

## Zur Reaktion von Biacetyl mit Malononitril unter Alkoholat-Katalyse

Klaus Hartke\*, Hubert Roeber und Rudolf Matusch

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 Alkoholat-Katalyse führt zu 1,5-Dimethyl-3,7-dioxo-2,8-diaza-*cis*-bicyclo[3.3.0]octan-4,6-dicarbonitril (**6**), das ebenfalls durch alkalikatalysierte Umlagerung der isomeren 2,6-Diaza-Verbindung **2** entsteht. **6** läßt sich mit Salzsäure zu der entsprechenden Dicarbonsäure **9** hydrolysieren und zu 1,5-Dimethyl-2,8-diaza-*cis*-bicyclo[3.3.0]octan-3,7-dion (**10**) decarboxylieren. Bromwasserstoffsäure überführt **6** in 1,5-Dimethyl-2,8-dioxa-*cis*-bicyclo[3.3.0]octan-3,7-dion (**8**), dessen Struktur durch einige zusätzliche Reaktionen abgesichert wird.

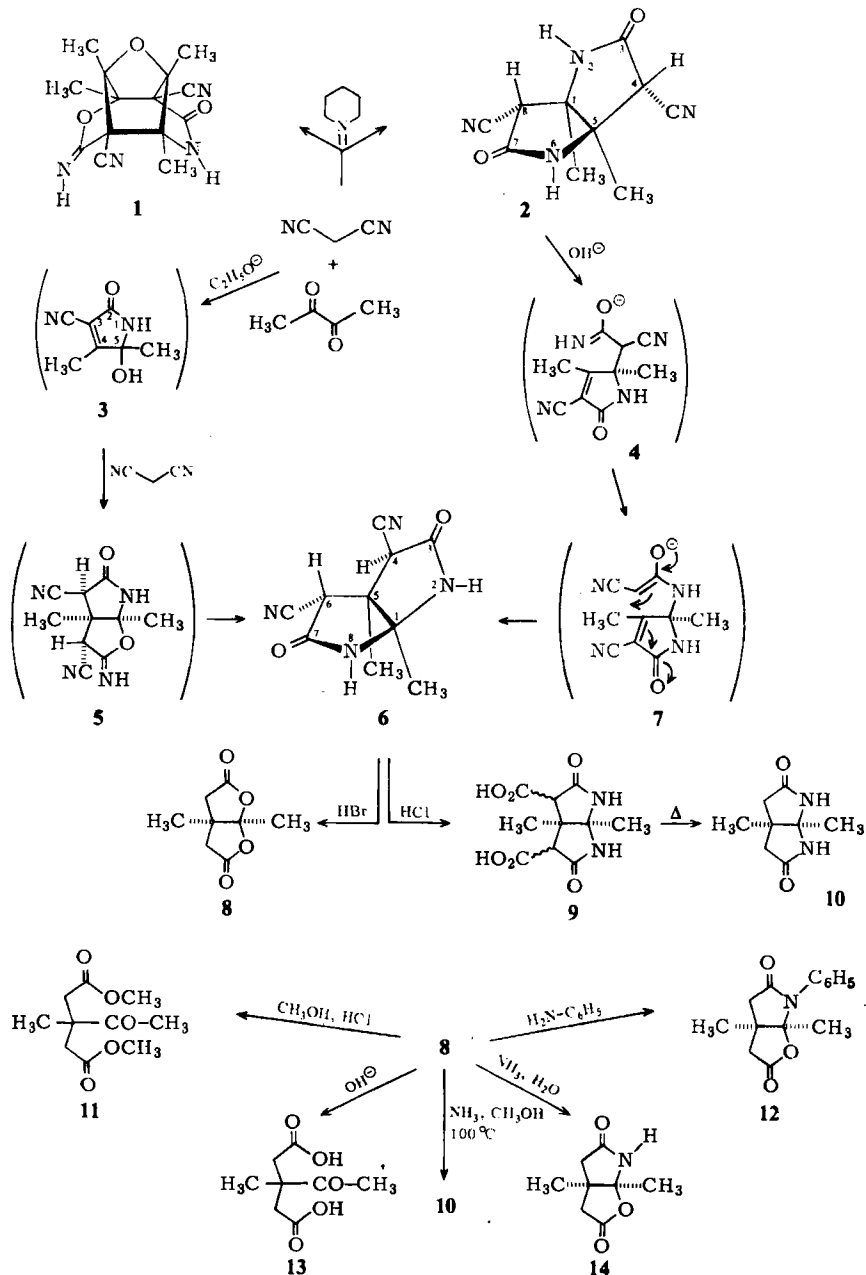
### Reaction of Biacetyl with Malononitrile Catalysed by Sodium Ethoxide

Reaction of biacetyl with malononitrile in the presence of sodium ethoxide leads to the formation of 1,5-dimethyl-3,7-dioxo-2,8-diaza-*cis*-bicyclo[3.3.0]octane-4,6-dicarbonitrile (**6**), which is also obtained by an alkali catalysed rearrangement of the isomeric 2,6-diaza compound **2**. Hydrolysis of **6** by hydrochloric acid yields the corresponding dicarboxylic acid **9**, decarboxylation 1,5-dimethyl-2,8-diaza-*cis*-bicyclo[3.3.0]octane-3,7-dione (**10**). Hydrolysis of **6** by hydrobromic acid leads to the formation of 1,5-dimethyl-2,8-dioxa-*cis*-bicyclo[3.3.0]octane-3,7-dione (**8**). The structure of **8** has been confirmed by some additional chemical transformations.

### Diskussion des Reaktionsablaufes

Die Umsetzung von Biacetyl mit Malononitril unter Piperidin-Katalyse führt zu dem Tetracyclus **1** und dem Bislactam **2** als Hauptprodukten<sup>1)</sup>. Bei Einsatz von Alkoholat als Katalysator entsteht ein isomeres Bislactam, für das nachstehend die Struktur **6** eines 1,5-Dimethyl-3,7-dioxo-2,8-diaza-*cis*-bicyclo[3.3.0]octan-4,6-dicarbonitrils abgeleitet wird. Auch hier verläuft die Reaktion vermutlich über das 3-Pyrrolin-2-on **3**, das allerdings nicht abgefangen werden konnte; andererseits entsteht **6** aus **3**<sup>1)</sup> in kürzerer Reaktionszeit und wesentlich höherer Ausbeute. Wie in Lit.<sup>1)</sup> erwähnt, dürfte **3** aus dem Mono-Knoevenagel-Produkt der Kondensation von Biacetyl und Malononitril unter Anlagerung von Wasser und anschließender Dimroth-Umlagerung entstehen. Nucleophile Addition einer zweiten Molekel Malononitril an C-4 des Pyrrolinons **3** liefert **5**, das unter erneuter Dimroth-Umlagerung in das Bislactam **6** übergeht. Aus der Mutterlauge des Reaktionsansatzes konnte das (4-Cyan-2,3-dimethyl-5-oxo-3-pyrrolin-2-yl)malononitril (vgl. **8a** in Lit.<sup>1)</sup>) in 40proz. Ausbeute isoliert werden.

<sup>1)</sup> H. Roeber, R. Matusch und K. Hartke, Chem. Ber. 108, 3247 (1975), vorstehend.



Überraschenderweise läßt sich das unter Piperidin-Katalyse erhaltene Bislactam **2**<sup>1)</sup> durch kurzfristiges Erhitzen in verdünnter äthanolischer oder methanolischer Kalilauge und anschließendes Ansäuern in 77proz. Ausbeute in das thermodynamisch stabilere Bislactam **6** umlagern. Diese Reaktion beginnt vermutlich mit der Abgabe eines aciden

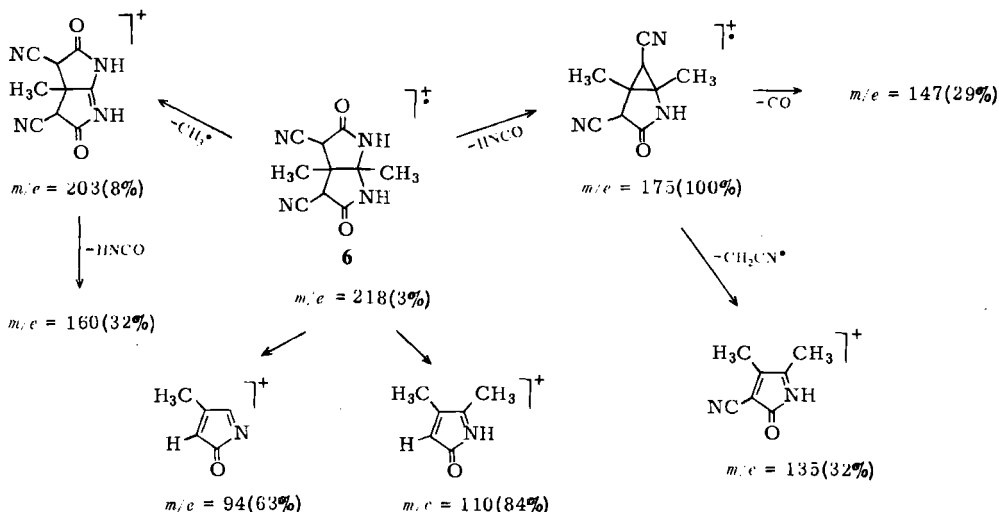
Protons von C-8 bzw. C-4 unter Bildung des zugehörigen Anions, das in das ringoffene Zwischenprodukt **4** übergeht. Eine 1,3-Umlagerung zu **7** mit anschließendem nucleophilen Angriff an der aktivierten Doppelbindung im 5-Ring könnte zu **6** führen.

### Identifizierung von **6**

**6** zeigt ein IR-Spektrum (KBr), das dem von **2** in vielen Bereichen stark ähnelt: 3315 und 3250 [Schulter] (NH), 2255 ( $C\equiv N$ , nicht konjugiert) sowie 1750 und  $1705\text{ cm}^{-1}$  ( $C=O$ ). Aus dem  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum ( $[D_6]$ DMSO) geht das Fehlen einer  $C_2$ -Achse oder einer Symmetrieebene klar hervor:  $\delta = 1.36$  und  $1.40\text{ ppm}$  (2s, 5-, 1- $\text{CH}_3$ ),  $4.51$  (s, 6-H),  $4.82$  (s, 4-H),  $9.20$  und  $9.34$  (2s, breit, 2NH). Daher kann an den chiralen C-Atomen C-4 und C-6 keine spiegelbildliche Konfiguration vorliegen. Die starke Verschiebungsdifferenz der quartären C-Atome C-1 und C-5 im  $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum ( $[D_6]$ DMSO) spricht für ihre Bindung an Nachbaratome stark unterschiedlicher Elektronegativität:  $\delta = 16.4\text{ ppm}$  (5- $\text{CH}_3$ ),  $21.1$  (1- $\text{CH}_3$ ),  $42.3$  und  $43.2$  (C-4, C-6),  $49.5$  (C-5),  $76.2$  (C-1),  $114.5$  und  $114.7$  (4-, 6-CN) sowie  $162.7$  und  $165.5$  (C-3, -7). Im Vergleich zu C-1 und C-5 in dem Bislactam **2**<sup>1)</sup>, die ein gemeinsames Signal bei  $64.2\text{ ppm}$  ergeben, erfährt das Signal von C-1 in **6** erwartungsgemäß eine Tieffeldverschiebung und das von C-5 eine Hochfeldverschiebung.

Das 2,8-Diaza-*cis*-bicyclo[3.3.0]octan-3,7-dion **6** zeichnet sich abweichend von 2,6-Diaza-*cis*-bicyclo[3.3.0]octan-3,7-dion **2** durch ein sehr differenziertes Fragmentierungsmuster im Massenspektrum aus. Deutlich tritt beispielsweise die Abspaltung der Methylgruppe an C-1 bei  $m/e = 203$  hervor. Der Verlust von Cyansäure aus dem Molekül-Ion führt zur Basisspitze  $m/e = 175$ ; andere Schlüsselbruchstücke sind dem Fragmentierungsschema zu entnehmen.

Zerfall von **6** im Massenspektrometer bei 70eV



Die saure Hydrolyse von **6** in siedender konz. Salzsäure führt zur Dicarbonsäure **9**, die ähnlich wie das Verseifungsprodukt von **2** (vgl. **12** in Lit.<sup>1)</sup>) als spektroskopisch schwer zu

charakterisierendes Diastereomergemisch anfällt, beim Erhitzen in Dimethylsulfoxid jedoch zu 1,5-Dimethyl-2,8-diaza-*cis*-bicyclo[3.3.0]octan-3,7-dion (**10**) decarboxyliert. **10** zeichnet sich im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum ( $[\text{D}_6]$ DMSO) erwartungsgemäß durch ein ange-deutetes  $\text{A}_2\text{B}_2$ -System aus:  $\delta = 1.10$  ppm (s, 5- $\text{CH}_3$ ), 1.34 (s, 1- $\text{CH}_3$ ), 2.25 (Zentrum  $\text{A}_2\text{B}_2$ -System, 4- und 6-H) sowie 8.33 (s, breit, 2NH). In siedender 48proz. Bromwasserstoffsäure läßt sich **6** zu dem Bislacton **8** der 3-Acetyl-3-methylglutarsäure (**13**) hydrolysie-ren.

## Reaktionen mit **8**

Eine **8** sehr ähnliche Verbindung, das 1-Methyl-2,8-dioxa-*cis*-bicyclo[3.3.0]octan-3,7-dion, ist bereits von *Emery*<sup>2)</sup> aus Acetessigester durch zweifache Alkylierung mit Bromessigester und anschließende Säurespaltung des Reaktionsproduktes dargestellt worden. Die spektroskopischen Daten des *Emery*-Lactons sind denen von **8** sehr ähnlich. Zur weiteren Absicherung der Struktur **8** haben wir in Anlehnung an *Emery* mit unserem Bislacton noch einige zusätzliche Umwandlungen durchgeführt. Die Reaktion in wasserfreiem Methanol mit trockenem Chlorwasserstoff liefert den 3-Acetyl-3-methylglutarsäure-dimethylester (**11**). Nach alkalischer Hydrolyse von **8** läßt sich durch vorsichtiges Ansäuern die 3-Acetyl-3-methylglutarsäure (**13**) ausfällen. Bei der Umsetzung von **8** mit Anilin oder mit konz. wäßriger Ammoniaklösung wird ein Lactonring in den zugehörigen Lactamring übergeführt unter Bildung von **12** bzw. **14**. Mit methanolischer Ammoniaklösung im Autoklaven erhält man das Bislactam **10**.

Der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* und dem *Verband der Chemischen Industrie* danken wir vielmals für die Förderung dieser Untersuchungen, Herrn Dr. G. Schaden für seine Hilfe bei der Interpretation der Massenspektren.

## Experimenteller Teil

Allgemeine Angaben und Geräte vgl. I. c.<sup>1)</sup>

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

a) Aus *Biacetyl* und *Malononitril*: In die Lösung von 2.3 g (0.1 mol) Natrium in 250 ml absol. Äthanol werden bei 0°C im Verlauf von 1 h unter Rühren 8.6 g (0.1 mol) *Biacetyl* und 13.2 g (0.2 mol) *Malononitril* in 100 ml absol. Äthanol getropft. Nach 4 stdg. Rühren bei ca. 5°C wird mit konz. Salzsäure (ca. 12 ml) auf pH 1 angesäuert und 1 h stehengelassen. Der gebildete Niederschlag (Natriumchlorid und **6**) wird abgesaugt, mit kaltem Äthanol gewaschen und 2 mal aus siedendem Wasser umkristallisiert. Bis zu 6.5 g (30%) farblose Kristalle vom Schmp. >223°C (Zers.). Aus Waschflüssigkeit und Mutterlauge können durch Einengen und Kühlen bis zu 8.0 g (40%) (4-Cyan-2,3-dimethyl-5-oxo-3-pyrrolin-2-yl)malononitril (vgl. **8a** in Lit.<sup>1)</sup>) gewonnen werden.

b) Aus **3**<sup>1)</sup>: In eine Lösung von 0.46 g (0.02 mol) Natrium in 50 ml absol. Äthanol werden bei 0°C 3.04 g (0.02 mol) **3** und 1.32 g (0.02 mol) *Malononitril* in 50 ml absol. Äthanol getropft und 3 h bei 0–5°C gerührt. Aufarbeitung wie oben liefert 3.5 g (80%) **6**.

c) Aus **2**: 1.1 g (0.005 mol) **2** werden in 20 ml Methanol suspendiert und durch tropfenweisen Zusatz von 10proz. methanolischer Kalilauge gelöst. Man erhitzt im Wasserbad 8 min zum

<sup>2)</sup> W. O. *Emery*, *Liebigs Ann. Chem.* **295**, 94 (1897).

Sieden und säuert die noch warme Lösung mit Salzsäure auf pH 1 an. Nach dem Abkühlen wird der entstandene Niederschlag (KCl und 6) aus siedendem Wasser umkristallisiert. Ausb. 0.85 g (77%).

$C_{10}H_{10}N_4O_2$  (218.2) Ber. C 55.04 H 4.62 N 25.67 Gef. C 54.99 H 4.71 N 26.13

*1,5-Dimethyl-2,8-dioxa-cis-bicyclo[3.3.0]octan-3,7-dion (8)*

a) In 240 ml siedende 48proz. Bromwasserstoffsäure werden 4.4 g (0.02 mol) 6 auf einmal eingetragen und 45 min unter Rückfluß gekocht. Die Lösung wird i. Vak. bis zur Trockne eingengt und die Festsubstanz in 100 ml heißem Aceton aufgenommen. Nach Filtrieren wird der Rückstand ( $NH_4Br$ ) mit Aceton gewaschen, Filtrat und Waschflüssigkeit werden zu einem zähen Sirup eingengt, mit 30 ml heißem Wasser versetzt und der Kristallisation überlassen. 2.1 g (62%) schwach gelbliche Blättchen oder Nadeln vom Schmp. 145–147°C (aus Wasser).

b) 0.9 g (0.005 mol) 13 werden in 10 ml 15proz. Salzsäure kurz aufgeköcht. Beim Abkühlen kristallisiert 8 aus; Ausb. quantitativ nach Einengen der Mutterlauge. — IR (KBr): 1795, 1785  $cm^{-1}$  (C=O). —  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta = 1.37$  ppm (s, 5- $CH_3$ ), 1.67 (s, 1- $CH_3$ ), 2.67 (angedeutetes  $A_2B_2$ -System, 2  $CH_2$ ).

$C_8H_{10}O_4$  (170.2) Ber. C 56.46 H 5.92 Gef. C 56.43 H 6.12

*1,5-Dimethyl-3,7-dioxo-2,8-diaza-cis-bicyclo[3.3.0]octan-4,6-dicarbonensäure (9)*: 2.18 g (0.01 mol) 6 werden in 100 ml konz. Salzsäure 80 min unter Rückfluß gekocht. Der beim Einengen verbleibende klebrige Rückstand wird in 50 ml warmem Äthanol aufgenommen, das ungelöste Ammoniumchlorid abfiltriert und das eingengte Filtrat fraktioniert aus Äthanol/Wasser kristallisiert. 9 wird dabei in stark schwankender Ausb. (bis 30%) als farblose Kristalle erhalten, die ab 140°C decarboxylieren. — IR (KBr): 3600–2500 (OH), 3310, 3290 (NH), 1755, 1730, 1720, 1655  $cm^{-1}$  (C=O).

$C_{10}H_{12}N_2O_6$  (256.2) Ber. C 46.87 H 4.72 N 10.93 Gef. C 46.63 H 5.27 N 10.72

*1,5-Dimethyl-2,8-diaza-cis-bicyclo[3.3.0]octan-3,7-dion (10)*

a) 1.3 g (0.005 mol) 9 werden in 3 ml DMSO 20 min auf 150°C erhitzt. Nach Abziehen des Lösungsmittels i. Vak. kristallisiert 10 in farblosen Kristallen vom Schmp. 293–295°C aus und ist nach Waschen mit kaltem Aceton analysenrein. Ausb. 0.8 g (94%).

b) 1.7 g (0.001 mol) 8 werden in 12 ml Methanol suspendiert und durch Einleiten von Ammoniak in Lösung gebracht. Die Lösung wird in einem Autoklaven bei 9 atü mit Ammoniak gesättigt und 5 h lang auf 100°C erhitzt. Nach dem Abkühlen fallen 1.6 g (94%) 10 kristallin aus. — IR (KBr): 3150, 3065 (NH), 1685  $cm^{-1}$  (C=O).

$C_8H_{12}N_2O_2$  (168.2) Ber. C 57.12 H 7.19 N 16.65 Gef. C 57.30 H 7.22 N 16.77

*3-Acetyl-3-methylglutarsäure-dimethylester (11)*: Die Lösung von 2.55 g (0.015 mol) 8 in 50 ml wasserfreiem Methanol wird mit trockenem HCl-Gas gesättigt. Nach 2 h wird i. Vak. eingengt und der Rückstand destilliert. 1.1 g (37%) farblose Flüssigkeit vom Sdp. 125–128°C/0.5 Torr. — IR (Film): 1745 (Ester-C=O), 1715  $cm^{-1}$  (Keton-C=O). —  $^1H$ -NMR ( $CCl_4$ ):  $\delta = 1.17$  ppm (s,  $CH_3$ ), 2.13 (s,  $CH_3CO$ ), 2.60 ( $A_2B_2$ -System, 2  $CH_2$ ), 3.57 (s, 2  $OCH_3$ ).

$C_{10}H_{16}O_5$  (216.2) Ber. C 55.55 H 7.45 Gef. C 55.37 H 7.47

*1,5-Dimethyl-8-phenyl-2-oxa-8-aza-cis-bicyclo[3.3.0]octan-3,7-dion (12)*: 1.7 g (0.01 mol) 8 werden mit 0.93 g (0.01 mol) Anilin 20 min auf 110°C erhitzt. Der Rückstand wird in wenig heißem Methanol gelöst, die Lösung bis zur beginnenden Trübung mit warmem Wasser versetzt und der Kristallisation überlassen. 2.1 g (84%) elfenbeinfarbene Kristalle vom Schmp. 199°C. — IR (KBr): 1780 (Lacton-C=O), 1705  $cm^{-1}$  (Lactam-C=O). —  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta = 1.37$  ppm (s, 5- $CH_3$ ), 1.43 (s, 1- $CH_3$ ), 2.63 (angedeutetes AB-System,  $CH_2$ ), 2.73 (angedeutetes AB-System,  $CH_2$ ), 7.34 (s, 5 arom. H).

$C_{14}H_{15}NO_3$  (245.3) Ber. C 68.56 H 6.16 N 5.71 Gef. C 68.23 H 6.07 N 5.60

*3-Acetyl-3-methylglutarsäure* (13): 3.4 g (0.02 mol) **8** werden in einer Lösung von 2.4 g (0.044 mol) Kaliumhydroxid in 60 ml Wasser unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen wird mit verd. Salzsäure vorsichtig auf pH 4 angesäuert. Man schüttelt 4 mal mit je 100 ml Äthylacetat aus, engt i. Vak. ein und kristallisiert den Rückstand aus Nitromethan um. 2.9 g (76%) farblose Kristalle vom Schmp. 96–97°C. – IR (KBr): 3340, 3500–2550 (OH), 1735 (Säure-C=O), 1695 cm<sup>-1</sup> (Keton-C=O). – <sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>): δ = 1.33 ppm (s, CH<sub>3</sub>), 2.03 (s, CH<sub>3</sub>CO), 2.77 (s, breit, 2CH<sub>2</sub>), 8.55 (s, breit, 2OH).

C<sub>8</sub>H<sub>12</sub>O<sub>5</sub> (188.2) Ber. C 51.06 H 6.42 Gef. C 50.86 H 6.53

*1,5-Dimethyl-2-oxa-8-aza-cis-bicyclo[3.3.0]octan-3,7-dion* (14): 0.55 g (0.003 mol) **8** werden in 15 ml konz. wäbr. Ammoniak suspendiert und unter gelegentlichem Umschwenken bei Raumtemp. stehengelassen. Die nach 4 h entstandene klare Lösung wird nach 24 h eingengt. Der klebrige Rückstand kristallisiert nach mehrtägigem Stehenlassen an der Luft und Anrühren mit Methanol. 0.3 g (53%) elfenbeinfarbene Kristalle vom Schmp. 192–195°C. – IR (KBr): 3200, 3105 (NH), 1780 (Lacton-C=O), 1700 cm<sup>-1</sup> (Lactam-C=O). – <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.33 ppm (s, 5-CH<sub>3</sub>), 1.60 (s, 1-CH<sub>3</sub>), 2.50 (AB-System, CH<sub>2</sub>), 2.69 (AB-System, CH<sub>2</sub>), 7.90 (s, breit, NH).

C<sub>8</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>3</sub> (169.2) Ber. C 56.80 H 6.55 N 8.28 Gef. C 56.71 H 6.68 N 8.29

[116/75]