

Cycloadditionsreaktionen von Heterocumulenen, XI¹⁾

Umsetzung des monomeren und des dimeren *tert*-Butylcyanketens mit Azomethinen

Ernst Schaumann* und Herbert Mrotzek

Institut für Organische Chemie und Biochemie der Universität Hamburg,
Martin-Luther-King-Platz 6, D-2000 Hamburg 13

Eingegangen am 3. Mai 1977

Von den möglichen 2:1-Addukten 4–7 aus dem Keten 1 und den Azomethinen 2a–d werden die 1,3-Oxazinone 4 erhalten, während das dimere Keten 15 zu Verbindungen des Typs 5 oder 6 (19) reagiert. Das cyclische Azomethin 12 gibt mit 1 das 2:1-Addukt 13. β -Lactame 9 sind durch Pyrolyse von 4 (9a), Zugabe von 1 zu 2d (9b) oder aus dem sterisch gehinderten Imin 2e (9c) zugänglich. Die Stereochemie der Cycloaddukte wird diskutiert.

Cycloaddition Reactions of Heterocumulenes, XI¹⁾

Reactions of Monomeric and Dimeric *tert*-Butylcyanoketene with Azomethines

Of the possible 2:1 adducts 4–7 of the ketene 1 and the azomethines 2a–d the 1,3-oxazinones 4 are obtained, whereas the dimeric ketene 15 reacts to give compounds of the type 5 or 6 (19). The cyclic azomethine 12 reacts with 1 to yield the 2:1 adduct 13. β -Lactames 9 can be obtained by pyrolysis of 4 (9a), addition of 1 to 2d (9b), or starting from the sterically hindered imine 2e (9c). The stereochemistry of the cycloadducts is discussed.

Die Untersuchung des Cycloadditionsverhaltens von Ketenen hat sich in den letzten Jahren auf solche Vertreter konzentriert, die neben dem Heterocumulenen-System noch eine weitere funktionelle Gruppe enthalten und so synthetisch nützliche Veränderungen der Cycloaddukte ermöglichen. Beispiele bietet die Chemie der Halo-²⁾, Alkylthio-³⁾, Azido-⁴⁾ und Isocyanketene⁵⁾. Auch das leicht zugängliche⁶⁾ *tert*-Butylcyanketen (1) gehört in diese Kategorie. Hier wurden im wesentlichen Cycloadditionen des Ketens mit Alkenen und Allenen bearbeitet⁷⁾, während CN-Doppelbindungssysteme nur vereinzelt eingesetzt wurden^{6, 8, 9)}. Die von uns jetzt untersuchte Umsetzung von 1 mit Azomethinen soll modellhaft die Möglichkeiten zur Heterocyclensynthese aus diesem Keten und C=N-Verbindungen aufzeigen.

¹⁾ X. Mitteil.: E. Schaumann, S. Grabley, K.-D. Seidel und E. Kausch, Tetrahedron Lett. 1977, 1351.

²⁾ W. T. Brady, Synthesis 1971, 415.

³⁾ E. Cossement, R. Binamé und L. Ghosez, Tetrahedron Lett. 1974, 997; D. Belluš, Helv. Chim. Acta 58, 2509 (1975).

⁴⁾ A. K. Bose, S. G. Amin, J. C. Kapur und M. S. Manhas, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 1976, 2193.

⁵⁾ I. Hoppe und U. Schöllkopf, Chem. Ber. 109, 482 (1976).

⁶⁾ W. Weyler jr., W. G. Duncan und H. W. Moore, J. Am. Chem. Soc. 97, 6187 (1975).

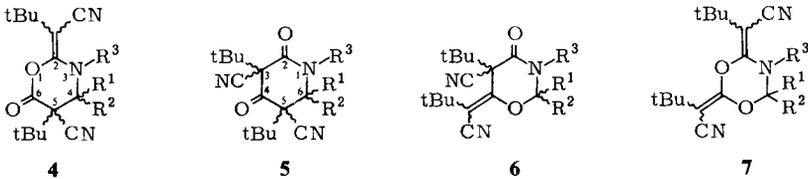
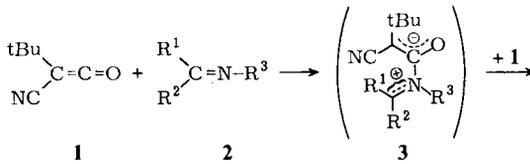
⁷⁾ H. W. Moore, Chem. Soc. Rev. 2, 415 (1973).

⁸⁾ E. Schaumann, E. Kausch und W. Walter, Chem. Ber. 107, 3574 (1974).

⁹⁾ D. H. Aue und D. Thomas, J. Org. Chem. 40, 2552 (1975).

Reaktion des Ketens **1** mit *N*-Benzylidenmethylaminen

Aus der in der Kälte durchgeführten Umsetzung des Ketens **1** mit *N*-Benzylidenmethylamin (**2a**) in Toluol lassen sich chromatographisch zwei isomere 2:1-Addukte isolieren. Offensichtlich bildet sich zunächst ein 1,4-Dipol **3**, der durch ein weiteres Ketemolekül abgefangen wird. Da jedes der beiden beteiligten Moleküle **1** über die ursprüngliche C=C- oder C=O-Bindung reagieren kann, sind für die Produkte die Konstitutionen **4–7** zu diskutieren.



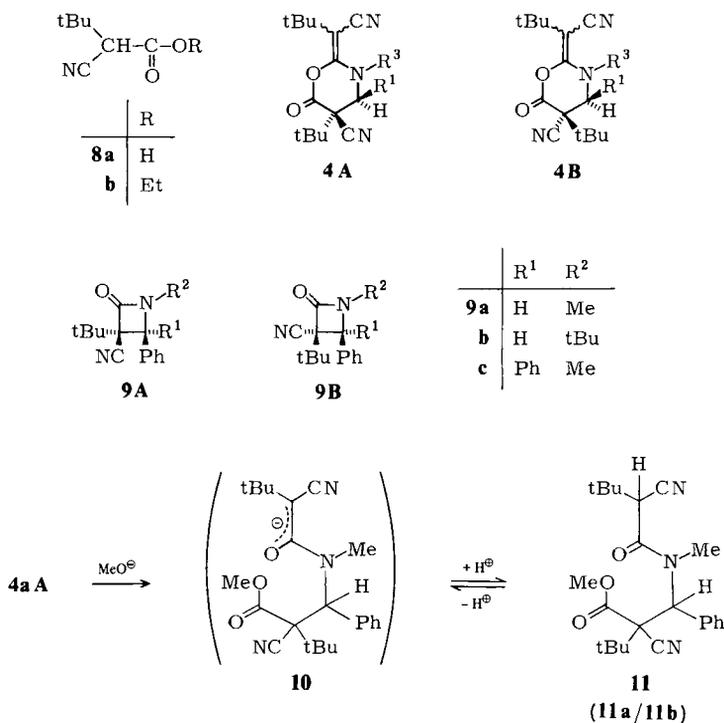
	R ¹	R ²	R ³	
2a	Ph	H	Me	4a, 5
b	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	H	Me	4b
c	<i>p</i> -O ₂ NC ₆ H ₄	H	Me	4c
d	Ph	H	tBu	4d
e	Ph	Ph	Me	

Das IR-Spektrum des in einer Ausbeute von 42% erhaltenen Hauptprodukts zeigt starke Absorptionen bei 1760 und 1600 cm⁻¹ (Tab. 2). Die Bande bei hoher Wellenzahl ist mit **6** und **7** nicht vereinbar, läßt sich jedoch der in einer Enolester-Struktur gebundenen Carbonyl-Gruppe von **4** oder der Keto-Carbonyl-Gruppe in **5** zuordnen. Entsprechend läßt sich die Bande bei tieferer Wellenzahl als Hinweis auf die exocyclische C=C-Doppelbindung in **4** oder die Lactam-Struktur in **5** interpretieren. Eine Entscheidung zugunsten des 1,3-Oxazinons **4a** erlaubt das ¹³C-NMR-Spektrum. Bei tiefem Feld werden hier neben den Aromaten-Signalen Resonanzen bei δ = 157.4 und 157.8 gefunden, die mit der Keto-Gruppe in **5** nicht vereinbar sind¹⁰⁾. Die Zuordnung eines der Signale zu einer Esterfunktion wird durch das ¹³C-NMR-Spektrum der Modellverbindung **8b** gestützt (δ_{C=O} = 165.3). Das andere Tieffeld-Signal ordnen wir dem C-2-Atom zu.

Das in geringerer Ausbeute (31%) erhaltene 2:1-Addukt aus **1** und **2a** unterscheidet sich in den IR- und ¹³C-NMR-Daten nicht wesentlich vom Hauptprodukt (Tab. 2), so daß die beiden Verbindungen Stereoisomere zu sein scheinen. Aufschlüsse über die

¹⁰⁾ J. Th. Clerc, E. Pretsch und S. Sternhell, ¹³C-Kernresonanzspektroskopie, S. 77, Akademische Verlagsgesellschaft, Frankfurt/Main 1973.

Art der Stereoisomerie erlaubt das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum, in dem das Hochfeld-*tert*-Butyl-Signal der in geringerer Menge erhaltenen Verbindung gegenüber dem Hauptprodukt um 0.3 ppm zu höherem Feld verschoben ist (Tab. 2). Bei Kühlung wird dieses Signal zunächst deutlich verbreitert, um bei ca. -70°C in zwei neue Signale aufzuspalten ($\delta = 1.30$ und 0.37). Diese ausgeprägte magnetische Nichtäquivalenz und die Tatsache der Rotationsbehinderung läßt sich durch die Nachbarschaft des Phenyl-Substituenten an C-4 verstehen und führt zur Zuordnung des temperaturabhängigen Signals zur *tert*-Butyl-Gruppe an C-5 in **4B**, während das Hauptprodukt offenbar die sterisch günstigere *trans*-Anordnung von C-5-*tert*-Butyl- und Phenyl-Rest entsprechend **4A** aufweist. Eine ähnliche Rotationsbehinderung um die C-*tert*-Butyl-Bindung bei *cis*-Stellung einer Phenyl-Gruppe haben wir bei β -Thiolactamen beobachtet¹¹⁾. Dagegen erlauben es unsere Ergebnisse nicht, die Konfiguration an der exocyclischen C=C-Doppelbindung von **4** festzulegen.



Umsetzung des Ketens **1** mit dem *p*-methoxy-substituierten Azomethin **2b** führt zu zwei diastereomeren 1,3-Oxazinonen **4b**. Nach den spektroskopischen Daten (Tab. 2) überwiegt dabei das sterisch günstigere Isomere **4bA** mit 52% gegenüber 14% **4bB** sehr viel deutlicher als bei der entsprechenden Reaktion mit **2a**. Aus **2c** wird mit **1** der sterisch einheitliche Heterocyclus **4c** erhalten, dem nach den $^1\text{H-NMR}$ -Daten (Tab. 2) die *trans*-Struktur **4cA** zukommt.

¹¹⁾ E. Schaumann, Chem. Ber. **109**, 906 (1976).

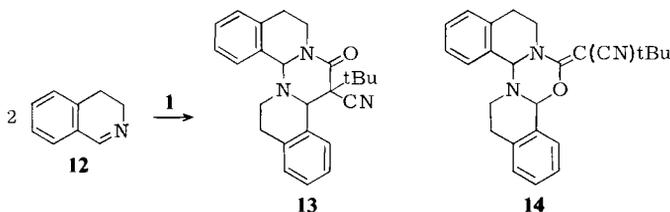
Ein neben den Diastereomeren **4aA**, **B** in 3% Ausbeute gebildetes 3:1-Addukt aus **1** und **2a** konnte in seiner Konstitution noch nicht aufgeklärt werden.

Beim Erwärmen spalten **4aA** und **4aB** ein Molekül **1** ab und gehen in das durch direkte Cycloaddition aus **1** und **2a** nicht zugängliche β -Lactam **9a** über. Beide Diastereomere von **4a** geben dabei dasselbe stereochemisch einheitliche Produkt **9a**. Hier wird keine Temperaturabhängigkeit des *tert*-Butyl-Signals beobachtet, und auch die Lage der $^1\text{H-NMR-tert-Butyl-Resonanz}$ bei $\delta = 1.23$ deutet auf das Vorliegen der *trans*-Struktur **9a**. Bei der Pyrolyse wird also offensichtlich die Bindung zwischen C-4 und C-5 gelöst, und der nach Eliminierung von **1** entstehende Dipol **3** schließt sich zum sterisch günstigeren β -Lactam **9a**.

Während beim Versuch, **4aA** durch Erwärmen in Dioxan/Wasser zu hydrolysieren, ebenfalls nur das β -Lactam **9a** und die aus **1** entstandene Carbonsäure **8a** isoliert werden konnten, addiert **4aA** im basischen Medium Methanol. Es resultieren zwei isomere Methylester **11a/b**, die sich chromatographisch trennen lassen, sich in den spektroskopischen Daten aber nur geringfügig unterscheiden (Tab. 2). Gegen eine stereoisomere Beziehung der beiden Ester spricht scheinbar die Tatsache, daß beim Erhitzen des überwiegenden Isomeren **11a** in *o*-Dichlorbenzol bis 176°C kein Anzeichen einer Isomerisierung beobachtet wird. Nach Zugabe einer katalytischen Menge Natriumdeuteriomethylat ist jedoch im $^1\text{H-NMR-Spektrum}$ eine spontane Äquilibrierung zu beobachten, die ausgehend von beiden Isomeren zu einem Verhältnis **11a/11b** von 3:2 führt. Dieser Prozeß verläuft offenbar über das Anion **10**; denn gleichzeitig mit der Isomerisierung wird in α -Stellung zum Amid-System von **11** deuteriert. Damit dürfte auch der Amid-Teil in **11** als Ort der Stereoisomerie festliegen. Eine Rotationsbehinderung um die partielle CN-Doppelbindung im Amid-System von **11** scheidet dabei aus; denn die Rotationsbarriere um diese Bindung sollte in Anbetracht der sterisch anspruchsvollen, den ebenen Grundzustand der Rotation destabilisierenden Substituenten gering sein¹²⁾. Dagegen lassen Modellbetrachtungen eine Rotationsisomerie um die Carbonyl- α -Kohlenstoff-Bindung möglich erscheinen, wie sie bei Derivaten sterisch gehinderter Carbonsäuren auftreten kann¹³⁾.

Reaktion des Ketens **1** mit 3,4-Dihydroisochinolin (**12**)

Die Umsetzung von **1** mit dem besonders reaktiven Azomethin **12** führt zu einem 1:2-Addukt. Eine im IR-Spektrum bei 1640 cm^{-1} auftretende Bande erscheint dabei



¹²⁾ E. Schaumann, *Angew. Chem.* **86**, 316 (1974); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **13**, 350 (1974).

¹³⁾ E. U. Elam, F. H. Rash, J. T. Dougherty, V. W. Goodlett und K. C. Brannock, *J. Org. Chem.* **33**, 2738 (1968).

für das überbrückte Amid-System in **13** relativ niedrig und erlaubt es nicht, die isomere Konstitution **14** auszuschließen. Dagegen weist das ^{13}C -NMR-Spektrum mit einem Tieffeld-Signal bei $\delta = 166.5$ eindeutig auf einen Amid-Carbonyl-Kohlenstoff und belegt so die Konstitution **13**.

Ähnlich wie oben für **4** erwähnt, läßt sich auch die Entstehung von **13** über einen intermediären Dipol **3** verstehen der hier nicht von **1**, sondern von noch vorhandenem **12** abgefangen wird. Die Bereitschaft zur 1,4-dipolaren Cycloaddition mit **3** nimmt also von **12** über **1** zu **2a–c** ab.

Reaktion von **1** mit sterisch gehinderten Iminen

Im Falle des sterisch gehinderten Azomethins **2d** könnte erwartet werden, daß der mit **1** gebildete Dipol **3** bevorzugt Ringschluß zum 1:1-Addukt eingeht¹⁴). Wie mit **2a–c** resultiert aber ein 2:1-Addukt **4d**, das stereochemisch einheitlich ist, dessen Konfiguration jedoch aus der chemischen Verschiebung der *tert*-Butyl-Gruppe (Tab. 2) nicht eindeutig festgelegt werden kann. Wird dagegen **1** zu **2d** getropft, so werden neben einer geringen Menge **4d** zwei stereoisomere β -Lactame **9b** erhalten. Wenn analog zu den Verhältnissen bei **4** die Verbindung mit dem *C-tert*-Butyl-Signal bei höherem Feld als das *cis*-Isomere **9B** angesprochen wird, muß aus dem größeren Anteil an diesem Produkt (31%, verglichen mit 6% des anderen Isomeren) auf einen bevorzugten Ringschluß von **3** zum stereochemisch ungünstigeren Produkt geschlossen werden. Aus der Temperaturabhängigkeit der ^1H -NMR-Spektren läßt sich diese Zuordnung jedoch nicht zweifelsfrei belegen. Während das überwiegende Isomere unterhalb -101°C eine Aufspaltung des *C-tert*-Butyl-Signals gibt, zeigt das andere Isomere in diesem Bereich ebenfalls eine Verbreiterung der *C-tert*-Butyl-Resonanz, wobei wegen der Überlappung mit dem *N-tert*-Butyl-Signal die Koaleszenztemperatur nicht genau bestimmt werden kann.

Im Gegensatz zu **2d** liefert das *N*-(Diphenylmethyl)methylamin (**2e**) auch bei der üblichen Arbeitsweise der Zugabe von **2** zu **1** ein 1:1-Addukt. Eine IR-Bande bei 1760cm^{-1} und eine bei $\delta = 164.0$ beobachtete Carbonyl-Resonanz belegen die β -Lactam-Konstitution **9c**. Das ^1H -NMR-Signal der *tert*-Butyl-Gruppe ist relativ stark abgeschirmt (Tab. 2) und unterstützt damit die oben angegebene Zuordnung des β -Lactams **9b** mit einer *C-tert*-Butyl-Resonanz bei hohem Feld zur *cis*-Konfiguration **9B**.

Reaktion des Dimeren **15** mit **2** bzw. **12**

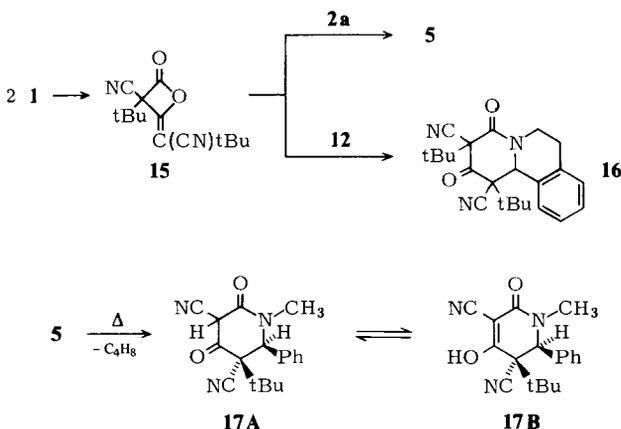
Bei Umsetzung von gealterten Lösungen des Ketens **1** mit **2** treten Nebenprodukte auf, die wir auf einen Anteil des dimeren Ketens **15** zurückführten. **15** wurde daher durch Zugabe einer katalytischen Menge Triethylamin gezielt synthetisiert¹⁵) und mit **2a** zur Reaktion gebracht. Das Produkt ist formal ein 2:1-Addukt aus **1** und **2a**, das jedoch mit keinem der Isomeren von **4a** identisch ist. Vielmehr lassen sich IR-Banden einer Keton-Carbonylschwingung (1760cm^{-1}) und einer Sechsring-Lactam Bande (1670cm^{-1}) entsprechend der Konstitution **5** zuordnen. Im Einklang damit stehen auch die ^{13}C -NMR-Daten (Tab. 2). Mit dem cyclischen Azomethin **12** bildet **15** das analoge Cyclo-

¹⁴) J. C. Martin, K. C. Brannock, R. D. Burpitt, P. G. Gott und V. A. Hoyle jr., J. Org. Chem. **36**, 2211 (1971).

¹⁵) H. W. Moore und W. G. Duncan, J. Org. Chem. **38**, 156 (1973).

addukt **16**. Das bisher in Cycloadditionen nicht benutzte dimere Keten **15** eröffnet somit Möglichkeiten zur Synthese des Heterocyclentyps, der von *Staudinger* irrtümlich für die 2:1-Cycloaddukte aus Ketenen und Azomethinen formuliert wurde^{14,16}.

Während das ¹H-NMR-Spektrum von **16** bis -85°C keine Temperaturabhängigkeit zeigt, ist das Hochfeld-*tert*-Butyl-Signal des stereochemisch einheitlichen **5** stark temperaturabhängig. Unterhalb -19°C spaltet es in zwei neue Signale im Intensitätsverhältnis 2:1 auf. Wie oben für **4** berichtet, sollte **5** daher eine **4B** entsprechende *cis*-Anordnung des Phenyl- und des *tert*-Butyl-Restes am Nachbarkohlenstoffatom aufweisen. Da **5** über eine 1,6-dipolare Zwischenstufe entstehen dürfte, ist die eindeutig stereoselektive Bildung des sterisch benachteiligten Diastereomeren überraschend und kann gegenwärtig nicht erklärt werden.



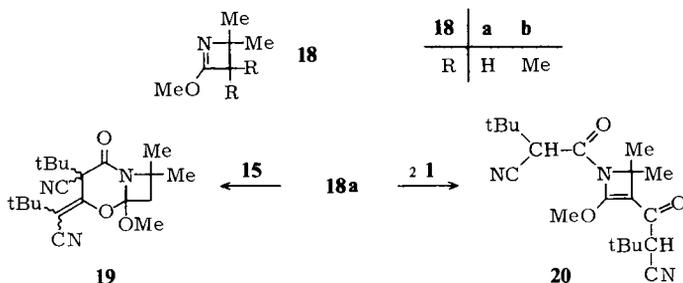
Im Gegensatz zu **4a** eliminiert **5** beim Erwärmen nicht **1**, sondern ¹H-NMR-spektroskopisch identifiziertes 2-Methyl-1-propen. Das verbleibende *tert*-Butyl-Signal im ¹H-NMR-Spektrum des Pyrolyseprodukts zeigt wie bei **5** eine ausgeprägte Temperaturabhängigkeit. Unterhalb von -30°C werden drei C-Methyl-Resonanzen beobachtet. Diese magnetische Nichtäquivalenz läßt sich nur aus der durch den benachbarten Phenyl-Rest eingeschränkten Beweglichkeit der *tert*-Butyl-Gruppe verstehen und belegt somit für das Pyrolyseprodukt die Struktur **17**. Gleichzeitig ist damit gezeigt, daß die Stereochemie an C-5 und C-6 bei der Alken-Eliminierung erhalten geblieben ist. Trotz der sterisch ungünstigen Konfiguration wird also nicht der *tert*-Butyl-Rest an C-5, sondern der nach dem ¹H-NMR-Spektrum sterisch weniger beanspruchte Alkyl-Substituent am C-3 abgespalten. Weiterhin zeigen IR- und ¹H-NMR-Spektrum die Anwesenheit einer enolischen OH-Gruppe, so daß **17** offenbar weitgehend als Tautomeres **17B** vorliegt (Tab. 2).

Reaktion von **1** mit cyclischen Imidoestern

Eine kürzlich von *Aue* und *Thomas* publizierte Arbeit über die Cycloaddition von **1** an Imidoester widerspricht scheinbar den für die 2:1-Addukte oben angegebenen Kon-

¹⁶⁾ H. Staudinger, H. W. Klever und P. Kober, Liebigs Ann. Chem. **374**, 1 (1910).

stitutionen **4**, **5** und **16**. So wird aus **1** und **18a** in geringer Ausbeute ein 2:1-Addukt erhalten, dessen ^{13}C -NMR-Spektrum im Tieffeld-Bereich weitgehend **5** entspricht und das wie **5** thermisch 2-Methyl-1-propen eliminiert, das aber von den Autoren als Oxazinon **4** formuliert wird⁹⁾. Wir vermuteten, daß tatsächlich ein Addukt aus **15** und **18a** isoliert wurde, und setzten daher **18a** sowohl mit **1** als auch mit dem Dimeren **15** um. Dabei konnte das von *Aue* und *Thomas* beschriebene Produkt nicht nachgewiesen werden. Vielmehr ergaben beide Umsetzungen dieselbe, formal als 2:1-Addukt von **1** und **18a** anzusprechende Verbindung. Offenbar findet ausgehend von **1** unter dem katalytischen Einfluß von **18a** zunächst Dimerisation des Ketens zu **15** statt, das dann mit **18a** eine [4 + 2]-Cycloaddition eingeht. Legt man **15** als Cycloadditionspartner von **18a** zugrunde, so sind für das Produkt Strukturen des Typs **5** oder **6** möglich. Da das ^{13}C -NMR-Spektrum kein Signal zeigt, das wie bei **5** einem Keton-Kohlenstoff zugeordnet werden könnte, erscheint die **6** entsprechende Konstitution **19** wahrscheinlich und ist auch mit den IR-Daten in Einklang (Tab. 2).



Ein von *Aue* und *Thomas* als Reaktionsprodukt von **1** und **18b** beschriebenes Produkt mit der Konstitution **7** weist in den spektroskopischen Daten⁹⁾ auffällige Ähnlichkeiten mit **19** auf und ist daher wahrscheinlich ebenfalls ein Cycloaddukt des Dimeren **15** mit der **6** entsprechenden Konstitution.

Wenn **1** zu **18a** getropft wird, läßt sich die Bildung von **15** offenbar weitgehend unterdrücken. Es resultiert ein weiteres 2:1-Addukt, dessen spektroskopische Daten für die Konstitution **20** sprechen (Tab. 2). Danach reagiert **18a** hier aus der tautomeren Keten-*O,N*-acetal-Form, wie es auch für andere $\text{C}=\text{N}$ -Verbindungen mit beweglichem α -Wasserstoff bekannt ist¹⁷⁾. **20** ist in zwei Isomere trennbar, die wahrscheinlich ähnlich wie bei **11** durch eingeschränkte Beweglichkeit um Einfachbindungen entstehen.

Experimenteller Teil

^1H -NMR-Spektren: T 60, EM 360 oder NV 14, Varian, innerer Standard Tetramethylsilan, Lösungsmittel für Routinespektren CDCl_3 , für Heizversuche *o*-Dichlorbenzol, für Kühlversuche $\text{CDCl}_3/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (1:1). — ^{13}C -NMR-Spektren: Bruker WH 270, WH 90 oder WP 60 in CDCl_3 mit Tetramethylsilan als innerem Standard. — IR-Spektren: Spektrometer 257 oder 421, Perkin-Elmer. — Schmelzpunkte (unkorrigiert): Leitz-Heiztischmikroskop. — Präparative Schichtchromatographie (SC) erfolgte an Kieselgel PF_{254} auf Aluminiumplatten 20×90 cm, Schichtdicke ca. 2 mm.

¹⁷⁾ D. Borrmann in Methoden der organischen Chemie (Houben-Weyl-Müller), 4. Aufl., Bd. VII/4, S. 143, Thieme, Stuttgart 1968.

Allgemeine Vorschrift zur Umsetzung des Ketens 1 mit den Azomethinen 2: Zu einer in Toluol frisch hergestellten Lösung von ca. 3.3 mmol **1**⁶⁾ wurde unter N₂ eine Lösung von 3.3 mmol **2** oder **12** in 5–7 ml absol. Toluol bei –17°C unter Rühren getropft. Man ließ den Ansatz langsam auf Raumtemp. erwärmen. Nach ca. 15 h wurde das Lösungsmittel i. Vak. abgezogen (Badtemp. <40°C) und der Rückstand durch präp. SC aufgetrennt. Die Fraktionen wurden durch Umkristallisieren aus Essigester/Petrolether (60–70°C) oder Ethanol (**4aB**, **4bB**) gereinigt (Tab. 1 und 2).

Bei der Umsetzung von **2e** erwies sich das Produkt **9c** als zu hydrolyseempfindlich, um durch präp. SC gereinigt zu werden. **9c** konnte jedoch aus dem eingeeengten Reaktionsansatz mit einem Essigester/Petrolether-Gemisch direkt kristallin erhalten werden.

Pyrolyse von 4aA, 4aB: In einem NMR-Röhrchen wurden 30.0 mg (0.082 mmol) **4aA** (**4aB**) ohne Lösungsmittel ca. 5 min auf 180°C erhitzt. Nach Aufnahme eines ¹H-NMR-Spektrums wurde das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und der Rückstand in wenig Ether aufgenommen. Durch Zugabe der gleichen Menge Petrolether schieden sich nach einigen Stunden farblose Kristalle von **9a** aus (Tab. 1 und 2).

Versuch zur Hydrolyse von 4aA: 300 mg (0.82 mmol) **4aA** wurden mit 15 ml 80proz. Dioxan 10 h unter Rückfluß gekocht. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt und der Rückstand in Ether aufgenommen. Man extrahierte diese Lösung mit 5proz. NaHCO₃-Lösung und wusch mit Wasser. Die NaHCO₃-Lösung wurde mit verd. HCl angesäuert, mit NaCl gesättigt und mehrfach mit Ether extrahiert. Die vereinigten Etherphasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und der nach dem Einengen erhaltene Festkörper aus Dichlormethan/Petrolether umkristallisiert. Die Identifizierung als 2-Cyan-3,3-dimethylbuttersäure (**8a**) erfolgte durch Vergleich der IR- und ¹H-NMR-Spektren mit einer authent. Probe. Der Misch-Schmp. zeigte keine Depression (91–94°C). Ausb. 70 mg (60%). – Der Rückstand der NaHCO₃-Extraktion enthielt nach DC-Untersuchungen mehrere Verbindungen. Durch präp. SC (Laufmittel Essigester/Petrolether, 1:4) konnte **9a** isoliert werden. Ausb. 28 mg (14%).

Umsetzung von 4aA mit Natriummethylat: 550 mg (1.5 mmol) **4aA** wurden zu einer frisch hergestellten Lösung von 90 mg Na in 20 ml absol. Methanol gegeben. Nach 3 h bei Raumtemp. ließ sich **4aA** dünnschichtchromatographisch nicht mehr nachweisen. Der Ansatz wurde mit 2 N HCl sowie 5proz. NaHCO₃-Lösung auf den pH-Wert 7 eingestellt und das Methanol i. Vak. abgezogen. Der Rückstand wurde mit Ether versetzt. Aus der Etherphase wurden nach Waschen mit Wasser und präp. SC (Laufmittel Essigester/Petrolether, 1:3) **11a/b**, isoliert (Tab. 1, 2).

Isomerisierung von 11a/b mit [D₃]Natriummethylat: Ca. 30 mg **11a** (bzw. **11b**) wurden in 0.5 ml [D₄]Methanol gelöst. Das ¹H-NMR-Spektrum gab kein Anzeichen für einen H/D-Austausch (Tab. 2). Nach Zugabe eines Tropfens einer [D₃]Natriummethylat-Lösung (hergestellt aus ca. 1 mg Na und 0.5 ml [D₄]Methanol) wurden ausgehend von beiden Isomeren identische ¹H-NMR-Spektren erhalten mit 60% **11a** und 40% **11b**. Das Signal bei $\delta = 3.95$ in **11a** und das bei $\delta = 3.93$ in **11b** war infolge Deuterierung verschwunden.

Inverse Umsetzung von 1 mit 2d: Zu einer Lösung von 565 mg (3.5 mmol) **2d** in 10 ml absol. Toluol wurden bei 50°C unter Stickstoff 3.3 mmol **1** in 20 ml absol. Toluol getropft. Der Ansatz wurde noch 1 h bei 50°C und dann über Nacht bei Raumtemp. gehalten. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. abdestilliert und der Rückstand durch präp. SC (Laufmittel Essigester/Petrolether, 1:6) aufgetrennt. Erhalten wurden so **9bA** (6%), **9bB** (31%) und **4d** (10%).

Umsetzung von 15 mit 2a bzw. 12: Zu 3.3 mmol **1** in Toluol wurden bei 0°C 3.3 mg (0.033 mmol) Triethylamin gegeben und das Gemisch 19 h bei 0°C gehalten. Anschließend tropfte man 200 mg (1.68 mmol) **2a** in wenig Toluol zu und ließ den Ansatz auf Raumtemp. erwärmen. Präp. SC

(Laufmittel Essigester/Petrolether, 1:4) des eingeeengten Ansatzes führte zu **5**, das aus CHCl_3 /Petrolether umkristallisiert wurde (Tab. 1 und 2). – Eine entsprechende Umsetzung mit **12** führte zu **16***.

Pyrolyse von 5: Im $^1\text{H-NMR}$ -Röhrchen wurden ca. 30 mg **5** bis zur Beendigung der Gasentwicklung auf 170°C erhitzt. Im anschließend aufgenommenen $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum konnte 2-Methyl-1-propen nachgewiesen werden. Die Probe wurde eingeeengt und erneut in CDCl_3 aufgenommen. Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum zeigte dann nur noch die Signale von **17** (Tab. 2). Das Produkt erwies sich bei Umkristallisationsversuchen als zersetzlich und konnte nicht analysenrein erhalten werden.

Umsetzung von 1 mit 18a: Zu 6.6 mmol **1** in 30 ml absol. Toluol wurde bei Raumtemp. unter Stickstoff eine Lösung von 0.37 g (3.3 mmol) **18a** in 10 ml absol. Toluol unter Rühren getropft. Nach Stehenlassen über Nacht wurde das Lösungsmittel i. Vak. abgezogen und der Rückstand in wenig Essigester gelöst. Nach Zugabe von überschüssigem Petrolether ($60-70^\circ\text{C}$) fiel **19** aus (Tab. 1 und 2).

Eine wie oben durchgeführte Umsetzung von **15** mit **18a** führte ebenfalls zu **19** (Ausb. 30%).

Inverse Umsetzung von 1 mit 18a: Zu 0.50 g (4.4 mmol) **18a** in 10 ml absol. Toluol wurde bei Raumtemp. eine toluolische Lösung von 2.64 mmol **1** getropft. Der Ansatz wurde über Nacht stehengelassen, das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und der Rückstand durch präp. SC aufgetrennt. Dabei fiel **20** in zwei isomeren Formen an (Tab. 1 und 2).

Tab. 1. Physikalische Daten, Ausbeuten und Analysen der dargestellten Verbindungen

Nr.	Name	Schmp. [$^\circ\text{C}$]	Ausb. [%]	Summenformel (Molmasse)	Analyse		
					C	H	N
4aA	5 <i>t</i> - <i>tert</i> -Butyl-2-(1-cyan-2,2-dimethylpropyliden)-3-methyl-6-oxo-4 <i>r</i> -phenylperhydro-1,3-oxazin-5-carbonitril	141 – 142	42	$\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_2$ (365.5)	Ber. 72.30 Gef. 72.58	7.45 7.53	11.50 11.54
4aB	5 <i>c</i> - <i>tert</i> -Butyl-2-(1-cyan-2,2-dimethylpropyliden)-3-methyl-6-oxo-4 <i>r</i> -phenylperhydro-1,3-oxazin-5-carbonitril	127 – 129	31	$\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_2$ (365.5)	Ber. 72.30 Gef. 72.32	7.45 7.59	11.50 11.39
4bA	5 <i>t</i> - <i>tert</i> -Butyl-2-(1-cyan-2,2-dimethylpropyliden)-4 <i>r</i> -(4-methoxyphenyl)-3-methyl-6-oxo-perhydro-1,3-oxazin-5-carbonitril	126 – 128	52	$\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_3$ (395.5)	Ber. 69.85 Gef. 70.07	7.39 7.49	10.39 10.53
4bB	5 <i>c</i> - <i>tert</i> -Butyl-2-(1-cyan-2,2-dimethylpropyliden)-4 <i>r</i> -(4-methoxyphenyl)-3-methyl-6-oxo-perhydro-1,3-oxazin-5-carbonitril	127 – 129	14	$\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_3$ (395.5)	Ber. 69.85 Gef. 70.04	7.39 7.53	10.39 10.46
4cA	5 <i>t</i> - <i>tert</i> -Butyl-2-(1-cyan-2,2-dimethylpropyliden)-3-methyl-4 <i>r</i> -(4-nitrophenyl)-6-oxo-perhydro-1,3-oxazin-5-carbonitril	168 – 169	59	$\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_4$ (410.5)	Ber. 64.38 Gef. 64.31	6.38 6.41	13.65 13.68

*) Die Verbindung wurde von cand. chem. *H. Baumgarten* im Rahmen des Wahlpflichtpraktikums in organischer Chemie dargestellt.

Tab. 1 (Fortsetzung)

Nr.	Name	Schmp. [°C]	Ausb. [%]	Summenformel (Molmasse)	Analyse		
					C	H	N
4d	3,5-Di- <i>tert</i> -butyl-2-(1-cyan-2,2-dimethylpropyliden)-6-oxo-4-phenylperhydro-1,3-oxazin-5-carbonitril	134–136	45	C ₂₅ H ₃₃ N ₃ O ₂ (407.6)	Ber. 73.68 Gef. 73.57	8.16 8.23	10.31 10.26
5	3,5r-Di- <i>tert</i> -butyl-1-methyl-2,4-dioxo-6c-phenylpiperidin-3,5-dicarbonitril	168–172 (Zers.)	35	C ₂₂ H ₂₇ N ₃ O ₂ (365.5)	Ber. 72.30 Gef. 72.06	7.45 7.55	11.50 11.30
9aA	3r- <i>tert</i> -Butyl-1-methyl-2-oxo-4t-phenylazetidin-3-carbonitril	138–141	15	C ₁₅ H ₁₈ N ₂ O (242.3)	Ber. 74.35 Gef. 74.34	7.49 7.60	11.56 11.52
9bA	1,3r-Di- <i>tert</i> -butyl-2-oxo-4c-phenylazetidin-3-carbonitril	177–179	6	C ₁₈ H ₂₄ N ₂ O (284.4)	Ber. 76.02 Gef. 76.06	8.51 8.52	9.85 9.82
9bB	1,3r-Di- <i>tert</i> -butyl-2-oxo-4t-phenylazetidin-3-carbonitril	162–164	31	C ₁₈ H ₂₄ N ₂ O (284.4)	Ber. 76.02 Gef. 76.30	8.51 8.43	9.85 9.88
9c	3- <i>tert</i> -Butyl-1-methyl-2-oxo-4,4-diphenylazetidin-3-carbonitril	121–123	73	C ₂₁ H ₂₂ N ₂ O (318.4)	Ber. 79.21 Gef. 79.18	6.96 6.99	8.80 8.77
11a	2-Cyan-3,3-dimethyl-2-[α-(2-cyan-3,3,N-trimethylbutyramido)-benzyl]buttersäuremethylester ^{a)}	146–149	55	C ₂₃ H ₃₁ N ₃ O ₂ (397.5)	Ber. 69.49 Gef. 69.43	7.86 7.88	10.57 10.56
11b	2-Cyan-3,3-dimethyl-2-[α-(2-cyan-3,3,N-trimethylbutyramido)-benzyl]buttersäuremethylester ^{b)}	148–150	40	C ₂₃ H ₃₁ N ₃ O ₂ (397.5)	Ber. 69.49 Gef. 69.70	7.86 7.90	10.57 10.56
13	5- <i>tert</i> -Butyl-6-oxo-4b,5,9,13b,15,16-hexahydro-6H,8H-pyrimido[2,1-a:4,3-a']disoquinolin-5-carbonitril	171–172	23	C ₂₅ H ₂₇ N ₃ O (383.5)	Ber. 77.89 Gef. 77.78	7.06 7.04	10.90 10.84
16	1,3-Di- <i>tert</i> -butyl-2,4-dioxo-1,3,4,6,7,11b-hexahydro-2H-benzo[a]-chinolizin-1,3-dicarbonitril	159–162 (Zers.)	16	C ₂₃ H ₂₇ N ₃ O ₂ (377.5)	Ber. 73.18 Gef. 73.66	7.21 7.22	11.13 11.13
19	3- <i>tert</i> -Butyl-4-(1-cyan-2,2-dimethylpropyliden)-6-methoxy-8,8-dimethyl-2-oxo-5-oxa-1-azabicyclo[4.2.0]octan-3-carbonitril	128–129	33	C ₂₀ H ₂₉ N ₃ O ₃ (359.5)	Ber. 66.83 Gef. 66.99	8.13 8.33	11.69 11.70
20	1,3-Bis(2-cyan-3,3-dimethylbutyryl)-2-methoxy-4,4-dimethyl-2-azetin	153–155 ^{a)} 164–166 ^{b)}	10 8	C ₂₀ H ₂₉ N ₃ O ₃ (359.5)	Ber. 66.83 Gef. 66.39 Gef. 66.78	8.13 8.13 8.13	11.69 11.45 11.58

^{a)} In größerer Ausbeute erhaltenes Isomeres.

^{b)} In geringerer Ausbeute erhaltenes Isomeres.

Tab. 2. Charakteristische IR-Banden (cm^{-1} , in KBr, wenn nicht anders angegeben), $^1\text{H-NMR}$ (δ -Werte; nicht näher bezeichnete Signale sind Singulets) und $^{13}\text{C-NMR}$ -Daten (δ -Werte; Angaben für Protonen-entkoppelte Spektren)

- 4aA:** IR: 2200 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 1760 ($\text{C}=\text{O}$), 1600 ($\text{C}=\text{C}$). – IR (CHCl_3): 2185 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 1768 ($\text{C}=\text{O}$), 1609 ($\text{C}=\text{C}$). – $^1\text{H-NMR}$: 1.30 (2 *tert*-Butyl), 3.12 (N–Me), 4.43 (Ring-CH), 7.2 (m, Ar–H). – $^1\text{H-NMR}$ (Benzol): 0.95 und 1.27 (*tert*-Butyl), 2.68 (N–Me), 3.97 (Ring-CH). – $^{13}\text{C-NMR}$: 157.8 und 157.4 [$\text{C}=\text{O}$, =C(–O–)N]; 135.9, 130.1, 129.7, 127.0 (Aromat-C); 119.2, 114.8 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 78.6 [=C(CN)tBu], 64.7 (Ring-CH), 59.6 (*quart*-Ring-C), 41.3 (N–Me); 40.1, 32.7, 30.6, 27.2 (*tert*-Butyl).
- 4aB:** IR: 2200 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 1795 ($\text{C}=\text{O}$), 1615 ($\text{C}=\text{C}$). – $^1\text{H-NMR}$: 1.00 und 1.30 (*tert*-Butyl), 3.16 (N–Me), 4.46 (Ring-CH), 7.2 (m, Ar–H). – $^{13}\text{C-NMR}$: 157.2 und 156.8 [$\text{C}=\text{O}$, =C(–O–)N]; 134.1, 130.5, 129.4, 128.2 (Aromat-C); 119.0, 115.4 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 81.6 (=C(CN)tBu), 67.6 (Ring-CH), 56.3 (*quart*-Ring-C), 41.4 (N–Me); 37.1, 32.8, 30.5, 26.9 (*tert*-Butyl).
- 4bA:** IR: 2210 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 1760 ($\text{C}=\text{O}$), 1610 ($\text{C}=\text{C}$). – $^1\text{H-NMR}$: 1.30 (2 *tert*-Butyl), 3.14 (N–Me), 3.77 (OMe), 4.42 (Ring-CH), 7.0 (m, Ar–H). – $^{13}\text{C-NMR}$: 160.9 (Aromat-C); 157.9, 157.5 [$\text{C}=\text{O}$, =C(–O–)N]; 128.4, 127.6 (Aromat-C), 119.5 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 115.2 (Aromat-C), 114.7 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 80.1 [=C(CN)tBu], 64.5 (Ring-CH), 60.0 (*quart*-Ring-C), 55.4 (OMe), 41.3 (N–Me); 40.5, 32.8, 30.7, 27.4 (*tert*-Butyl).
- 4bB:** IR: 2190 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 1785 ($\text{C}=\text{O}$), 1605 ($\text{C}=\text{C}$). – $^1\text{H-NMR}$: 1.02 und 1.27 (*tert*-Butyl), 3.13 (N–Me), 3.80 (OMe), 4.47 (Ring-CH), 6.92 (m, Ar–H).
- 4cA:** IR: 2190 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 1770 ($\text{C}=\text{O}$), 1615 ($\text{C}=\text{C}$). – $^1\text{H-NMR}$: 1.31 (2 *tert*-Butyl), 3.13 (N–Me), 4.60 (Ring-CH), 7.77 ($\Delta\nu = 50\text{ Hz}$, $J_{\text{AB}} = 8\text{ Hz}$, C_6H_4). – $^{13}\text{C-NMR}$: 157.2, 156.9 [$\text{C}=\text{O}$, =C(–O–)N]; 149.2, 142.6, 128.4, 125.0 (Aromat-C); 118.5, 114.6 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 81.1 [=C(CN)tBu], 64.4 (Ring-CH), 59.2 (*quart*-Ring-C), 41.7 (N–Me); 41.0, 33.1, 30.7, 27.7 (*tert*-Butyl).
- 4d:** IR: 2200 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 1790 ($\text{C}=\text{O}$), 1625 ($\text{C}=\text{C}$). – $^1\text{H-NMR}$: 1.12 und 1.15 (C–*tert*-Butyl), 1.35 (N–*tert*-Butyl), 4.58 (Ring-CH), 7.38 (m, Ar–H).
- 5:** IR: 2240 und 2250 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 1760 (Keton-C=O), 1670 (Amid-C=O). – $^1\text{H-NMR}$: 1.03 und 1.50 (*tert*-Butyl), 2.89 (N–Me), 4.78 (Ring-CH), 7.1 (m, Ar–H). – $^{13}\text{C-NMR}$: 189.4 (Keton-C=O), 162.0 (Amid-C=O); 133.7, 130.4, 129.5, 129.3 (Aromat-C); 119.4, 115.0 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 69.8 (Ring-CH); 64.4, 62.2 (*quart*-Ring-C), 42.6 (N–Me); 37.6, 35.8, 28.3, 27.1 (*tert*-Butyl).
- 9aA:** IR: 2240 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 1760 ($\text{C}=\text{O}$). – $^1\text{H-NMR}$: 1.23 (*tert*-Butyl), 2.87 (N–Me), 4.60 (Ring-CH), 7.5 (m, Ar–H).
- 9bA:** IR: 2220 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 1750 ($\text{C}=\text{O}$). – $^1\text{H-NMR}$: 0.95 (C–*tert*-Butyl), 1.38 (N–*tert*-Butyl), 5.16 (Ring-CH), 7.4 (m, Ar–H).
- 9bB:** IR: 2240 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 1760 ($\text{C}=\text{O}$). – $^1\text{H-NMR}$: 1.22 (*tert*-Butyl), 1.30 (N–*tert*-Butyl), 4.66 (Ring-CH), 7.45 (Ar–H).
- 9c:** IR: 2240 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 1760 ($\text{C}=\text{O}$). – $^1\text{H-NMR}$: 1.00 (*tert*-Butyl), 3.00 (N–Me), 7.27 (Ar–H). – $^{13}\text{C-NMR}$: 164.0 ($\text{C}=\text{O}$); 138.3, 135.2, 129.7, 128.8, 128.7, 128.4, 128.1 (Aromat-C), 117.4 ($\text{C}\equiv\text{N}$); 75.9, 73.0 (*quart*-Ring-C), 37.4 (N–Me); 29.0, 27.6 (*tert*-Butyl).
- 11a:** IR: 2240 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 1730 (Ester-C=O), 1650 (Amid-C=O). – IR (CHCl_3): 2240 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 1740 (Ester-C=O), 1670 (Amid-C=O). – $^1\text{H-NMR}$: 1.03 (2 *tert*-Butyl), 3.20 (N–Me), 3.40 [tBu(CN)CH], 3.73 (OMe), 6.50 (Ph–CH), 7.2–7.8 (m, Ar–H). – $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): 0.99 und 1.06 (*tert*-Butyl), 3.34 (N–Me), 3.85 (OMe), 3.95 [tBu(CN)CH], 6.67 (Ph–CH), 7.3–7.9 (m, Ar–H).
- 11b:** IR: 2240 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 1730 (Ester-C=O), 1660 (Amid-C=O). – IR (CHCl_3): 2240 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 1750 (Ester-C=O), 1670 (Amid-C=O). – $^1\text{H-NMR}$: 1.00 und 1.13 (*tert*-Butyl), 3.2 (N–Me), 3.36 [tBu(CN)CH], 3.66 (OMe), 6.40 (Ph–CH), 7.2–7.8 (m, Ar–H). – $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): 1.02 und 1.15 (*tert*-Butyl), 3.33 (N–Me), 3.80 (OMe), 3.93 [tBu(CN)CH], 6.49 (Ph–CH), 7.3–7.9 (m, Ar–H).
- 13:** IR: 2250 (CN), 1640 ($\text{C}=\text{O}$). – $^1\text{H-NMR}$: 1.40 (*tert*-Butyl), 2.8 und 3.8 (m, Ring- CH_2), 4.90 und 5.87 (Ring-CH), 7.3 (m, C_6H_4). – $^{13}\text{C-NMR}$: 166.5 ($\text{C}=\text{O}$); 136.8, 135.6, 135.1, 132.5, 129.5, 128.6, 128.3, 128.2, 127.5, 125.8 (Aromat-C), 118.2 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 73.5, 62.9, 59.8, 40.8, 40.2, 38.7; 28.8, 28.4 (*tert*-Butyl).
- 16:** IR: 2250, 2240 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 1750 (Keton-C=O), 1690 (Amid-C=O). – $^1\text{H-NMR}$: 0.95 und 1.55 (*tert*-Butyl); 3.15, 4.8 (m, Ring- CH_2), 6.5 (Methin-H), 7.35 (m, Ar–H).

Tab. 2 (Fortsetzung)

-
- 17: IR (CHCl₃): 3400–2200 (OH), 2210 (C≡N), 1650 (Amid-C=O), 1590 (C=C). – ¹H-NMR: 1.05 (*tert*-Butyl), 3.08 (N–Me), 4.50 (Ring-CH), 7.0 (breit, OH), 7.35 (m, Ar–H).
- 19: IR: 1700 (C=O), 1610 (C=C). – ¹H-NMR: 1.40 (2 *tert*-Butyl), 1.60 und 1.70 (Ring-Me), 2.43 (Ring-CH₂), 3.58 (OMe). – ¹³C-NMR: 160.6 (C=O), 154.3 (=C–O–); 117.6, 116.5, 115.0, 105.4 (2 C≡N, 2 =C(CN)tBu), 66.3 (OMe), 54.8, 53.7, 46.6, 45.7, 37.0, 30.2, 28.2, 26.8, 26.5.
- 20^a): IR: 1755 (Keton-C=O), 1680 (Amid-C=O), 1655 (C=C). – ¹H-NMR: 1.13 und 1.16 (*tert*-Butyl), 1.83 und 1.92 (Ring-Me), 4.00 (OMe), 4.52 und 4.60 (Methin-CH).
- 20^b): IR: 1755 (Keton-C=O), 1680 (Amid-C=O), 1655 (C=C). – ¹H-NMR: 1.13 und 1.16 (*tert*-Butyl), 1.88 (2 Ring-CH₂), 4.00 (OMe), 4.52 und 4.60 (Methin-CH).
-

^a) Überwiegendes Isomeres.

^b) In geringerer Ausbeute erhaltenes Isomeres.

[145/77]