

Kondensation von 1,2-Diketonen mit 2-Cyanacetamid

Hubert Roeber und Klaus Hartke*

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

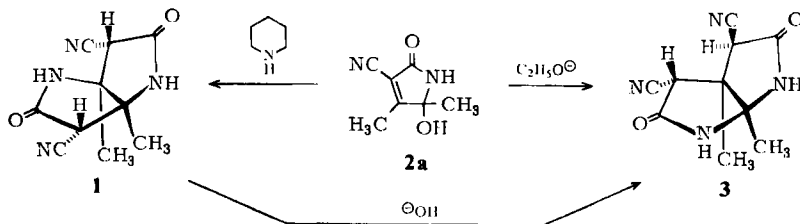
Eingegangen am 17. März 1975

Die Kondensation von 1,2-Diketonen mit 2-Cyanacetamid unter Piperidin-Katalyse führt zu den 4,5-Dialkyl(oder Diaryl)-5-hydroxy-2-oxo-3-pyrrolin-3-carbonitrilen **2a–f**, die unter Dehydratisierung in die 5-Alkyliden-Derivate **5**, **6** und **7** übergehen können. **2** reagiert mit Malononitril in Gegenwart von Piperidin zu den 2,6-Diaza-*cis*-bicyclo[3.3.0]octan-3,7-dionen (z. B. **8a**, **b**, **10**) und in Gegenwart von Alkalialkoholat zu den 2,8-Diaza-*cis*-bicyclo[3.3.0]octan-3,7-dionen (z. B. **9a**, **b**, **11**, **12**). Mit anderen Malonsäurederivaten wurden aus **2a** die Bicyclen **13**, **14** und **15** erhalten.

Condensation of 1,2-Diketones with 2-Cyanacetamide

Piperidine catalysis of the condensation between 1,2-diketones and 2-cyanacetamide leads to the formation of the 4,5-dialkyl(or diaryl)-5-hydroxy-2-oxo-3-pyrrolin-3-carbonitriles **2a–f**, which can be dehydrated to give the 5-alkyliden-derivatives **5**, **6**, and **7**. **2** reacts with malononitrile in the presence of piperidine to yield the 2,6-diaza-*cis*-bicyclo[3.3.0]octane-3,7-diones (e. g. **8a**, **b**, **10**) and in the presence of alkali alkoxides to yield the 2,8-diaza-*cis*-bicyclo[3.3.0]octane-3,7-diones (e. g. **9a**, **b**, **11**, **12**). Other malonic acid derivatives add **2a** to form the bicyclic compounds **13**, **14**, and **15**.

Wie in den beiden vorstehenden Arbeiten^{1, 2)} gezeigt wurde, reagiert 5-Hydroxy-4,5-dimethyl-2-oxo-3-pyrrolin-3-carbonitril (**2a**) mit Biacetyl unter Piperidinkatalyse in hoher Ausbeute zu 1,5-Dimethyl-3,7-dioxo-2,6-diaza-*cis*-bicyclo[3.3.0]octan-4,8-dicarbonitril (**1**) und unter Alkoholatkatalyse in ähnlich guter Ausbeute zu dem isomeren 1,5-Dimethyl-3,7-dioxo-2,8-diaza-*cis*-bicyclo[3.3.0]octan-4,6-dicarbonitril (**3**). Daher haben wir einen allgemeinen Syntheseweg für **2a** und dessen Homologe ausgearbeitet, um ihre Reaktion mit Malononitril und anderen Malonsäurederivaten untersuchen zu können.

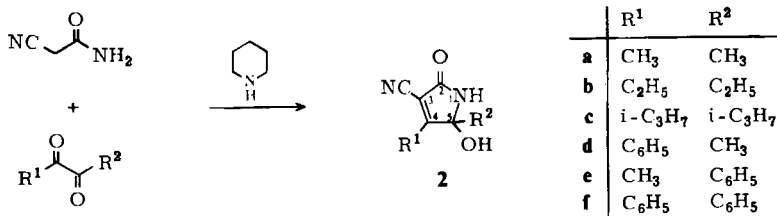


¹⁾ H. Roeber, R. Matusch und K. Hartke, Chem. Ber. 108, 3247 (1975).

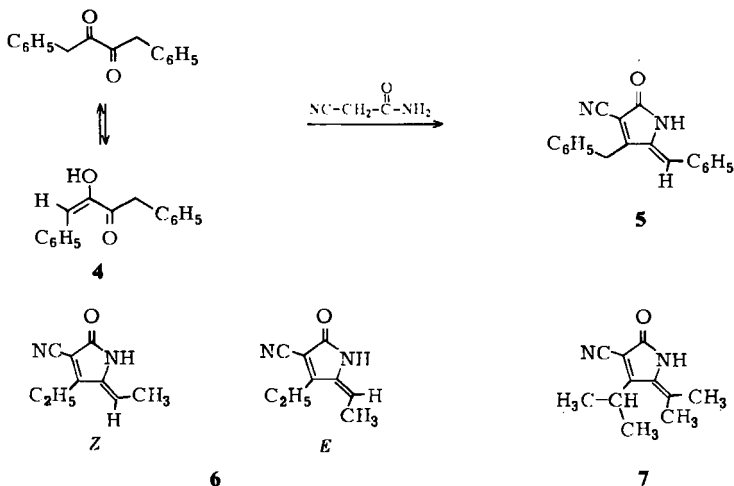
²⁾ K. Hartke, H. Roeber und R. Matusch, Chem. Ber. 108, 3256 (1975), vorstehend.

Darstellung der 2-Oxo-3-pyrrolin-3-carbonitrile 2

Erhitzt man äquimolare Mengen eines 1,2-Diketons und 2-Cyanacetamid nach Zugabe von Piperidin in siedendem Methylenechlorid bis zum Austritt der berechneten Menge Wasser, so bilden sich die Pyrrolinone **2** in zum Teil sehr guten Ausbeuten.



Bei Einsatz des unsymmetrischen 1-Phenyl-1,2-propandions haben wir die beiden theoretisch zu erwartenden Isomeren **2d** und **e** getrennt isolieren können. Im IR-Spektrum (KBr) von **2d** ist die C≡N-, C=O- und C=C-Absorption im Vergleich zu **2e** um 5 bis 20 cm⁻¹ langwellig verschoben; außerdem beobachtet man im ¹H-NMR-Spektrum ([D₆]DMSO) von **2d** ein aufgespaltenes Multiplett im Verhältnis 2:3 für die Phenylprotonen und ein bei relativ hohem Feld liegendes Singulett für die Methylgruppe (vgl. exp. Teil). Infolge des Chiralitätszentrums an C-5 sind die hieran gebundenen Methylenprotonen in **2b** und die entsprechenden Methylgruppen in **2c** diastereotop, was zusätzliche Aufspaltungen im ¹H-NMR-Spektrum verursacht.



Die Kondensation von 2-Cyanacetamid mit 1,4-Diphenyl-2,3-butandion (**4**), das nach Untersuchungen von *Chaykovsky* und Mitarbb.³⁾ in Tetrachlorkohlenstoff zu 72% in der Monoenolform vorliegt, führt nicht zum erwarteten Pyrrolinon **2**, sondern unter Verlust einer weiteren Molekel Wasser zu dem gelben 4-Benzyl-5-benzyliden-2-oxo-3-pyrrolin-3-carbonitril (**5**). Von den beiden möglichen geometrischen Isomeren bezüglich der semi-

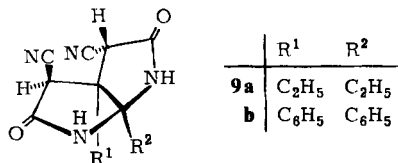
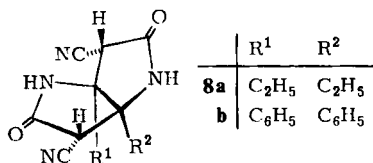
³⁾ *M. Chaykovsky, M. H. Lin und A. Rosowsky, J. Org. Chem. 37, 2018 (1972).*

cyclischen Doppelbindung wurde ausschließlich eines gebildet, dem wir – wie in **5** wiedergegeben – die *Z*-Form zuschreiben. Ein Modell des *E*-Isomeren zeigt eine starke sterische Behinderung zwischen den *o*-Protonen des Phenylringes an der semicyclischen Doppelbindung und den Methylenprotonen des Benzylrestes. Für die *Z*-Konfiguration spricht außerdem die paramagnetische Verschiebung des Signals des NH-Protons im Vergleich zu **6** und **7** als Folge des Anisotropieeffektes des dazu *cis*-ständigen Phenylringes.

Die bei **5** beobachtete Wasserabspaltung gelingt auch bei **2b** und **c** in Benzol mit etwas konz. Schwefelsäure als Katalysator unter Bildung von **6** und **7**. Auch **2a** und **d** verfärben sich unter diesen Bedingungen gelb bis tiefrot, ohne jedoch die gewünschten Dehydratisierungsprodukte zu liefern. Aus **2b** entsteht lediglich eines der beiden möglichen Isomeren von **6**; die vorliegenden spektroskopischen Daten erlauben u. E. keine Entscheidung zugunsten der *Z*- oder *E*-Form, wenn auch sterische Gründe für das *Z*-Isomere sprechen.

Reaktion von **2** mit Malononitril

Die Umsetzung von Malononitril mit **2b** verläuft analog der mit **2a** (vgl. Formelschema S. 3262); d. h. unter Piperidin-Katalyse entsteht die zu **1** analoge 2,6-Diaza-Verbindung **8a** und unter Alkoholat-Katalyse die zu **3** analoge 2,8-Diaza-Verbindung **9a**. Außerdem beobachtet man auch hier die Umlagerung²⁾ der 2,6-Diaza- in die 2,8-Diaza-Verbindung (**8a** → **9a**) unter kurzzeitiger Einwirkung heißer methanolischer Kalilauge. Die sterischen Verhältnisse entsprechen ebenfalls denen von **1** und **3**. **8a** besitzt eine C_2 -Achse und enthält laut ¹H-NMR-Spektrum ebenso wie **1** geringe Mengen des nicht abtrennbaren, unsymmetrischen Diastereomeren. Es entsteht ferner beim Einleiten von Chlorwasserstoff in eine siedende äthanolische Lösung von (2,3-Diäthyl-4-cyan-5-oxo-3-pyrrolin-2-yl)malononitril (vgl. Lit.¹⁾, Formel **8b**, bzw. Reaktionsfolge **8a** → **6**).



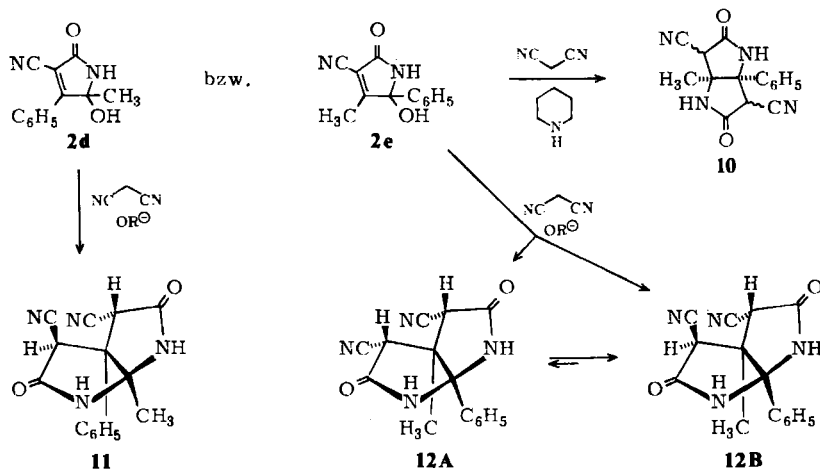
Erwartungsgemäß reagiert auch **2f** mit Malononitril nach Zusatz von Piperidin in in hoher Ausbeute zur 2,6-Diaza-Verbindung **8b**. Unter Alkoholat-Katalyse verläuft dieselbe Umsetzung allerdings nicht mehr so einheitlich wie bei **2a** und **b**, denn es entsteht neben **9b** als Hauptprodukt auch ein geringer Prozentsatz an **8b**. Die Strukturzuordnung zur 2,6-Diaza- oder zur 2,8-Diaza-Reihe läßt sich an Hand der spektroskopischen Daten eindeutig treffen. So zeigt das Massenspektrum von **9b** eine für 2,8-Diaza-Verbindungen typische Fragmentierung (vgl. die hierzu analoge Diskussion Lit.²⁾); außerdem erscheinen im ¹H-NMR-Spektrum ([D₆]DMSO) zwei Singulets für die Phenylprotonen ($\delta = 7.10$ und 7.18 ppm) und zwei Singulets für die NH-Protonen ($\delta = 9.93$ und 10.14 ppm).

Komplexer werden die sterischen Verhältnisse bei den Umsetzungsprodukten der Pyrrolinone **2d** und **e** mit Malononitril. Unter Piperidinkatalyse liefern beide 1-Methyl-3,7-dioxo-5-phenyl-2,6-diaza-*cis*-bicyclo[3.3.0]octan-4,8-dicarbonitril (**10**), für das vier diastereomere Formen denkbar sind. Laut ¹H-NMR-Spektrum überwiegt ein Diastereo-

meres zu etwa 80%, daneben finden sich jedoch noch zwei weitere. Eine sichere Aussage über die entsprechenden Konfigurationen an C-4 und C-8 ist u. E. nicht möglich.

Die alkoholatkatalysierte Reaktion von **2d** und **e** mit Malononitril liefert erwartungsgemäß unterschiedliche 2,8-Diaza-Verbindungen, da diese vermutlich über eine Michael-Addition an die Doppelbindung, Ringschluß zum Carbonimid und dessen anschließende Dimroth-Umlagerung entstehen. Aus **2d** erhält man auf diesem Weg 1-Methyl-3,7-dioxo-5-phenyl-2,8-diaza-*cis*-bicyclo[3.3.0]octan-4,6-dicarbonitril (**11**), für das drei diastereomere Formen in Betracht gezogen werden müssen – zwei Mesoformen mit spiegelbildlicher Konfiguration an C-4 und C-6 sowie ein Racemat. Das ¹H-NMR-Spektrum beweist mit zwei unterschiedlichen Signalen für die NH-Protonen und die Protonen an C-4 bzw. C-6 eindeutig die in **11** wiedergegebene chirale Form.

Bei der Umsetzung von **2e** mit Malononitril fällt ein Gemisch der beiden Diastereomere **12A** und **B** an, die sich daraus in nahezu reiner Form isolieren lassen. Bei der *meso*-Form kann es sich nur um **12A** mit voneinander abgewandten Nitrilgruppen handeln, da das Diastereomere mit gegenteiliger Konfiguration an C-4 und C-6 infolge sterischer Behinderung aus Kalottenmodellen nicht aufzubauen ist. Als thermodynamisch instabileres Isomeres lagert sich **12A** in Lösung (z. B. durch zweitägiges Stehenlassen in [D₆]-DMSO) weitgehend in das optisch aktive **12B** um. Das Gleichgewichtsgemisch in [D₆]DMSO besteht aus ≈ 18% **12A** und ≈ 82% **12B**. In geringer Ausbeute entsteht **12B** auch durch Umlagerung von **10** mit methanolischer Kalilauge. Die sterisch günstigere 1-Stellung der Phenylgruppe in **12** erklärt, warum dabei nicht gleichzeitig **11** gebildet wird.

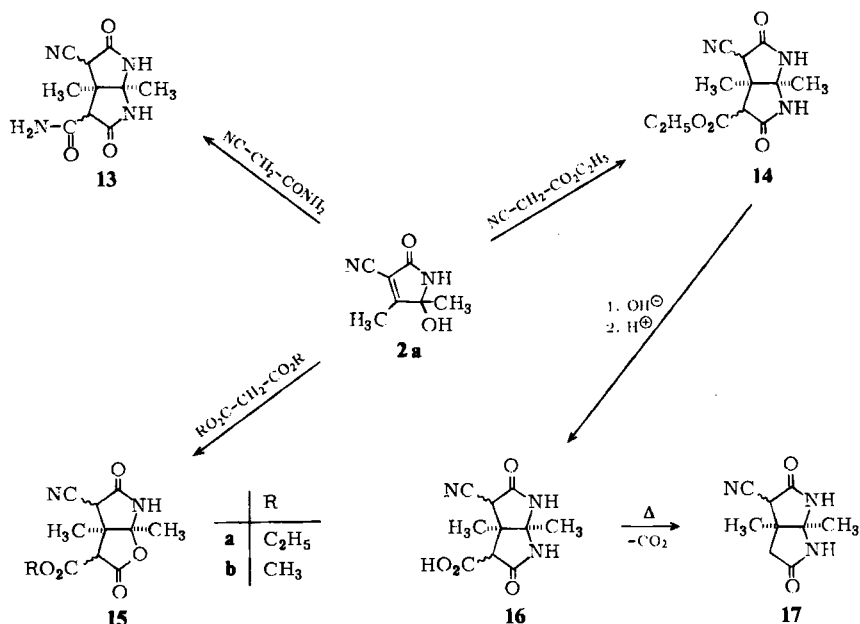


Reaktion von **2a** mit Malonsäurederivaten

Die Kondensation von **2a** mit 2-Cyanacetamid führt sowohl unter Piperidin-Katalyse als auch unter Alkalialkohol-Katalyse zu demselben Bislactam **13**. Dabei lassen sich mit Alkalialkoholat erheblich bessere Ausbeuten erzielen. Die Zugehörigkeit zur 2,8-Diaza-Reihe wird u. a. dadurch bestätigt, daß **3** beim Erhitzen in siedender konz. Salzsäure ebenfalls **13** als Verseifungszwischenprodukt bildet. Von den vier möglichen Diastereomeren der Struktur **13** liegt laut ¹H-NMR-Spektrum zu wenigstens 95% nur eines vor.

Mit Cyanessigsäure-äthylester reagiert **2a** zum Bislactam **14**, das ebenfalls als Diastereomergemisch anfällt. Selbst **17**, das durch alkalische Verseifung von **14** zur Monocarbonsäure **16** und deren anschließende Decarboxylierung erhältlich ist, besteht aus den beiden möglichen Konfigurationsisomeren an C-4.

Durch Umsetzung von **2a** mit Malonsäure-dimethyl- und -diäthylester in Gegenwart von Alkalialkoholat entstehen die Bicyclen **15a** und **b**. Auch hier ist die Frage der Stereochemie ungeklärt; mit Sicherheit läßt sich nur sagen, daß sich ein Gemisch aus mindestens zwei Diastereomeren bildet.



Der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Verband der Chemischen Industrie sind wir für die Förderung dieser Arbeit zu besonderem Dank verpflichtet.

Experimenteller Teil

Allgemeine Angaben und Geräte vgl. I. c.¹⁾

5-Hydroxy-2-oxo-3-pyrrolin-3-carbonitril **2a-f**

Allgemeine Darstellungsvorschrift: In der Lösung von 0.2 mol Diketon in 450 ml Dichlormethan werden 0.2 mol 2-Cyanacetamid suspendiert und das Gemisch nach Zusatz von 0.2–0.5 ml Piperidin am Wasserabscheider gekocht, bis die berechnete Menge Wasser ausgetreten ist. Die Reaktionsprodukte fallen z. T. während der Reaktion kristallin aus oder können durch Einengen der Reaktionslösung gewonnen werden. In einigen Fällen wurden in Abhängigkeit von dem zur Umkristallisation verwendeten Lösungsmittel unterschiedliche IR-Spektren beobachtet.

5-Hydroxy-4,5-dimethyl-2-oxo-3-pyrrolin-3-carbonitril (2a**):** 28.1 g (92%) farblose Nadeln. Für analytische und spektroskopische Daten vgl. I. c.¹⁾

4,5-Diäthyl-5-hydroxy-2-oxo-3-pyrrolin-3-carbonitril (2b): 15.0 g (42%) farblose, seidig glänzende Nadeln vom Schmp. 139–144°C (Zers.) aus Dichlormethan. – IR (KBr): 3380 (OH), 3270 (NH), 2230 (C≡N), 1725 (C=O), 1670 cm⁻¹ (C=C). – ¹H-NMR ([D₆]Aceton): δ = 0.84 ppm (t, 5-CCH₃), 1.39 (t, 4-CCH₃), 1.93 (2q, 5-CH₂), 2.63 (q, 4-CH₂), 5.30 (s, OH), 7.92 (s, breit, NH).

C₉H₁₂N₂O₂ (180.2) Ber. C 59.99 H 6.71 N 15.55 Gef. C 60.15 H 6.74 N 15.99

5-Hydroxy-4,5-diisopropyl-2-oxo-3-pyrrolin-3-carbonitril (2c) fällt erst beim Einengen aus und liefert aus Chloroform 12.6 g (31%) farblose Nadeln vom Schmp. 173–175°C (Zers.). – IR (KBr): 3350 (OH), 3310 (NH), 2235 (C≡N), 1715 (C=O), 1645 cm⁻¹ (C=C). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.74 ppm (d, 3H), 1.12 (d, 3H), 1.40 (d, 6H), 1.9–3.1 (m, breit, CH), 3.90 (s, OH), 7.00 (s, breit, NH).

C₁₁H₁₆N₂O₂ (208.3) Ber. C 63.44 H 7.74 N 13.45 Gef. C 63.26 H 7.94 N 13.66

5-Hydroxy-5-methyl-2-oxo-4-phenyl-3-pyrrolin-3-carbonitril (2d) fällt beim Einengen der Reaktionslösung auf ca. 70 ml aus und liefert aus Dichlormethan 25.2 g (59%) farblose Kristalle vom Schmp. 180–182°C (Zers.). Die Mutterlauge wird zur Gewinnung von **2e** aufgearbeitet. – IR (KBr): 3370 (OH), 3200 (NH), 2215 (C≡N), 1720 (C=O), 1667 cm⁻¹ (C=C). – ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ = 1.50 ppm (s, CH₃), 6.80 (s, breit, OH), 7.5–7.8 (m, 3H), 7.9–8.2 (m, 2H), 9.17 (s, breit, NH).

C₁₂H₁₀N₂O₂ (214.2) Ber. C 67.28 H 4.70 N 13.07 Gef. C 67.44 H 4.57 N 12.93

5-Hydroxy-4-methyl-2-oxo-5-phenyl-3-pyrrolin-3-carbonitril (2e): Die Mutterlauge von **2d** wird zu einem dicken Sirup eingengt. Beim Aufnehmen in Chloroform bleibt **2d** weitgehend ungelöst. Einengen der Chloroformlösung und fraktionierte Kristallisation aus Chloroform/Äther liefert 11.6 g (27%) **2e** in farblosen Kristallen vom Schmp. 170–172°C. – IR (KBr): 3370 (OH), 3350 (NH), 2235 (C≡N), 1725 (C=O), 1675 cm⁻¹ (C=C). – ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ = 1.90 ppm (s, CH₃), 7.02 (s, 1H), 7.37 (s, 5H), 9.35 (s, breit, NH).

C₁₂H₁₀N₂O₂ (214.2) Ber. C 67.28 H 4.70 N 13.07 Gef. C 67.37 H 5.00 N 13.06

5-Hydroxy-2-oxo-4,5-diphenyl-3-pyrrolin-3-carbonitril (2f): Umkristallisation aus Dichlormethan oder Nitromethan liefert 22.4 g (81%) elfenbeinfarbene Nadeln vom Schmp. 179°C. – IR (KBr): 3450–3150 (OH, NH), 2220 (C≡N), 1715 cm⁻¹ (C=O). – ¹H-NMR ([D₆]Aceton): δ = 6.47 ppm (s, breit, OH), 7.2–8.0 (m, 10H), 8.40 (s, breit, NH).

C₁₇H₁₂N₂O₂ (276.3) Ber. C 73.90 H 4.38 N 10.14 Gef. C 73.90 H 4.39 N 9.98

(*Z*)-**4-Benzyl-5-benzyliden-2-oxo-3-pyrrolin-3-carbonitril (5):** 21.4 g (90 mmol) 1,4-Diphenyl-2,3-butandion³⁾ werden mit 7.55 g (90 mmol) 2-Cyanacetamid in 450 ml Dichlormethan unter Zusatz von 0.5 ml Piperidin 48 h am Wasserabscheider gekocht. Die Lösung wird auf ca. 100 ml eingengt und gekühlt. Die ausgefallenen gelben Kristalle (11.8 g, 43%) sind nach Waschen mit heißem Äthanol oder Aceton analysenrein. Schmp. ab 220°C (Zers.). – IR (KBr): 3200 (NH), 2230 (C≡N), 1675 (C=O), 1640 cm⁻¹ (C=C). – ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ = 4.23 ppm (s, CH₂), 6.90 (s, 1H), 7.3–7.9 (m, 10 arom. H), 10.80 (s, breit, NH).

C₁₉H₁₄N₂O (286.3) Ber. C 79.70 H 4.93 N 9.78 Gef. C 79.96 H 5.00 N 9.91

4-Äthyl-5-äthyliden-2-oxo-3-pyrrolin-3-carbonitril (6): 1.8 g (10 mmol) **2b** werden in 60 ml Benzol suspendiert und nach Zusatz von 4 Tropfen konz. Schwefelsäure 20 min am Wasserabscheider erhitzt. Der nach Abziehen des Benzols verbliebene Rückstand liefert nach 2maligem Umkristallisieren aus Äthanol 1.0 g (58%) blaß orangefarbene Kristalle vom Schmp. 178°C (Zers.). – IR (KBr): 3150 (NH), 2225 (C≡N), 1687 (C=O), 1652 cm⁻¹ (C=C). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.33 ppm (t, CH₃), 2.10 (d, CH₃), 2.73 (t, CH₂), 5.86 (q, CH), 10.1 (s, breit, NH).

C₉H₁₀N₂O (162.2) Ber. C 66.64 H 6.21 N 17.27 Gef. C 66.48 H 6.24 N 17.15

4-Isopropyl-5-isopropyliden-2-oxo-3-pyrrolin-3-carbonitril (7): Analog **6** aus 2.1 g (10 mmol) **2c**. Aus Äthanol 0.95 g (52%) orangefarbene Nadeln vom Schmp. 188°C (Zers.). – IR (KBr): 3190 (NH), 2225 (C≡N), 1685 (C=O), 1630 cm⁻¹ (C=C). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.41 ppm (d, 2CH₃), 2.17 (s, CH₃), 2.20 (s, CH₃), 3.37 (spt, CH), 10.30 (s, breit, NH).

C₁₁H₁₄N₂O (190.3) Ber. C 69.45 H 7.42 N 14.72 Gef. C 69.31 H 7.53 N 14.67

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

a) In einer Lösung von 0.33 g (5 mmol) Malononitril in 50 ml Dichlormethan werden 0.9 g (5 mmol) **2b** suspendiert und nach Zusatz von 8 Tropfen Piperidin 40 h unter Rückfluß gekocht. Der entstandene Niederschlag wird abgesaugt und liefert nach Umkristallisieren aus Wasser 0.8 g (65%) farblose Kristalle vom Schmp. 248°C (Zers.).

b) 2.3 g (10 mmol) (2,3-Diäthyl-4-cyan-5-oxo-3-pyrrolin-2-yl)malononitril (**8b** in Lit.¹⁾) werden in 50 ml absol. Äthanol gelöst. Man leitet 20 min trockenes HCl-Gas ein und erhitzt weitere 30 min zum Sieden. Einengen zur Trockne und Umkristallisieren des klebrigen Rückstandes aus siedendem Wasser liefert 1.4 g (56%) **8a**. – IR (KBr): 3210, 3120 (NH), 2260 (C≡N), 1735, 1720 cm⁻¹ (C=O). – ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ = 1.00 ppm (t, 2CH₃), 1.72 (q, 2CH₂), 4.47 (s, 2H), 9.25 (s, breit, 2NH).

C₁₂H₁₄N₄O₂ (246.3) Ber. C 58.53 H 5.73 N 22.75 Gef. C 58.85 H 5.66 N 22.64

3,7-Dioxo-1,5-diphenyl-2,6-diaza-cis-bicyclo[3.3.0]octan-4,8-dicarbonitril (**8b**): Analog der Darstellung von **8a** nach Variante a) aus 2.76 g (10 mmol) **2f** und 0.66 g (10 mmol) Malononitril. Umkristallisation aus Methanol/Wasser und aus Nitromethan liefert 2.9 g (85%) farblose, glänzende Blättchen vom Schmp. 235°C (Zers.). – IR (KBr): 3265 (NH), 2260 (C≡N), 1755, 1733 cm⁻¹ (C=O). – ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ = 5.47 ppm (s, 2H), 6.9–7.4 (m, 10H), 9.84 (s, breit, 2NH).

C₂₀H₁₄N₄O₂ (342.4) Ber. C 70.17 H 4.12 N 16.36 Gef. C 70.33 H 4.14 N 16.56

1,5-Diäthyl-3,7-dioxo-2,8-diaza-cis-bicyclo[3.3.0]octan-4,6-dicarbonitril (**9a**)

a) In eine gerührte Lösung von 0.46 g (20 mmol) Natrium in 50 ml absol. Äthanol wird bei 0°C eine Lösung von 3.6 g (20 mmol) **2b** und 1.3 g (20 mmol) Malononitril in 20 ml Äthanol getropft und 3 h bei 0–5°C gerührt. Durch Ansäuern auf pH 1 mit konz. Salzsäure und Umkristallisation des dabei entstandenen Niederschlags aus siedendem Wasser erhält man 4.2 g (86%) farblose Kristalle vom Schmp. 245°C (Zers.).

b) 0.55 g (2.5 mmol) **8a** werden in wenig Methanol suspendiert und durch tropfenweisen Zusatz von 1 N methanolischer Kalilauge gelöst. Man erhitzt 10 min im siedenden Wasserbad und säuert sofort mit verd. Salzsäure auf pH 1 an. Aus dem beim Abkühlen auskristallisierenden Niederschlag werden durch fraktionierte Kristallisation 0.25 g (48%) **9a** gewonnen. – IR (KBr): 3280, 3170, 3120 (NH), 2258 (C≡N), 1755, 1713 cm⁻¹ (C=O). – ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ = 0.98 ppm (t, CH₃), 1.03 (t, CH₃), 1.5–2.1 (2q, 2CH₂), 4.41 (s, CH), 4.83 (s, CH), 9.30 (s, breit, NH), 9.36 (s, breit, NH).

C₁₂H₁₄N₄O₂ (246.3) Ber. C 58.53 H 5.73 N 22.75 Gef. C 58.55 H 5.77 N 23.01

3,7-Dioxo-1,5-diphenyl-2,8-diaza-cis-bicyclo[3.3.0]octan-4,6-dicarbonitril (**9b**): 2.76 g (10 mmol) **2f** und 0.66 g (10 mmol) Malononitril werden unter Alkoholatkatalyse analog zur Darstellung von **9a** nach Variante a) umgesetzt. Beim Ansäuern fällt ein Gemisch aus **8b** und **9b** aus, aus dem durch fraktionierte Kristallisation aus Methanol, Methanol/Wasser und Nitromethan **9b** in farblosen Kristallen vom Schmp. 239°C (Zers.) gewonnen werden kann. Ausb. 2.5 g (73%) Rohprodukt. – IR (KBr): 3265 (NH), 2260 (C≡N), 1755, 1730 cm⁻¹ (C=O). – ¹H-NMR ([D₆]DMSO/[D₆]Benzol): δ = 5.43 und 5.57 ppm (2s, 4-, 6-H), 6.9–7.4 (m, 10H), 10.00 (s, breit, NH), 10.20 (s, breit, NH).

C₂₀H₁₄N₄O₂ (342.4) Ber. C 70.17 H 4.12 N 16.36 Gef. C 69.67 H 4.02 N 16.44

1-Methyl-3,7-dioxo-5-phenyl-2,6-diaza-cis-bicyclo[3.3.0]octan-4,8-dicarbonitril (10): Analog der Darstellung von **8a** nach Variante a) aus **2d** (Ausb. 25%) oder **2e** (Ausb. 70%). Farblose bis gelbliche Kristalle vom Schmp. 213°C. Die IR-Spektren verschiedener beim Umkristallisieren erhaltener Fraktionen sind besonders im Bereich der C–H-Valenzschwingungen sehr variabel. – IR (KBr): 3270 (NH), 2260 (C≡N), 1725 cm⁻¹ (C=O). – ¹H-NMR ([D₆]DMSO), Hauptkomponente des Diastereomergemisches: δ = 1.02 ppm (s, CH₃), 4.57 (s, CH), 5.54 (s, CH), 7.50 (s, 5H), 9.30 (s, breit, NH), 9.70 (s, breit, NH).

C₁₅H₁₂N₄O₂ (280.3) Ber. C 64.28 H 4.32 N 19.99 Gef. C 64.41 H 4.18 N 20.62

1-Methyl-3,7-dioxo-5-phenyl-2,8-diaza-cis-bicyclo[3.3.0]octan-4,6-dicarbonitril (11): Analog der Darstellung von **9a** nach Variante a) werden 4.3 g (20 mmol) **2d** und 1.3 g (20 mmol) Malononitril umgesetzt. Umkristallisation aus siedendem Wasser liefert 3.6 g (64%) farblose Kristalle vom Schmp. 265°C (Zers.). – IR (KBr): 3335, 3290 (NH), 2255 (C≡N), 1770, 1725 cm⁻¹ (C=O). – ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ = 1.02 ppm (s, CH₃), 5.28 (s, CH), 5.40 (s, CH), 7.2–7.7 (m, 5H), 9.33 (s, breit, NH), 9.57 (s, breit, NH).

C₁₅H₁₂N₄O₂ (280.3) Ber. C 64.28 H 4.32 N 19.99 Gef. C 64.31 H 4.27 N 20.04

*(4R,6S)-5-Methyl-3,7-dioxo-1-phenyl-2,8-diaza-cis-bicyclo[3.3.0]octan-4,6-dicarbonitril (12A)*⁴⁾: 1.07 g (5 mmol) **2e** und 0.33 g (5 mmol) Malononitril werden in 20 ml absol. Äthanol gelöst und bei 0°C zu 0.12 g (5 mmol) Natrium in 30 ml absol. Äthanol getropft. Nach 3stdg. Rühren bei 0–5°C wird mit konz. Salzsäure auf pH 1 angesäuert, nach 15 min abgesaugt und aus Methanol umkristallisiert. Bei längerem Erhitzen in Methanol geht **12A** weitgehend in **12B** über. Ausb. 0.7 g (50%) farblose Kristalle vom Schmp. 260°C (Zers.). – IR (KBr): 3315, 2920 (NH), 2250 (C≡N), 1745, 1705 cm⁻¹ (C=O). – ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ = 0.95 ppm (s, CH₃), 4.60 (s, 2H), 7.45 (s, 5H), 9.85 (s, breit, NH).

C₁₅H₁₂N₄O₂ (280.3) Ber. C 64.28 H 4.32 N 19.99 Gef. C 64.50 H 4.24 N 20.02

*5-Methyl-3,7-dioxo-1-phenyl-2,8-diaza-cis-bicyclo[3.3.0]octan-4,6-dicarbonitril (Enantiomergemisch aus 4R,6R und 4S,6S) (12B)*⁴⁾

a) Die bei der Darstellung von **12A** anfallende äthanolische Mutterlauge enthält das leichter lösliche **12B**, das daraus durch Einengen und Umkristallisation aus siedendem Wasser in farblosen Kristallen (0.5 g, 36%) vom Schmp. 260°C (Zers.) gewonnen werden kann.

b) Analog der Darstellung von **9a** nach Variante b) werden 0.7 g (2.5 mmol) **10** in methanolischer Kalilauge erhitzt. Umkristallisation aus Wasser liefert 0.3 g (43%) **12B**. – IR (KBr): 3320, 3310 (NH), 2260, 2250 (C≡N), 1765, 1725 cm⁻¹ (C=O). – ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ = 0.87 ppm (s, CH₃), 4.39 (s, CH), 5.02 (s, CH), 7.41 (s, 5H), 9.68 (s, breit, NH), 9.80 (s, breit, NH).

C₁₅H₁₂N₄O₂ (280.3) Ber. C 64.28 H 4.32 N 19.99 Gef. C 63.98 H 4.32 N 19.98

6-Cyan-1,5-dimethyl-3,7-dioxo-2,8-diaza-cis-bicyclo[3.3.0]octan-4-carboxamid (13)

a) 3.04 g (20 mmol) **2a** und 1.7 g (20 mmol) 2-Cyanacetamid werden analog der Darstellung von **9a** nach Variante a) umgesetzt. Umkristallisation aus siedendem Wasser liefert 4.1 g (86%) farblose Kristalle vom Schmp. 258°C (Zers.).

b) Umsetzung von **2a** mit 2-Cyanacetamid analog der Darstellung von **8a** liefert in schlechterer Ausb. ebenfalls **13**.

c) 4.4 g (20 mmol) **3** werden in 180 ml konz. Salzsäure 50 min unter Rückfluß gekocht. Fraktionierte Kristallisation des beim Einengen auf ca. 40 ml und Kühlen auf 5°C entstehenden Niederschlags aus Wasser und Äthanol/Wasser-Gemischen liefert bis zu 1.2 g (25%) **13**. – IR (KBr): 3440,

⁴⁾ Nach ¹H-NMR enthält **12A** stets geringe Mengen **12B** und **12B** geringe Mengen **12A**. Wir vermuten hierin eine Folge der beginnenden Gleichgewichtseinstellung.

3230 (ν NH), 2260 ($C\equiv N$), 1755, 1715, 1680 ($C=O$), 1595 cm^{-1} (δ NH₂). – ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ = 1.34 ppm (s, 2CH₃), 3.47 (s, CH), 4.38 (s, CH), 7.40, 7.65 (d, breit, Amid-NH₂), 8.79 (s, breit, NH), 9.17 (s, breit, NH).

C₁₀H₁₂N₄O₃ (236.2) Ber. C 50.84 H 5.12 N 23.71 Gef. C 51.01 H 4.93 N 24.22

6-Cyan-1,5-dimethyl-3,7-dioxo-2,8-diaza-cis-bicyclo[3.3.0]octan-4-carbonsäure-äthylester (14): 3.04 g (20 mmol) **2a** und 2.25 g (20 mmol) Cyanessigsäure-äthylester werden analog der Darstellung von **9a** nach Variante a) umgesetzt. Umkristallisation aus siedendem Wasser liefert 3.9 g (74%) farblose Kristalle vom Schmp. 215°C. – IR (KBr): 3290, 3200–3050 (NH), 2250 ($C\equiv N$), 1745, 1730, 1695 cm^{-1} ($C=O$). – ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ = 1.27 ppm (t, CH₃), 1.29 (s, CH₃), 1.40 (s, CH₃), 3.86 (s, CH), 4.20 (q, CH₂), 4.30 (s, CH), 8.68 (s, breit, NH), 9.07 (s, breit NH).

C₁₂H₁₅N₃O₄ (265.3) Ber. C 54.33 H 5.69 N 15.84 Gef. C 54.37 H 5.69 N 15.90

6-Cyan-1,5-dimethyl-3,7-dioxo-2-oxa-8-aza-cis-bicyclo[3.3.0]octan-4-carbonsäure-äthylester (15a): 3.04 g (20 mmol) **2a** und 2.64 g (20 mmol) Malonsäure-diäthylester werden analog der Darstellung von **9a** nach Variante a) umgesetzt. Umkristallisation aus Äthanol liefert 2.7 g (50%) farblose Kristalle vom Schmp. 144°C. – IR (KBr): 3280 (NH), 2250 ($C\equiv N$), 1790, 1730, 1710 cm^{-1} ($C=O$). – ¹H-NMR ([D₆]Aceton): δ = 1.33 ppm (t, CH₃), 1.57 (s, CH₃), 1.77 (s, CH₃), 4.18 (s, CH), 4.30 (q, CH₂), 4.50 (s, CH), 8.57 (s, breit, NH).

C₁₂H₁₄N₂O₅ (266.3) Ber. C 54.13 H 5.30 N 10.52 Gef. C 54.59 H 5.19 N 10.80

6-Cyan-1,5-dimethyl-3,7-dioxo-2-oxa-8-aza-cis-bicyclo[3.3.0]octan-4-carbonsäure-methylester (15b): Darstellung analog **15a** in Natriummethylatlösung. 2.9 g (57%) farblose Kristalle (aus Wasser) vom Schmp. 203°C (Zers.). – IR (KBr): 3290 (NH), 2255 ($C\equiv N$), 1815, 1735, 1725 cm^{-1} ($C=O$). – ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ = 1.37 ppm (s, CH₃), 1.57 (s, CH₃), 3.77 (s, OCH₃), 4.53 (s, CH), 4.74 (s, CH), 9.77 (s, breit, NH).

C₁₁H₁₂N₂O₃ (252.2) Ber. C 52.38 H 4.80 N 11.10 Gef. C 52.48 H 4.62 N 11.00

6-Cyan-1,5-dimethyl-3,7-dioxo-2,8-diaza-cis-bicyclo[3.3.0]octan-4-carbonsäure (16): 1.3 g (5 mmol) **14** werden in 20 ml 2proz. Kalilauge suspendiert und 2 h bei Raumtemp. gerührt, wobei eine klare Lösung entsteht. Nach Ansäuern mit Salzsäure auf pH 1 fallen 0.65 g (55%) farblose Kristalle aus. Schmp. 147–150°C (Decarboxylierung). – IR (KBr): 3470 (OH), 3295 (NH), 2260 ($C\equiv N$), 1755, 1705 cm^{-1} ($C=O$). – ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ = 1.34 ppm (s, CH₃), 1.40 (s, CH₃), 3.70 (s, CH), 4.35 (s, CH), 5.6 (s, breit, CO₂H und H₂O), 8.80 (s, breit, NH), 9.20 (s, breit, NH).

C₁₀H₁₁N₃O₄ (237.2)⁵⁾ Ber. C 50.63 H 4.67 N 17.71 Gef. C 48.45 H 5.14 N 16.83

1,5-Dimethyl-3,7-dioxo-2,8-diaza-cis-bicyclo[3.3.0]octan-4-carbonitril (17): 0.5 g (2 mmol) **16** werden in 0.5 ml DMSO 30 min auf 150°C erhitzt. Nach dem Abkühlen wird mit 2 ml Methanol versetzt und der Kristallisation überlassen. Die ausgefallenen farblosen Kristalle (0.2 g, 50%) sind nach Waschen mit Methanol analysenrein. Schmp. 254°C (Zers.). – IR (KBr): 3230, 3090 (NH), 2260 ($C\equiv N$), 1725, 1680 cm^{-1} ($C=O$). – ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ = 1.23 ppm (s, CH₃), 1.35 (s, CH₃), 2.37 (s, breit, CH₂), 4.23, 4.27 (2s, 4-H der Diastereomeren), 8.50 (s, breit, NH), 9.10 (s, breit, NH).

C₉H₁₁N₃O₂ (193.2) Ber. C 55.95 H 5.74 N 21.75 Gef. C 56.04 H 5.87 N 21.90

⁵⁾ Obwohl **16** durch seine spektroskopischen Daten und seine Decarboxylierung zu **17** strukturell abgesichert ist, konnte keine befriedigende Elementaranalyse erhalten werden.