

Zur Reaktion von 1,2-Diketonen mit Malononitril unter Piperidin-Katalyse

Hubert Roeber, Rudolf Matusch und Klaus Hartke*

Institut für Pharmazeutische Chemie und Lebensmittelchemie der Universität Marburg,
D-3550 Marburg/Lahn, Marbacher Weg 6

Eingegangen am 17. März 1975

Die Umsetzung von Biacetyl mit Malononitril unter Piperidin-Katalyse führt zu dem 2,6-Diaza-*cis*-bicyclo[3.3.0]octandion **6** und dem 2,10-Dioxa-6-azatetracyclo[6.3.0.0^{4,11}.0^{5,9}]undecan **11a**. Durch Variation der Reaktionsbedingungen können die Zwischenprodukte **5** bzw. **8a** abgefangen werden. **6** entsteht ferner durch Cyclisierung von **8a** mit Chlorwasserstoff in Äthanol; es läßt sich sauer zur Dicarbonsäure **12** verseifen und anschließend zu **13** decarboxylieren. Die Struktur von **11a** ergibt sich vornehmlich aus seiner Bildung über **8a**. Die Carbonimidgruppe in **11a** kann zur Lactongruppe verseift (vgl. **14a**), der Lactamstickstoff mit Diazomethan unter Bildung von **15** methyliert werden. Andere 1,2-Diketone reagieren ebenfalls mit Malononitril zu 3-Pyrrolin-2-onen **8**; auch diese können eine weitere Molekel 1,2-Diketon unter Bildung von **11b–f** addieren.

Reaction of 1,2-Diketones with Malononitrile Catalysed by Piperidine

Piperidine catalysis of the reaction between biacetyl and malononitrile leads to the formation of 2,6-diaza-*cis*-bicyclo[3.3.0]octanedione **6** and 2,10-dioxa-6-azatetracyclo[6.3.0.0^{4,11}.0^{5,9}]undecane **11a**. Variation of the reaction conditions allows the isolation of **5** and **8a** as intermediates. **6** is also formed by cyclisation of **8a** with hydrogen chloride in ethanol; acid hydrolysis of **6** leads to the dicarboxylic acid **12** and its decarboxylation to **13**. The structure **11a** is deduced mainly from the reaction pathway **8a** → **11a**. By hydrolysis of the carbonimide group in **11a** a lactone group is formed (e. g. **14a**); methylation of the lactame nitrogen with diazomethane yields **15**. Reaction of other 1,2-diketones with malononitrile also leads to the formation of 3-pyrrolin-2-ones **8**, which may add another molecule of a 1,2-diketone to yield **11b–f**.

Die Umsetzung von Biacetyl mit Malononitril unter Piperidin-Katalyse führt zu einem komplexen Produktgemisch, aus dem sich je nach Reaktionsbedingungen unterschiedliche Hauptprodukte isolieren lassen. Dabei fanden wir keine Anhaltspunkte für die Bildung des erwarteten Bis-Knoevenagel-Produktes **3**, eine uns interessierende Vorstufe auf dem Weg zu Amino-pentalencarbonitrilen¹⁾.

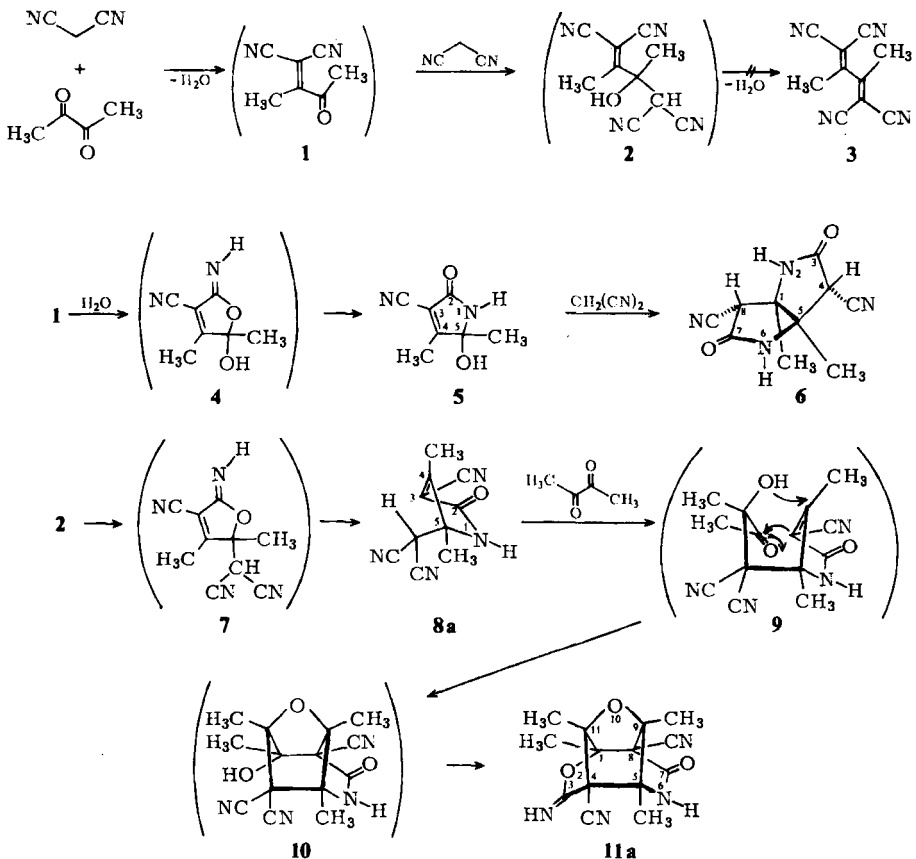
Diskussion des mutmaßlichen Reaktionsablaufes mit Biacetyl

Erhitzt man 0.1 mol Biacetyl, 0.2 mol Malononitril und 1 ml Piperidin 24 h in siedendem Dichlormethan, so scheidet sich das 1,5-Dimethyl-3,7-dioxo-2,6-diaza-*cis*-bicyclo[3.3.0]-octan-4,8-dicarbonitril (**6**) in 32proz. Ausbeute kristallin ab. Dabei entsteht im ersten

¹⁾ K. Hartke und R. Matusch, Chem. Ber. 105, 2584 (1972).

Reaktionsschritt vermutlich das Mono-Knoevenagel-Produkt **1**, das u. a. über **4** unter Wasseranlagerung, Ringschluß und Dimroth-Umlagerung in das 5-Hydroxy-4,5-dimethyl-2-oxo-3-pyrrolin-3-carbonitril (**5**) übergehen kann. Unterbricht man die Umsetzung nach 30 min, so läßt sich **5** als Zwischenprodukt abfangen und mit Malononitril innerhalb 4 h in 80proz. Ausbeute zu **6** umsetzen.

Die Mutterlauge des zuerst genannten Reaktionsansatzes enthält 3-Imino-1,5,9,11-tetramethyl-7-oxo-2,10-dioxa-6-azatetracyclo[6.3.0.0^{4,11}.0^{5,9}]undecan-4,8-dicarbonitril (**11a**) in 40proz. Ausbeute. **11a** entsteht offenbar aus der Zwischenstufe **8a**, die nach Herabsetzen der Katalysatorkonzentration auf 1/10 in 45proz. Ausbeute anfällt. **8a** bildet mit einer weiteren Molekel Biacetyl unter Piperidin-Katalyse auf dem im Formelschema ange deuteten Weg in 90proz. Ausbeute den Tetracyclus **11a**. Die Reaktionsverzweigung im ursprünglichen Ansatz beginnt vermutlich mit dem hypothetischen **1**, das entweder Wasser anlagern kann, um über **4** und **5** in **6** überzugehen, oder mit Malononitril über **2**, **7** und **8a** den Tetracyclus **11a** liefert.



Formelschema: Mutmaßlicher Reaktionsablauf während der Umsetzung von Biacetyl mit Malononitril unter Piperidin-Katalyse

Identifizierung der Reaktionsprodukte mit Biacetyl

Die Struktur von **5** läßt sich zweifelsfrei aus den analytischen und spektroskopischen Daten ableiten. Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum ($[\text{D}_6]$ Aceton) zeigt lediglich vier Singulets: $\delta = 1.57$ ppm (5- CH_3), 2.25 (4- CH_3), 5.26 (OH), 7.94 (breit, NH). Die Feinstruktur des IR-Spektrums (KBr) im Bereich der OH- und NH- sowie der C=O-Valenzschwingungen hängt von dem zur Umkristallisation verwendeten Lösungsmittel ab. Aus Dichlormethan, Acetonitril oder Nitromethan erhält man Nadeln mit zwei ausgeprägten Banden bei 3390 (OH) und 3230 cm^{-1} (NH) sowie einer starken Absorption bei 1730 (C=O) und einer schwächeren bei 1675 cm^{-1} (C=C); die Kristallform aus Aceton zeigt zwei sich überlagernde Banden bei 3320 und 3230 cm^{-1} und eine einzige Bande im Doppelbindungsbereich bei 1710 cm^{-1} . Beiden Spektren gemeinsam ist eine Nitrilbande bei 2235 cm^{-1} , die einer konjugierten Nitrilgruppe zugeschrieben werden muß.

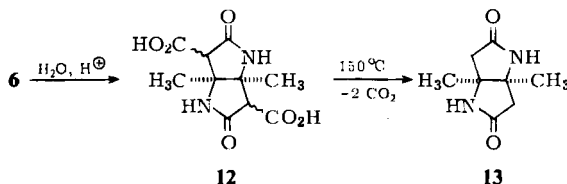
Für das Bislactam **6** sprechen im IR-Spektrum (KBr) NH-Banden bei 3290 und 3250, unkonjugiertes Nitril bei 2260 und eine starke Carbonylschwingung bei 1735 cm^{-1} , im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum ($[\text{D}_6]$ DMSO) drei Singulets bei $\delta = 1.40$ ppm (1-, 5- CH_3), 4.58 (4-, 8-H) und 9.07 (breit, NH) sowie im $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum ($[\text{D}_6]$ DMSO) fünf Signale bei $\delta = 20.0$ ppm (1-, 5- CH_3), 44.3 (C-4, -8), 64.2 (C-1, -5), 114.0 (4-, 8-CN) und 165.0 (C=O: C-3, C-7). Im Massenspektrum tritt das Molekül-Ion bei $m/e = 218$ auf, die Basisspitze bei $m/e = 135$ nach Abspaltung eines Cyanacetamidrestes. Alle übrigen Bruchstücke sind demgegenüber von nur geringer Intensität. Die planare Geometrie der Lactamgruppe läßt u. E. nur eine *cis*-Verknüpfung beider Ringe zu, die **6** entsprechende *trans*-Form konnte weder mit Kalotten- noch Dreiding-Modellen aufgebaut werden. Allerdings sind von Weinges und Mitarbb.²⁾ kürzlich neben den *cis*- auch die *trans*-1,5-Dimethyl-3,7-dithiabicyclo[3.3.0]octane dargestellt worden²⁾; hier ermöglichen offenbar die längeren C-S-Bindungen in Verbindung mit sp^3 -hybridisierten C-Atomen auch die *trans*-Verknüpfung beider 5-Ringe. Von den drei möglichen diastereomeren Formen kommen auf Grund der NMR-Spektren nur die beiden mit einer C_2 -Achse in Betracht. Wir bevorzugen die in **6** wiedergegebene Struktur, da das Diastereomere mit gegenteiliger Konfiguration an C-4 und C-8 durch die räumliche Nähe beider Nitrilgruppen destabilisiert sein sollte.

Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **6** zeigt neben den bereits diskutierten Signalen fünf kleine Singulets bei $\delta = 1.47$, 3.96, 4.58 (Schulter im Hauptsignal), 8.67 und 9.34 ppm. Diese deuten auf eine 10–15 proz. Verunreinigung hin, die sich allen Reinigungsversuchen entzog. Wir vermuten, daß diese Banden dem Diastereomeren ohne C_2 -Achse zugeordnet werden müssen, das sich in Lösung durch Racemisierung an C-4 und C-8 infolge der hier gebundenen aciden Protonen leicht bilden sollte. Diese Interpretation wird durch ein Hochtemperaturspektrum in $[\text{D}_6]$ DMSO gestützt. Bei 130°C ist nur noch ein scharfes Singulett für die Methylprotonen und ein breiteres Singulett für die aciden Protonen zu beobachten, während sich beim Abkühlen das zuvor beobachtete Gleichgewicht wieder einstellt.

Während **6** auch durch mehrstündiges Kochen in verd. Salzsäure nicht angegriffen wird, führt die Hydrolyse in konz. Salzsäure zur Dicarbonsäure **12**, die in Lösung als Diastereomerengemisch vorliegt.

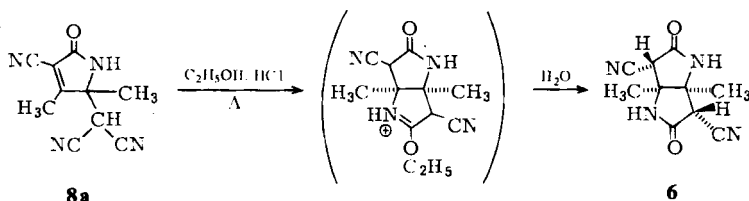
²⁾ K. Weinges, M. Weber und K. Klessing, Chem. Ber. **106**, 2305 (1973).

Das Anion besitzt laut $^1\text{H-NMR}$ eine C_2 -Achse und dürfte an C-4 und C-8 dieselbe Konfiguration aufweisen wie **6**. Beim Erwärmen in Dimethylsulfoxid decarboxyliert **12** unter Bildung des 1,5-Dimethyl-2,6-diaza-*cis*-bicyclo[3.3.0]octan-3,7-dions (**13**), das erwartungsgemäß für die vier Protonen an C-4 und C-8 im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum ein A_2B_2 -System aufweist. **13** widerstand weiteren sauren und basischen Hydrolyseversuchen.



Auf Grund der Summenformel $C_{10}H_8N_4O$ des Pyrrolinons **8a** muß eine Molekel Biacetyl mit zwei Molekeln Malononitril unter Austritt von einer Molekel Wasser reagiert haben. Das IR-Spektrum (KBr) zeigt eine scharfe NH-Bande bei 3330 cm^{-1} , je eine Bande für unkonjugiertes und konjugiertes Nitril bei 2250 bzw. 2220 cm^{-1} , eine intensive Carbonylschwingung bei 1730 , die im Vergleich mit **5** einem 5-Ring-Lactam zugeordnet werden könnte, und eine schwache $\text{C}=\text{C}$ -Absorption bei 1645 cm^{-1} . Für **8a** spricht auch das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum ($[\text{D}_6]$ Aceton) mit vier Singulets bei $\delta = 1.85\text{ ppm}$ (5-CH_3), 2.45 (4-CH_3), 5.22 (CH) und 8.50 (breit, NH).

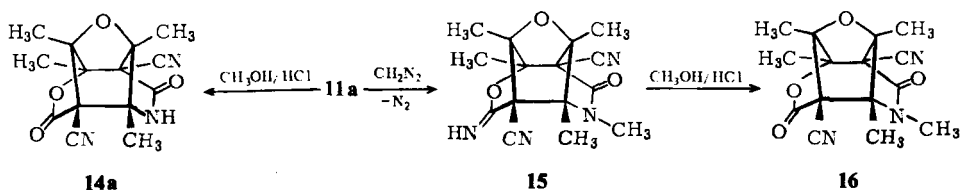
Ein Vergleich von **8a** mit **6** legt die Möglichkeit einer säurekatalysierten Cyclisierung von **8a** zu **6** nahe. Sie gelingt in siedendem wasserfreiem Äthanol bei längerem Einleiten von Chlorwasserstoff und verläuft vermutlich auf dem nachstehend skizzierten Weg.



Das Massenspektrum von **11a** enthält eine M^+ -Spitze bei $m/e = 286$ und bestätigt die Summenformel $C_{14}H_{14}N_4O_3$. Das IR-Spektrum (KBr) läßt mit einer sehr scharfen Bande bei 3255 und einer breiten bei $3300\text{--}3150\text{ cm}^{-1}$ zwei NH-Bindungen vermuten, deren Protonen im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum ($[\text{D}_6]$ DMSO/ $[\text{D}_6]$ Aceton) als breite Singulets bei $\delta = 8.7$ und 9.35 ppm erscheinen. Eine IR-Bande bei 2255 cm^{-1} ist nur mit unkonjugiertem Nitril vereinbar; weitere Absorptionen bei 1755 und 1705 cm^{-1} sprechen für ein 5-Ring-Lactam und eine $\text{C}=\text{N}$ -Doppelbindung. Außer den erwähnten NH-Protonen findet man im $^1\text{H-NMR}$ nur vier einander überlagernde Singulets im Bereich von 1.53 bis 1.63 ppm für vier etwas unterschiedlich gebundene Methylgruppen. Die $^{13}\text{C-NMR}$ -Signale der 14 Kohlenstoffatome liegen in den für **11a** zu erwartenden Bereichen (vgl. exp. Teil).

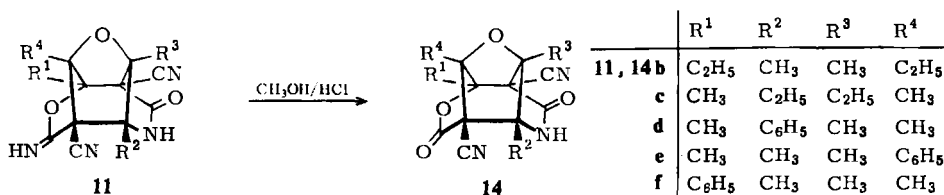
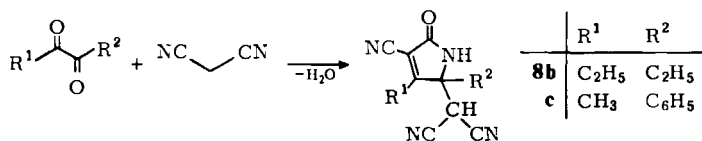
11a läßt sich mit Diazomethanlösung am Lactam-Stickstoff zu **15** methylieren; außerdem kann die Carbonimidgruppe zum Lacton verseift werden unter Bildung von **14a** bzw. **16**. Versuche, die Lactongruppe in **14a** durch Substitution eines O-Atoms in eine Lactam-

gruppierung zu überführen und dadurch einen Tetracyclus mit einer C₂-Achse zu erhalten, sind fehlgeschlagen. Sowohl in konz. wäßriger wie alkoholischer Ammoniaklösung als auch in flüssigem Ammoniak beobachteten wir stets die Abspaltung von Biacetyl unter Bildung von **6**.



Reaktion anderer 1,2-Diketone mit Malononitril

Die Umsetzung von 3,4-Hexandion oder 1-Phenyl-1,2-propandion mit Malononitril verläuft langsamer als die mit Biacetyl und erfordert eine höhere Piperidinkonzentration. In beiden Fällen lassen sich in geringer Ausbeute die zu **8a** analogen 3-Pyrrolin-2-one **8b, c** isolieren³⁾. Das sterisch stark gehinderte 2,5-Dimethyl-3,4-hexandion führt erst nach weiterer Erhöhung der Piperidinkonzentration zu einem kristallinen Reaktionsprodukt, das Piperidin als Bestandteil enthält und nicht näher untersucht wurde. Aus 1-Phenyl-1,2-propandion entsteht von den beiden möglichen Isomeren nur **8c**, denn die chemische Verschiebung der Methylprotonen im ¹H-NMR-Spektrum ([D₆]DMSO) beträgt δ = 2.14 ppm, und das Signal der Phenylprotonen erscheint als Singulett bei 7.59 ppm.



Die für **8a** diskutierte Umsetzung mit Biacetyl unter Bildung von **11a** gelingt auch bei den Homologen **8b** und **c** sowie bei anderen 1,2-Diketonen. Bei allen so erhaltenen Tetracyclen **11b–f** ließ sich die Carbonimidgruppe ähnlich leicht wie bei **11a** in eine Lactongruppe überführen unter Bildung von **14b–f**. Dabei fällt **11e** im Gemisch mit **11f** an; gleiches gilt für **14e** und **f**. Der Versuch einer Trennung wurde nicht unternommen.

³⁾ Das 3-Cyan-5-dicyanmethyl-4,5-diphenyl-3-pyrrolin-2-on (**8**, R¹, R² = C₆H₅) wurde kürzlich von J. W. Ducker und M. Gunter, Aust. J. Chem. **27**, 2229 (1974), zitiert nach Chem. Informationsdienst B, 3-209, S. 72 (1975), aus Malononitril und Benzil erhalten.

Ähnlich wie **8a** ist auch **8b, c** unter Säurekatalyse zu Homologen von **6** zu cyclisieren. Die dabei in geringer Ausbeute erhaltenen Produkte sind jedoch stark verunreinigt, so daß dieser Weg nicht weiter verfolgt wurde, zumal sich einfachere Synthesemöglichkeiten ergaben⁴⁾.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Verband der Chemischen Industrie danken wir für die Förderung dieser Untersuchungen.

Experimenteller Teil

Die spektroskopischen Daten wurden mit folgenden Geräten erhalten: IR-Spektren mit dem PE 257 der Firma Perkin-Elmer, Massenspektren mit dem Atlas CH-4 bzw. mit dem Varian MAT 111, ¹H-NMR-Spektren mit dem A 60-A bzw. T 60 und ¹³C-NMR-Spektren mit dem XL-100 der Varian Associates (Tetramethylsilan als innerer Standard, $\delta = 0.00$ ppm). Die Schmelzpunkte sind unkorrigiert.

5-Hydroxy-4,5-dimethyl-2-oxo-3-pyrrolin-3-carbonitril (5): 8.6 g (0.1 mol) Biacetyl und 13.2 g (0.2 mol) Malononitril werden in 300 ml Dichlormethan unter Zusatz von 0.5 ml Piperidin 30 min unter Rückfluß gekocht. Der nach Abziehen des Lösungsmittels verbleibende Rückstand wird portionsweise mit insgesamt 1 Liter siedendem Äther extrahiert. Einengen der vereinigten Ätherextrakte liefert 2.0 g (13 %) sehr feine farblose Nadeln, die aus Aceton, Acetonitril oder Nitromethan umkristallisiert werden. Schmp. 145 °C (Zers.).

C₇H₈N₂O₂ (152.2) Ber. C 55.25 H 5.29 N 18.41 Gef. C 55.59 H 5.29 N 18.56

1,5-Dimethyl-3,7-dioxo-2,6-diaza-cis-bicyclo[3.3.0]octan-4,8-dicarbonitril (6)

a) Aus Biacetyl und Malononitril: 8.6 g (0.1 mol) Biacetyl und 13.2 g (0.2 mol) Malononitril werden in 300 ml Dichlormethan nach Zusatz von 0.5 ml Piperidin, der 4 h später wiederholt wird, 24 h unter Rückfluß gekocht. Der entstandene Niederschlag wird abgesaugt, mit Dichlormethan sowie Aceton gewaschen und liefert nach mehrfachem Umkristallisieren aus siedendem Wasser 7.0 g (32 %) farblose Nadeln, die ab 225 °C unter Zersetzung schmelzen.

C₁₀H₁₀N₄O₂ (218.2) Ber. C 55.04 H 4.62 N 25.67 Gef. C 54.80 H 4.56 N 25.68

b) Aus **5**: In einer Lösung von 1.32 g (0.02 mol) Malononitril in 100 ml Dichlormethan werden 3.04 g (0.02 mol) **5** suspendiert. Nach Zusatz von 8 Tropfen Piperidin wird 4 h unter Rückfluß gekocht. Der entstandene Niederschlag liefert nach Waschen mit Aceton und Umkristallisation aus siedendem Wasser 3.5 g (80 %) **6**.

c) Aus **14a**: 2.1 g (0.075 mol) **14a** werden in 25 ml konzentrierter Ammoniaklösung 15 min zum Sieden erhitzt. Einengen auf 5 ml liefert **6** in 75 proz. Ausbeute.

d) Aus **8a**: Durch eine Lösung von 1.0 g (0.005 mol) **8a** in 50 ml absol. Äthanol wird 20 min trockener Chlorwasserstoff geleitet und anschließend 30 min unter Rückfluß gekocht. Der nach Abziehen des Lösungsmittels verbleibende klebrig-amorphe Rückstand wird in wenig warmem Wasser aufgenommen, wobei ein Gemisch aus **8a** und **6** auskristallisiert. **8a** wird durch Waschen mit Aceton entfernt und der aus 0.65 g (60 %) **6** bestehende Rückstand aus Wasser umkristallisiert.

(4-Cyan-2,3-dimethyl-5-oxo-3-pyrrolin-2-yl)malononitril (8a)

a) 8.6 g (0.1 mol) Biacetyl und 13.2 g (0.2 mol) Malononitril werden in 300 ml Dichlormethan zum Sieden erhitzt. Nach Zusatz von 0.5 ml einer Lösung von 0.5 ml Piperidin in 5 ml Dichlormethan wird 4 h am Wasserabscheider gekocht. Dabei werden ca. 1.8 ml Wasser gesammelt, und **8a** fällt aus. Umkristallisation aus Aceton, Äthanol oder Methanol liefert bis 9.0 g (45 %) farblose bis gelbliche Nadeln vom Schmp. 170 °C (Zers.).

⁴⁾ H. Roeber und K. Hartke, Chem. Ber. 108, 3262 (1975).

b) 8.6 g (0.1 mol) Biacetyl und 13.2 g (0.2 mol) Malononitril werden in 300 ml Benzol mit 0.75 g (0.01 mol) β -Alanin und 0.5 ml Eisessig am Wasserabscheider gekocht, bis ca. 1.8 ml Wasser ausgetreten sind. Das Benzol wird abgezogen und der blaugrüne, amorphklebrige Rückstand mehrfach aus Aceton, Methanol oder Äthanol umkristallisiert. Bis 11.0 g (55%).

$C_{10}H_8N_4O$ (200.2) Ber. C 59.99 H 4.02 N 27.98 Gef. C 60.13 H 4.20 N 28.17

(2,3-Diäthyl-4-cyan-5-oxo-3-pyrrolin-2-yl)malononitril (**8b**): Darstellung analog Variante a) von **8a** aus 11.4 g (0.1 mol) 3,4-Hexandion⁵⁻⁷⁾ und 13.2 g (0.2 mol) Malononitril mit 1.5 ml Piperidin. Umkristallisation aus Äthanol liefert 4.2 g (18%) farblose Kristalle vom Schmp. 163°C. – IR (KBr): 3360 (NH), 2250 (nicht konj. C \equiv N), 2235 (konj. C \equiv N), 1735 (Lactam-C=O), 1635 cm⁻¹ (C=C). – ¹H-NMR ([D₆]Aceton): δ = 0.88 ppm, 1.48 (2t, 2CH₃), 2.28, 2.78 (2q, 2CH₂), 5.15 (s, CH), 8.32 (s, breit, NH).

$C_{12}H_{12}N_4O$ (228.3) Ber. C 63.14 H 5.31 N 24.54 Gef. C 62.71 H 5.29 N 24.80

(4-Cyan-3-methyl-5-oxo-2-phenyl-3-pyrrolin-2-yl)malononitril (**8c**): 16.5 g (0.11 mol) 1-Phenyl-1,2-propandion^{8,9)} und 14.5 g (0.22 mol) Malononitril werden in 250 ml Dichlormethan zum Sieden erhitzt, mit 1.5 ml Piperidin versetzt und 5 h am Wasserabscheider gekocht. Der entstandene weiße, feinkristalline Niederschlag von 7.3 g (25%) **8c** wird abgesaugt, 3 mal mit Dichlormethan gewaschen und getrocknet. Schmp. 217°C (Zers.). IR (KBr): 3320 (NH), 2240 (konj. C \equiv N), 1725 (C=O), 1645 cm⁻¹ (C=C). – ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ = 2.14 ppm (s, CH₃), 6.65 (s, CH), 7.59 (s, 5 arom. H), 10.47 (s, breit, NH).

$C_{15}H_{10}N_4O$ (262.3) Ber. C 68.69 H 3.84 N 21.36 Gef. C 68.46 H 3.83 N 21.58

3-Imino-1,5,9,11-tetramethyl-7-oxo-2,10-dioxa-6-azatetracyclo[6.3.0.0^{4,11}.0^{5,9}]undecan-4,8-dicarbonitril (**11a**)

a) Die bei der Darstellung von **6** nach Variante a) erhaltene Mutterlauge wird im Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt, der zurückbleibende braunschwarze, klebrig-teerige Rückstand in möglichst wenig heißem Äthanol gelöst und bei 0°C der Kristallisation überlassen. Es fallen bis zu 5.6 g (40%) **11a** aus; aus siedendem Methanol glänzende Blättchen vom Schmp. > 220°C (Zers.).

b) 2.0 g (0.01 mol) **8a** werden in einer Lösung von 0.86 g (0.01 mol) Biacetyl in 50 ml Dichlormethan suspendiert und nach Zusatz von 2 Tropfen Piperidin 30 min unter Rückfluß gekocht. Das nach Abkühlen auf Raumtemp. in 90proz. Ausb. ausgefallene **11a** ist nach Waschen mit Dichlormethan und wenig kaltem Äthanol analysenrein. – ¹³C-NMR ([D₆]DMSO): δ = 12.2, 12.6, 17.8 und 18.3 ppm (1-, 5-, 9-, 11-CH₃), 60.8 und 61.5 (C-8, -4), 71.8, 92.2, 93.0 und 94.2 (C-5, -1, -9, -11), 112.5 und 113.1 (8-, 4-CN), 156.7 und 163.0 (C-3, -7).

$C_{14}H_{14}N_4O_3$ (286.3) Ber. C 58.74 H 4.93 N 19.57 Gef. C 58.95 H 5.12 N 19.53

1,11-Diäthyl-3-imino-5,9-dimethyl-7-oxo-2,10-dioxa-6-azatetracyclo[6.3.0.0^{4,11}.0^{5,9}]undecan-4,8-dicarbonitril (**11b**): Darstellung analog **11a** nach Variante b) aus 3.0 g (0.015 mol) **8a** und 1.7 g (0.015 mol) 3,4-Hexandion⁵⁻⁷⁾. Reinigung durch Lösen in Methanol und Fällern durch Wasserzusatz. 3.1 g (66%) farblose Kristalle vom Schmp. 201–203°C (Zers.). – IR (KBr): 3295, 3280, 3240 (NH), 2250 (C \equiv N), 1760 (C=O), 1718 cm⁻¹ (C=N). – ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ = 1.06 ppm, 1.15 (2t, 2CH₃), 1.47, 1.57 (2s, 2CH₃), 1.7–2.4 (2q, 2CH₂), 9.12, 9.64 (2s, breit, 2NH).

$C_{16}H_{18}N_4O_3$ (314.4) Ber. C 61.13 H 5.77 N 17.82 Gef. C 61.03 H 5.89 N 18.12

⁵⁾ K. Rühlmann, *Synthesis* **1971**, 236.

⁶⁾ A. T. Blomquist und A. Goldstein, *Org. Synth.*, Vol. **36**, S. 77.

⁷⁾ P. Ruggli und P. Zeller, *Helv. Chim. Acta* **28**, 741 (1945).

⁸⁾ W. H. Hartung und F. Crossley, *Org. Synth.*, Coll. Vol. **2**, 363 (1943).

⁹⁾ W. W. Hartman und L. J. Roll, *Org. Synth.*, Coll. Vol. **3**, 20 (1955).

5,9-Diäthyl-3-imino-1,11-dimethyl-7-oxo-2,10-dioxa-6-azatetracyclo[6.3.0.0^{4,11}.0^{5,9}]undecan-4,8-dicarbonitril (11c): Darstellung analog **11a** nach Variante b) aus 0.57 g (0.0025 mol) **8b** und 0.22 g (0.0025 mol) Biacetyl. Umkristallisation aus siedendem Methanol liefert 0.55 g (69%) farblose Kristalle vom Schmp. 198°C (Zers.). — IR (KBr): 3280, 3220, 3130 (NH), 2260 (C≡N), 1730 cm⁻¹ (C=O, C=N). — ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ = 1.03 ppm, 1.17 (2t, 2CH₃), 1.57, 1.60 (2s, 2CH₃), 1.70–2.30 (2q, 2CH₂), 9.20, 9.63 (2s, breit 2NH).

C₁₆H₁₈N₄O₃ (314.4) Ber. C 61.13 H 5.77 N 17.82 Gef. C 60.66 H 5.91 N 18.27

3-Imino-1,9,11-trimethyl-7-oxo-5-phenyl-2,10-dioxa-6-azatetracyclo[6.3.0.0^{4,11}.0^{5,9}]undecan-4,8-dicarbonitril (11d): Darstellung analog **11a** nach Variante b) aus 2.6 g (0.01 mol) **8c** und 0.86 g (0.01 mol) Biacetyl liefert nach Umkristallisieren aus Methanol/Wasser 1.7 g (49%) farblose Kristalle vom Schmp. 215–218°C (Zers.). — IR (KBr): 3275, 3240 (NH), 2245 (C≡N), 1765 (C=O), 1720 cm⁻¹ (C=N). — ¹H-NMR ([D₆]Aceton): δ = 1.38 ppm, 1.70, 1.92 (3s, 3CH₃), 7.59 (s, 5 arom. H), 8.47, 9.10 (2s, breit, 2NH).

C₁₉H₁₆N₄O₃ (348.4) Ber. C 65.51 H 4.63 N 16.08 Gef. C 65.83 H 4.92 N 16.22

3-Imino-1,5,9-trimethyl-7-oxo-11-phenyl-2,10-dioxa-6-azatetracyclo[6.3.0.0^{4,11}.0^{5,9}]undecan-4,8-dicarbonitril (11e) und 3-Imino-5,9,11-trimethyl-7-oxo-1-phenyl-2,10-dioxa-6-azatetracyclo[6.3.0.0^{4,11}.0^{5,9}]undecan-4,8-dicarbonitril (11f): Umsetzung von 2.0 g (0.01 mol) **8a** mit 1.5 g (0.01 mol) 1-Phenyl-1,2-propandion^{8,9} analog der Darstellung von **11a** nach Variante b) liefert nach Umkristallisieren aus Aceton ein Gemisch der Isomeren **11e** und **f**. — IR (KBr): 3340, 3280, 3260, 3240, 3160 (NH), 2250 (C≡N), 1755 (C=O), 1730 cm⁻¹ (C=N). — ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ = 1.17 ppm, 1.33, 1.50, 1.53, 1.68, 1.71 (6s, 6CH₃), 7.20–7.70 (m, 10 arom. H), 9.50, 9.90 (2s, breit, 4NH).

C₁₉H₁₆N₄O₃ (348.4) Ber. C 65.51 H 4.63 N 16.08 Gef. C 65.34 H 4.57 N 15.99

1,5-Dimethyl-3,7-dioxo-2,6-diaza-cis-bicyclo[3.3.0]octan-4,8-dicarbonensäure (12): 4.4 g (0.02 mol) **6** werden in 150 ml konz. Salzsäure zum Sieden erhitzt und nach vollständigem Lösen noch 75 min unter Rückfluß gekocht. Beim Stehenlassen über Nacht fallen 3.5 g (68%) farblose Nadeln aus, die nach Waschen mit Wasser analysenrein sind. Schmp. ab 140°C (Decarboxylierung). — IR (KBr): 3450 (OH), 3315 (NH), 1735, 1710, 1680 cm⁻¹ (C=O). — ¹H-NMR (als Na-Salz in D₂O): δ = 1.45 ppm (s, 2CH₃), 3.46 (s, 2CH).

C₁₀H₁₂N₂O₆ (256.2) Ber. C 46.88 H 4.72 N 10.93 Gef. C 46.73 H 4.95 N 11.14

1,5-Dimethyl-2,6-diaza-cis-bicyclo[3.3.0]octan-3,7-dion (13): 0.65 g (0.0025 mol) **12** werden in 1 ml DMSO 10 min auf 150°C erhitzt, 2 ml abkühlen und Stehenlassen über Nacht kristallisieren 0.25 g (60%) glänzende Nadeln aus, die erst oberhalb 300°C schmelzen. — IR (KBr): 2180, 2090 (NH); 1720, 1680 cm⁻¹ (C=O). — ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ = 1.21 ppm (s, 2CH₃), 2.28 (A₂B₂-System, 2CH₂), 7.86 (s, breit, 2NH).

C₈H₁₂N₂O₂ (168.2) Ber. C 57.12 H 7.19 N 16.65 Gef. C 56.92 H 6.97 N 16.33

Allgemeine Vorschrift zur Hydrolyse von 11a–f zu 14a–f: Die Iminoverbindung **11** wird in einem Gemisch aus 30 ml Methanol, 2 ml konz. Salzsäure und 5 ml Wasser 15 min unter Rückfluß erhitzt. Beim Abziehen des Methanols im Rotationsverdampfer fallen die Lactone **14** kristallin und zum Teil analysenrein aus.

1,5,9,11-Tetramethyl-3,7-dioxo-2,10-dioxa-6-azatetracyclo[6.3.0.0^{4,11}.0^{5,9}]undecan-4,8-dicarbonitril (14a): Farblose Kristalle vom Schmp. 255–257°C (Zers.). — IR (KBr): 3380 (NH), 2255 (C≡N), 1800 (Lacton-C=O), 1760 cm⁻¹ (Lactam-C=O). — ¹H-NMR ([D₆]Aceton): δ = 1.66 ppm, 1.70, 1.73, 1.77 (4s, 4CH₃), 8.62 (s, breit, NH).

C₁₄H₁₃N₃O₄ (287.0) Ber. C 58.53 H 4.57 N 14.62 Gef. C 57.92 H 4.63 N 14.91

1,11-Diäthyl-5,9-dimethyl-3,7-dioxo-2,10-dioxa-6-azatetracyclo[6.3.0.0^{4.11}.0^{5.9}]undecan-4,8-dicarbonitril (14b): Farblose Kristalle vom Schmp. 204–207°C. – IR (KBr): 3300 (NH), 2255 (C≡N), 1825 (Lacton-C=O), 1770 cm⁻¹ (Lactam-C=O). – ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ = 1.05 ppm, 1.13 (2t, 2CH₃), 1.51, 1.61 (2s, 2CH₃), 1.8–2.4 (2q, 2CH₂), 9.92 (s, breit, NH).

C₁₆H₁₇N₃O₄ (315.3) Ber. C 60.94 H 5.43 N 13.32 Gef. C 61.15 H 5.58 N 13.52

5,9-Diäthyl-1,11-dimethyl-3,7-dioxo-2,10-dioxa-6-azatetracyclo[6.3.0.0^{4.11}.0^{5.9}]undecan-4,8-dicarbonitril (14c): Zusätzliche Umkristallisation aus Chloroform liefert farblose Kristalle vom Schmp. 185°C. – IR (KBr): 3200, 3110 (NH), 2250 (C≡N), 1820 (Lacton-C=O), 1740 cm⁻¹ (Lactam-C=O). – ¹H-NMR ([D₆]Aceton): δ = 1.16 ppm, 1.30 (2t, 2CH₃), 1.75, 1.80 (2s, 2CH₃), 1.9–2.5 (2q, 2CH₂), 8.60 (s, breit, NH).

C₁₆H₁₇N₃O₄ (315.3) Ber. C 60.94 H 5.43 N 13.32 Gef. C 61.01 H 5.30 N 13.14

1,9,11-Trimethyl-3,7-dioxo-5-phenyl-2,10-dioxa-6-azatetracyclo[6.3.0.0^{4.11}.0^{5.9}]undecan-4,8-dicarbonitril (14d): Farblose Kristalle vom Schmp. 238–240°C (Zers.). – IR (KBr): 3310 (NH), 2250 (C≡N), 1810 (Lacton-C=O), 1765 cm⁻¹ (Lactam-C=O). – ¹H-NMR ([D₆]Aceton): δ = 1.40 ppm, 1.78, 1.92 (3s, 3CH₃), 7.59 (s, 5 arom. H), 9.27 (s, breit, NH).

C₁₉H₁₅N₃O₄ (349.4) Ber. C 65.32 H 4.33 N 12.03 Gef. C 65.56 H 4.42 N 12.00

1,5,9-Trimethyl-3,7-dioxo-11-phenyl-2,10-dioxa-6-azatetracyclo[6.3.0.0^{4.11}.0^{5.9}]undecan-4,8-dicarbonitril (14e) und *5,9,11-Trimethyl-3,7-dioxo-1-phenyl-2,10-dioxa-6-azatetracyclo[6.3.0.0^{4.11}.0^{5.9}]undecan-4,8-dicarbonitril (14f)*: Das Gemisch aus 11e und f liefert bei Hydrolyse ein Gemisch aus 14e und f. – IR (KBr): 3330 (NH), 2250 (C≡N), 1805 (Lacton-C=O), 1755 cm⁻¹ (Lactam-C=O). – ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ = 1.18 ppm, 1.45, 1.59, 1.71, 1.76 (5s ≅ 18H aus 6CH₃), 7.2–7.7 (m, 10 arom. H), 10.12 (s, breit, 2NH).

C₁₉H₁₅N₃O₄ (349.4) Ber. C 65.32 H 4.33 N 12.03 Gef. C 65.48 H 4.54 N 12.03

3-Imino-1,5,6,9,11-pentamethyl-7-oxo-2,10-dioxa-6-azatetracyclo[6.3.0.0^{4.11}.0^{5.9}]undecan-4,8-dicarbonitril (15): In eine Suspension von 1.4 g (0.005 mol) 11a in 150 ml Dichlormethan wird eine ätherische Lösung von 2.1 g (0.05 mol) Diazomethan getropft und unter gelegentlichem Umschwenken 2 Tage bei 5°C stehengelassen. Beim Einengen der entstandenen Lösung fallen 0.8 g (53%) farblose Kristalle aus, die aus Aceton umkristallisiert werden. Schmp. 248°C (Zers.). – IR (KBr): 3240 (NH), 2250 (C≡N), 1730 cm⁻¹ (C=O und C=N). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.60 ppm, 1.63, 1.66 (3s, 4CH₃), 2.90 (s, NCH₃), 7.60 (s, breit, NH).

C₁₅H₁₆N₄O₃ (300.3) Ber. C 59.99 H 5.37 N 18.66 Gef. C 59.57 H 5.47 N 18.46

1,5,6,9,11-Pentamethyl-3,7-dioxo-2,10-dioxa-6-azatetracyclo[6.3.0.0^{4.11}.0^{5.9}]undecan-4,8-dicarbonitril (16): 0.6 g (0.002 mol) 15 werden in einem Gemisch aus 30 ml Methanol, 2 ml konz. Salzsäure und 5 ml Wasser 30 min unter Rückfluß gekocht. Beim Einengen der Lösung fallen 0.55 g (91%) farblose Kristalle vom Schmp. 257–258°C analysenrein an. – IR (KBr): 2255 (C≡N), 1805 (Lacton-C=O), 1735 cm⁻¹ (Lactam-C=O). – ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ = 1.60 ppm, 1.6² 1.66, 1.70 (4s, 4CH₃), 2.80 (s, NCH₃).

C₁₅H₁₅N₃O₄ (301.3) Ber. C 59.79 H 5.02 N 13.95 Gef. C 59.94 H 5.12 N 14.18