). C₁₆H₂₄N₄O₂ (304.4) Ber. C 63.13 H 7.95 N 18.41

Gef. C 63.2 H 8.0 N 18.5 Mol.-Gew. 320 (osmometr. in CHCl₃)

NMR (CDCl₃): τ 7.23 s (6), 7.84 s (6), 8.34 s (12).

In das Filtrat rührte man 6 g NaBH₄ in 200 ccm H₂O ein. Nach 30 Min. Rühren engte man am Rotavapor (25°-Bad) bis auf ca. 300 ccm ein, filtrierte von 11 g Polymerem ab und extrahierte nach Sättigen mit NaCl mehrmals mit CH₂Cl₂. Nach Trocknen wurde destilliert: 12.5 g (52%) **13a**, Sdp._{0.05} 67–70°.

C₈H₁₄N₂O (154.2) Ber. C 62.30 H 9.15 N 18.17 O 10.38

Gef. C 62.2 H 9.0 N 17.9 O 10.5

MS: M⁺ 154.

IR (Film): 3450, 3280, 1735/cm.

NMR (CDCl₃): τ 6.03–6.62 m (1), 7.15 s und 7.23 s (zusammen 3), N–H 7.58 s (1), 8.54–8.97 m (9).

19. *3-Oxo-1.2.4.6-tetramethyl-5-acetyl-2.5-diaza-bicyclo[2.2.0]hexan* (**13b**): Man tropfte bei ca. 25° 8.5 g (83 mMol) Acetanhydrid in 30 ccm CH₂Cl₂ zu 9.3 g (60 mMol) **13a** und 9 g (90 mMol) Triäthylamin in 50 ccm CH₂Cl₂. Nach 90 Min. Rückflußkochen wusch man mit 2 mal 30 ccm H₂O aus und engte die getrocknete CH₂Cl₂-Lösung ein. 9.45 g (81 %) **13b**, Schmp. 92–93° (Äther).

C₁₀H₁₆N₂O₂ (196.2) Ber. C 61.20 H 8.22 N 14.28 Gef. C 61.2 H 8.3 N 14.2

13b wurde durch präparative Gaschromatographie auf einer 4 m × 1.5 cm VA-Säule mit 5 % Siliconöl AK 30000 auf Chromosorb G-AW-DMCS 60–80 mesh bei 150° (isotherm) und 1 atü N₂ in 2 Isomere **13b**₁ und **13b**₂ aufgetrennt (Gerät: APG 402 von Hupe und Busch, Karlsruhe):

a) **13b**₁: Schmp. 115 (Cyclohexan).

MS: M⁺ 196.

IR (CHCl₃): 1745, 1640/cm.

NMR (CDCl₃): τ 5.9 q (1), 7.25 s (3), N–COCH₃ 8.0 s und 8.12 s (zusammen 3), 8.35 bis 8.85 m (9).

b) **13b**₂: Schmp. 107–108° (Cyclohexan). **13b**₂ wird auch durch mehrfache Umkristallisation des Isomerengemisches aus Äther/Pentan erhalten.

MS: M⁺ 196.

IR (CHCl₃): 1745, 1635/cm.

NMR (CDCl₃): τ 5.86 q (1), 7.17 s (3), N–COCH₃ 8.02 s und 8.14 s (zusammen 3), 8.35–8.8 m (9).

20. *3-Oxo-5-[4-chlor-benzolsulfonyl]-1.2.4.6-tetramethyl-2.5-diaza-bicyclo[2.2.0]hexan* (**13c**): Zu 6.1 g (40 mMol) **13a** und 4.5 g (45 mMol) Triäthylamin in 100 ccm Benzol gab man 8.7 g (41 mMol) 4-Chlor-benzolsulfochlorid. Nach 2 Stdn. Rühren bei 30° trennte man bei 5° vom Niederschlag ab und engte am Rotavapor ein. 13 g (99 %) **13c**, Schmp. 142–163° (CCl₄).

C₁₄H₁₇ClN₂O₃S (328.2) Ber. C 51.13 H 5.21 N 8.51 O 14.59 S 9.75

Gef. C 50.7 H 5.2 N 8.7 O 14.5 S 9.6

IR (CHCl₃): 1750/cm.

21. *Solvolyse von 13c mit C₂H₅OH/HCl*: Man rührte 6.5 g (20 mMol) **13c** bei 40° in 15 ccm CH₂Cl₂ und 25 ccm 7.5*n* HCl in C₂H₅OH. Nach 18 Stdn. engte man ein, versetzte bei –5° mit 2.4 g NaOH in 7.5 ccm H₂O und extrahierte mit CH₂Cl₂. Die getrockneten Extrakte engte man ein: 4.6 g Rückstand, aus dem man mit Äther 1.1 g (36 %) **11**, Schmp. 76–78°, erhielt.

[119/72]