

Synthese von 2,6-Diazabicyclo[2.2.2]octan-3,5-dion-Abkömmlingen und 2(1*H*)-Pyridinonen. – Ein Beitrag zur Regiochemie und Stereospezifität 1,4-Dipolarer Cycloadditionen von Pyrimidinium-4-olaten an elektronenreiche und elektronenarme Alkene

Hans Gotthardt* und Joachim Blum

Fachbereich 9, Lehrstuhl für Organische Chemie, Bergische Universität Wuppertal, Gaußstraße 20, D-5600 Wuppertal 1

Eingegangen am 13. August 1986

Die Pyrimidinium-4-olate vom Typ 1 vereinigen sich mit Enol-ethern, Enaminen, Keten-acetalen, 1,4-Dihydro-1,4-epoxynaphthalin, Fumarsäure-dimethylester oder Maleinsäure-dimethylester zu 2,6-Diazabicyclo[2.2.2]octan-3,5-dionen 2, 3, 5, 7, 9, 17–19, während das Pyrimido[2,1-*b*]benzothiazolium-4-olat 13 mit 8b oder 1,1-Bis(dimethylamino)ethen das 2(1*H*)-Pyridinon-Derivat 15 liefert. Die Primäraddukte 9a,b spalten thermisch in die 2(1*H*)-Pyridinone 11a,b. Am Beispiel der Umsetzung von 1a mit Maleinsäure-dimethylester wird die Stereospezifität ermittelt.

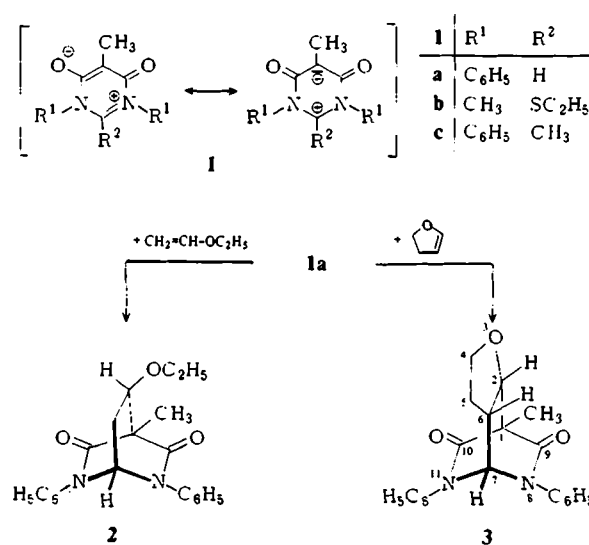
Synthesis of 2,6-Diazabicyclo[2.2.2]octane-3,5-dione Derivatives and 2(1*H*)-Pyridinones. – A Contribution to the Regiochemistry and Stereospecificity of 1,4-Dipolar Cycloaddition Reactions of Pyrimidinium-4-olates to Electron-rich and Electron-poor Alkenes. The pyrimidinium-4-olates of type 1 combine with enol ethers, enamines, ketene acetals, 1,4-dihydro-1,4-epoxynaphthalene, dimethyl fumarate, or dimethyl maleate to produce 2,6-diazabicyclo[2.2.2]octane-3,5-diones 2, 3, 5, 7, 9, 17–19, whereas the reaction of the pyrimido[2.1-*b*]benzothiazolium-4-olate 13 with 8b or 1,1-bis(dimethylamino)ethene proceeds with formation of the 2(1*H*)-pyridinone derivative 15. The primary adducts 9a,b fragment thermally into 2(1*H*)-pyridinones 11a,b. In the example of the reaction of 1a with dimethyl maleate, the stereospecificity is determined.

Das große synthetische Potential der Pyrimidinium-olate vom Typ 1¹⁾ spiegelt sich in ihrer Befähigung zur 1,4-Dipolaren Cycloaddition an verschiedenartige Mehrfachbindungssysteme wider^{2–14)}. Jüngst berichteten wir auch über die lichtinduzierte Electrocyclusierung von Pyrimidinium-olaten unter Bildung neuer Bis(β-lactame) mit ungewöhnlicher thermischer Stabilität¹⁵⁾. In einer weiteren Untersuchung studierten wir auch das Cycloadditionsverhalten von 1 gegenüber elektronenreichen und einigen elektronenarmen Alkenen sowie die Regiochemie der Produkte bei Einsatz unsymmetrischer Olefin-Derivate.

1. Cycloadditionen von Pyrimidinium-4-olaten 1 an Enolether und Enamine

Bisher sind erst wenige Beispiele für 1,4-Dipolare Cycloadditionen von Pyrimidinium-4-olaten vom Typ 1 an CC-Doppelbindungssysteme bekannt geworden. In diesen Fällen setzte man die elektronenarmen Alkene Maleinsäureanhydrid³⁾, *N*-Phenylmaleinimid oder Tetracyanethen¹⁶⁾ zu isolierbaren 1:1-Addukten um. Dagegen wurden unseres Wissens noch keine Cycloadditionen von 1 an elektronenreiche Alkene beschrieben. Da jedoch Inamine mit 1 Cycloadditionen leicht eingehen¹³⁾, sollten auch entsprechende Reaktionen von 1 mit elektronenreichen Olefinen realisierbar sein.

Erwärmt man das Pyrimidinium-4-olat 1a mit überschüssigem Ethylvinylether in Benzol bis zur Abreaktion von 1a, so liefert die Kristallisation des Eindampfrückstands tatsächlich 93% farbloses 2,6-Diazabicyclo[2.2.2]octan-3,5-dion-Derivat 2, dessen Konstitution mit Elementaranalyse und spektroskopischen Daten übereinstimmt.

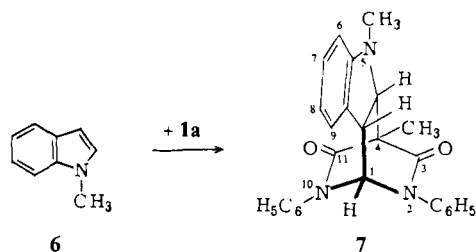
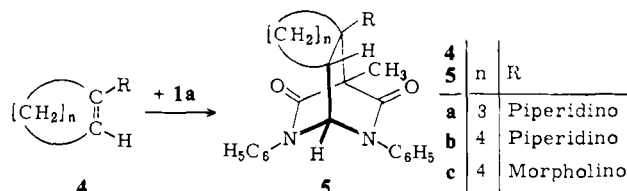


Das Massenspektrum bietet beispielsweise das Molekül-Ion bei $m/z = 350$ (27%, M^+), und im IR-Spektrum erscheinen die C=O-Banden im für 2 erwarteten Bereich bei 1708 und 1671 cm^{-1} . Weiterhin folgt die Additionsrichtung zweifelsfrei aus dem ¹H-NMR-Spektrum, das in Einklang mit Formel 2 den 1-H-Brückenwasserstoff als Pseudotriplett bei $\delta = 5.69$ aufweist. Bei umgekehrter Regiochemie sollte dagegen die 1-H-Resonanz als Dublett erscheinen.

In gleicher Weise vereinigt sich 1a mit 2,3-Dihydrofuran zu 70% 3 mit infraroten C=O-Banden bei 1715 und 1683 cm^{-1} . Die in Formel 3 skizzierte Regiochemie leitet sich aus den chemischen Verschiebungen und Dublettaufspaltungen

der 2-H- und 7-H-Resonanzen bei $\delta = 4.37$ ($J = 8.4$ Hz) bzw. 5.64 ($J = 2.8$ Hz) im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum ab.

Auch die Enamine 1-Piperidinocyclopenten (**4a**), 1-Piperidinocyclohexen (**4b**) und 1-Morpholinocyclohexen (**4c**) setzen sich mit **1a** in 85- bis 89proz. Ausbeute zu den einheitlichen Primäraddukten **5a–c** um. Wiederum läßt sich die realisierte Regiochemie aus der Dublettaufspaltung der Resonanz von 7-H (**5a**) bzw. 8-H (**5b, c**) in den $^1\text{H-NMR}$ -Spektren entnehmen.



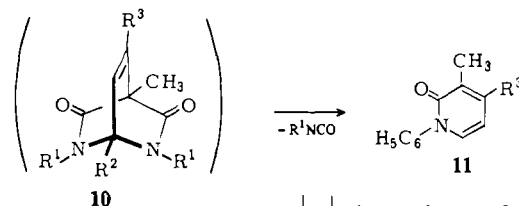
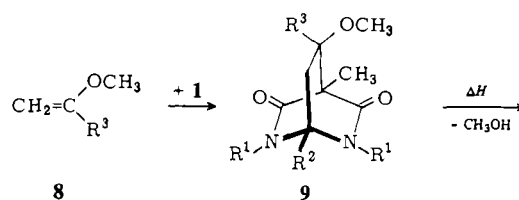
Die maskierte Enamin-Einheit im 1-Methylindol (**6**) zeigt ebenfalls hohe Reaktivität bei Cycloadditionen¹⁷⁾. So liefert die Umsetzung von **1a** mit **6** 90% Cycloaddukt **7**, das im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum die 4a-H- und 1-H-Resonanz als Dubletts bei $\delta = 4.09$ ($J = 9.9$ Hz) bzw. 5.66 ($J = 2.6$ Hz) aufweist, während 9b-H als Dublett von Dubletts bei 4.49 absorbiert. Diese und weitere spektroskopische Daten (s. Exp. Teil) sind mit Konstitution **7** in Einklang.

2. Cycloadditionen von **1** an Keten-acetale und -aminale

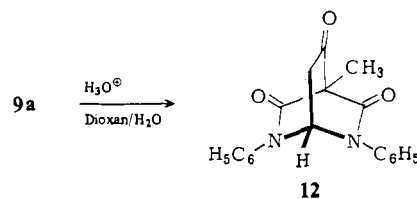
Auch 1,1-Dimethoxyethen (**8a**) und 1-(Dimethylamino)-1-methoxyethen (**8b**) cycloaddieren glatt an **1a** unter Bildung der Primäraddukte **9a** bzw. **b**.

Wiederum in Übereinstimmung mit der skizzierten Additionsrichtung zeigt **9a** im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum die erwartete Triplettaufspaltung der 1-H-Resonanz bei $\delta = 5.64$, während **9b** diese Absorption infolge der Nichtäquivalenz der Wasserstoffe in 7-Stellung als Multiplett bei 5.63 – 5.70 bietet. Weiterhin führt die Hydrolyse des Ketals **9a** bei Raumtemperatur in allerdings nur 14proz. Ausbeute zum Trion-Derivat **12**, das im IR-Spektrum neben den beiden Amidbanden noch eine dritte Carbonylstreckschwingung bei 1755 cm^{-1} aufweist. Obwohl Pyrimidinium-4-olate **1** nur mit der CO-Doppelbindung von Ketenen regioselektiv zu Primäraddukten reagieren¹⁰⁾, kann das erhaltene Hydrolyseprodukt **12** formal als ein Cycloaddukt von **1a** an die CC-Doppelbindung des Ketens aufgefaßt werden.

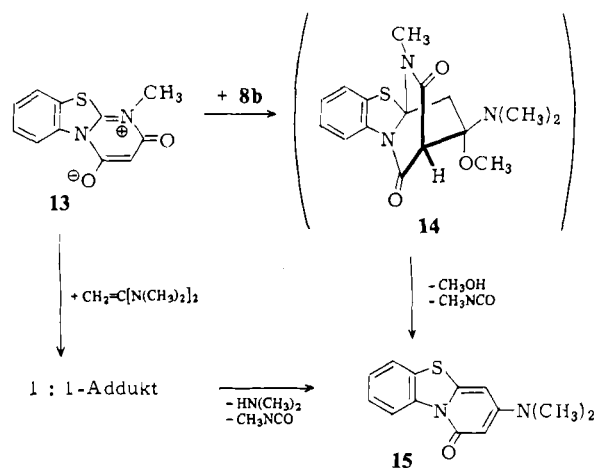
Die analoge Reaktion von **8a** mit dem Pyrimidinium-4-olat **1b** ergibt den Bicyclus **9c**, der im Massenspektrometer Rückspaltung erleidet, wobei das Fragment-Ion **1b**⁺ als Basispeak auftritt.



8	9	R ¹	R ²	R ³	11
a	a	C ₆ H ₅	H	OCH ₃	a
b	b	C ₆ H ₅	H	N(CH ₃) ₂	b
c	c	CH ₃	SC ₂ H ₅	OCH ₃	



Während **9c** thermostabil ist, unterliegen die Primäraddukte **9a, b** beim Erhitzen unter vermindertem Druck auf Temperaturen oberhalb ihrer Schmelzpunkte einer Fragmentierung in die 2(1H)-Pyridinon-Derivate **11a** bzw. **b** mit erwarteten spektroskopischen Daten. So erscheinen beispielsweise in den $^1\text{H-NMR}$ -Spektren von **11a, b** je zwei 2(1H)-Pyridinon-Wasserstoffe als AB-Spinsysteme, aus deren Kopplungskonstanten ($^3J = 7.8$ bzw. 7.5 Hz) sich ihre vicinale Anordnung ableitet, was sowohl Formel **11** als auch zusätzlich die Regiochemie von **9a, b** bestätigt.



Diese Pyridinon-Bildung ist Ergebnis einer thermischen Methanol-Eliminierung aus **9a, b** zu den formalen Alkin-Cycloaddukten vom Typ **10**, die dann unter Freisetzung von Phenylisocyanat eine Retro-Diels-Alder-Spaltung zu **11** erleiden.

Im Gegensatz zu den oben beschriebenen Cycloadditionen, bei denen die Primäraddukte isolierbar sind, reagiert das Pyrimido[2,1-*b*]benzothiazolium-4-olat **13** mit **8b** oder 1,1-Bis(dimethylamino)ethen in siedendem Toluol direkt zum Pyridinon-Abkömmling **15** als Ergebnis von Methanol- bzw. Dimethylamin-Abspaltung aus den Primäraddukten vom Typ **14** mit nachgeschalteter Methylisocyanat-Freisetzung.

Auch hier läßt sich die Stellung des verbliebenen Substituenten im isolierten Produkt und damit die Regiochemie der Primäraddukte vom Typ **14** eindeutig aus dem ¹H-NMR-Spektrum entnehmen. So belegt die beobachtbare Fernkopplungskonstante (⁴*J* = 2.6 Hz) des AX-Spinsystems der beiden Pyridinon-Wasserstoffe die 3-Stellung der Dimethylamino-Gruppe in **15**.

Die bei den Cycloadditionen der Pyrimidinium-4-olate mit unsymmetrischen elektronenreichen Alkenen beobachtete strenge Regioselektivität, deren Kenntnis für die synthetische Anwendung dieser Reaktionen bedeutsam ist, ist auf der Basis der FMO-Theorie erklärbar. Wie im Fall der Reaktionen der Pyrimidinium-olate mit Inaminen^{9,13} unterliegen auch die Cycloadditionen von **1** und **13** mit elektronenreichen Alkenen aufgrund der kleineren HOMO-LUMO-Energielücke ($\Delta E[(\text{HO}-\mathbf{8a})^{17}] - (\text{LU}-\mathbf{1a})^{13}] = -8.26 \text{ eV}$) einer bevorzugten LU(1)-HO(Alken)-Grenzorbitalkontrolle, die einer 1,4-Dipolaren Cycloaddition mit inversem Elektronenbedarf entspricht. Da die Koeffizienten im LUMO von **1** und im HOMO von **8** jeweils in 2-Stellung größer sind als in 5- bzw. 1-Position, ist aufgrund der energetisch günstigeren groß-groß/klein-klein-Kombination der Koeffizienten¹⁸ die Ausbildung der beiden neuen σ -Bindungen im Zuge der Cycloaddition zwischen den 2-Stellungen von **1** und **8** bzw. zwischen der 5-Position von **1** und der 1-Stellung von **8** zu erwarten. Tatsächlich ist diese zur **9**-Bildung führende Wechselwirkung in Einklang mit der experimentell realisierten Regiochemie in den Cycloaddukten.

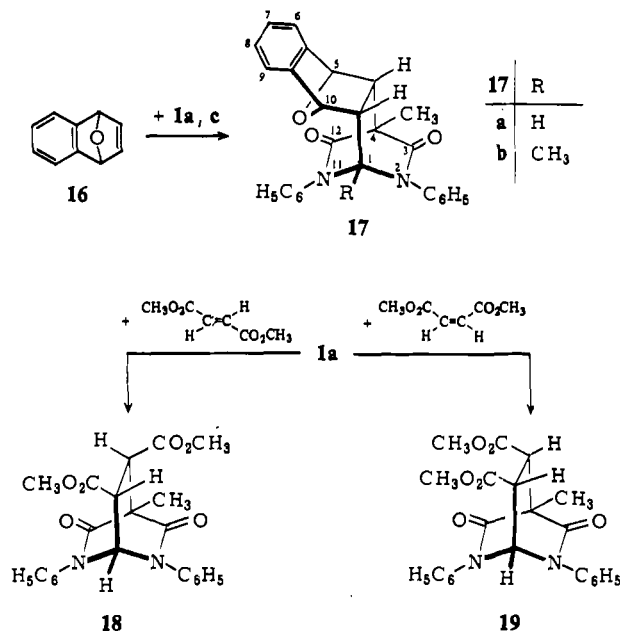
3. Cycloadditionen von **1** an 1,4-Dihydro-1,4-epoxynaphthalin (**16**) und *cis/trans*-isomere Ethendicarbonester

Schon bei 80°C vereinigt sich das 1,4-Dihydro-1,4-epoxynaphthalin (**16**) mit dem Pyrimidinium-4-olat **1a** in vier Stunden zu **17a**, während die analoge Umsetzung von **16** mit **1c** zu **17b** erst nach vier Tagen in siedendem Toluol zum Abschluß kommt.

Die Konstitutionen **17a, b** folgen aus spektroskopischen Daten. So bietet beispielsweise **17a** im ¹H-NMR-Spektrum das 4a-H und 1-H bei $\delta = 2.38$ bzw. 5.83 als Dubletts, während die Resonanz von 10a-H als Dublett von Dubletts bei 2.78 auftritt. Der Befund, daß die ¹H-Resonanzen der Brückenkopfwasserstoffe in 5- und 10-Position als Singulets erscheinen – also keine Kopplungen zu 4a-H bzw. 10a-H zeigen –, belegt die *endo*-Stellung der 4a- und 10a-Wasserstoffe¹⁹ und damit die *exo*-Anordnung in **17a, b**.

Der Einsatz *cis/trans*-isomerer Ethendicarbonester gestattet eine Aussage über die Stereoselektivität dieser Cycloadditionen. So reagiert Fumarsäure-dimethylester mit **1a** in siedendem Toluol unter Lichtausschluß nach 17 Stunden in 70proz. Ausbeute ausschließlich zum *trans*-Cycloaddukt **18**, das im ¹H-NMR-Spektrum die 7-H- und 8-H-Resonanz als Multiplett bei $\delta = 3.53$ –3.88 aufweist. Die analoge Umsetzung von **1a** mit Maleinsäure-dimethylester benötigt da-

gegen 65 Stunden und führt zu einheitlichem *cis*-Cycloaddukt **19** mit 8-H- und 7-H-Resonanzen bei $\delta = 3.43$ –3.83, die zum Teil durch die OCH₃-Signale verdeckt als Dublett bzw. Dublett von Dubletts erscheinen. Auch die weiteren spektroskopischen Daten (s. Exp. Teil) stimmen mit den Konstitutionen **18** und **19** überein.



4. Stereospezifität der Cycloaddition von **1a** an Maleinsäure-dimethylester

Zur Ermittlung der Stereospezifität der **19**-Bildung unterwirft man den Primärmutterlaugenrückstand aus obiger Umsetzung einer Sichtung durch analytische Dünnschichtchromatographie (DC) und bestimmt durch Zuwägung des *trans*-Cycloaddukts **18** die DC-Nachweisgrenze von **18** in **19** zu 0.062%. Aus dieser Nachweisgrenze ergibt sich für die **19**-Bildung eine Stereospezifität von >99.94%. Bei Annahme eines hypothetischen Zweistufenmechanismus ergäbe sich eine um mindestens $\Delta\Delta G^* = -RT \cdot \ln(\text{Nachweisgrenze/Stereospezifität})^{17,20} > 5.63 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$ über der Energieschwelle der Cyclisierung liegende Rotationsbarriere um die CC-Einfachbindung einer diradikalischen oder dipolaren Zwischenstufe. Da jedoch die Rotationsbarriere um die CC-Einfachbindung für einfache primäre Radikale bei $\leq 0.4 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$ liegt, ist diese relativ hohe Stereospezifität wie in anderen Cycloadditionsfällen^{17,21,22} ein gewichtiges Argument für eine konzertierte Reaktionsweise.

Dem *Fonds der Chemischen Industrie* danken wir bestens für die Förderung dieses Forschungsprogramms. Für großzügige Chemikalienspenden gilt unser Dank der *Bayer AG*.

Experimenteller Teil

IR-Spektren: Perkin-Elmer-Spektrophotometer 397 und 1420. – UV-Spektren: Perkin-Elmer-Spektrophotometer 550. – ¹H-NMR-Spektren (Tetramethylsilan als interner Standard): Varian EM 390 (90 MHz). – Massenspektren (70 eV): Varian MAT 311 A. –

Schmelzpunkte: Modell Gallenkamp (Metallblock), unkorrigiert. — Säulenchromatographie (SC): Kieselgel 60 (Korngröße 0.040–0.063 mm) der Fa. Merck, Fließmittel Essigester.

Allgemeine Arbeitsweise für die Darstellung der 1:1-Addukte 2, 3, 5, 7 und 9: Wenn nicht anders vermerkt, kocht man die Suspension aus **1** mit überschüssigem Alken in Gegenwart einer Spatelspitze Hydrochinon unter Stickstoff-Schutz in Benzol oder Toluol am Rückflußkühler, entfernt nach Reaktionsende flüchtige Bestandteile i. Wasserstrahlvak. und kristallisiert den Eindampfrückstand um.

8-Ethoxy-4-methyl-2,6-diphenyl-2,6-diazabicyclo[2.2.2]octan-3,5-dion (2): Aus 1.39 g (5.00 mmol) 3,6-Dihydro-5-methyl-6-oxo-1,3-diphenyl-1-pyrimidinium-4-olat (**1a**)¹¹, 5.00 g (69.4 mmol) Ethylvinylether und 50 ml Benzol (7 h) erhält man 1.62 g (93%) farblose, verfilzte Nadelchen mit Schmp. 163–164°C (aus Ethanol). — IR (KBr): 1708 und 1671 cm⁻¹ (C=O), 1594 (C=C). — ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.23 (t, *J* = 6.9 Hz; 3H, OCH₂CH₃), 1.64 (s; 3H, 4-CH₃), 2.10–2.43 (m; 1H, 7-H), 2.62–2.89 (m; 1H, 7-H), 3.43–3.99 (m; 1H, 8-H), 3.57 (q, *J* = 6.9 Hz; 2H, OCH₂CH₃), 5.69 (pseudo-t; 1H, 1-H), 7.13–7.52 (m; 10H, 2C₆H₅). — MS: *m/z* (%) = 350 (27, M⁺), 335 (2, M⁺ – CH₃), 321 (2, M⁺ – C₂H₅), 278 (10, **1a**⁺), 230 (100), 185 (65, C₁₂H₁₁NO⁺), 158 (42, **1a** – C₆H₅NCO – H), 113 (22), 104 (23), 85 (28), 77 (28).

C₂₁H₂₂N₂O₃ (350.4) Ber. C 71.98 H 6.33 N 8.00
Gef. C 72.11 H 6.22 N 8.09

1-Methyl-8,11-diphenyl-3-oxa-8,11-diazatricyclo[5.2.2.0^{2,6}]undecan-9,10-dion (3): 1.39 g (5.00 mmol) **1a**¹¹, 3.50 g (50.0 mmol) 2,3-Dihydrofuran und 50 ml Benzol (80 h) erbringen 1.21 g (70%) farblose, derbe Kristalle mit Schmp. 198–199°C (aus Methanol). — IR (KBr): 1715 und 1683 cm⁻¹ (C=O), 1598 (C=C). — ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.67 (s; 3H, 1-CH₃), 1.73–2.44 (m; 2H, 5-CH₂), 3.13–3.43 (m; 1H, 6-H), 3.70–4.24 (m; 2H, 4-CH₂), 4.37 (d, *J* = 8.4 Hz; 1H, 2-H), 5.64 (d, *J* = 2.8 Hz; 1H, 7-H), 7.07–7.57 (m; 10H, 2C₆H₅). — MS: *m/z* (%) = 348 (33, M⁺), 278 (100, **1a**⁺), 250 (41, **1a** – CO), 201 (45, **1a** – C₆H₅), 158 (37, **1a** – C₆H₅NCO – H), 104 (31), 83 (13), 77 (35).

C₂₁H₂₀N₂O₃ (348.4) Ber. C 72.40 H 5.79 N 8.04
Gef. C 72.17 H 5.83 N 7.85

1-Methyl-8,11-diphenyl-2-piperidino-8,11-diazatricyclo[5.2.2.0^{2,6}]undecan-9,10-dion (5a): 1.39 g (5.00 mmol) **1a**¹¹, 1.51 g (10.0 mmol) 1-Piperidinocyclopenten (**4a**) und 50 ml Toluol (15 min) liefern 1.82 g (85%) farblose, verfilzte Kristalle mit Schmp. 176.5–177.5°C (aus Methanol). — IR (KBr): 1702 und 1673 cm⁻¹ (C=O), 1601 (C=C). — ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.37–2.30 (m; 12H, 3-, 4-, 5- und Piperidino-3-, 4-, 5-CH₂), 1.60 (s; 3H, 1-CH₃), 2.73–2.92 (m; 4H, Piperidino-2-, 6-CH₂), 2.97–3.20 (m; 1H, 6-H), 5.50 (d, *J* = 3.0 Hz; 1H, 7-H), 7.07–7.50 (m; 10H, 2C₆H₅). — MS: *m/z* (%) = 429 (1, M⁺), 278 (17, **1a**⁺), 250 (27, **1a** – CO), 151 (100, C₁₀H₁₇N⁺), 150 (87), 119 (13, C₆H₅NCO⁺), 104 (15), 83 (21), 77 (15).

C₂₇H₃₁N₃O₂ (429.6) Ber. C 75.49 H 7.27 N 9.78
Gef. C 75.53 H 7.37 N 9.65

1-Methyl-9,12-diphenyl-2-piperidino-9,12-diazatricyclo[6.2.2.0^{2,7}]dodecan-10,11-dion (5b): 1.39 g (5.00 mmol) **1a**¹¹, 1.65 g (10.0 mmol) 1-Piperidinocyclohexen (**4b**) und 50 ml Toluol (1.5 h) ergeben 1.97 g (89%) farblose Nadelchen mit Schmp. 211–213°C (aus Acetonitril). — IR (KBr): 1705 und 1669 cm⁻¹ (C=O), 1600 (C=C). — ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.30–2.33 (m; 14H, 3-, 4-, 5-, 6- und Piperidino-3-, 4-, 5-CH₂), 1.60 (s; 3H, 1-CH₃), 2.47–2.73 (m; 1H, 7-H), 2.83–3.07 (m; 4H, Piperidino-2-, 6-CH₂), 5.41 (d, *J* = 2.3 Hz; 1H, 8-H), 7.10–7.50 (m; 10H, 2C₆H₅). — MS: *m/z* (%) = 443

(0.4, M⁺), 278 (17, **1a**⁺), 250 (26, **1a** – CO), 165 (100, C₁₁H₁₉N⁺), 164 (30), 150 (41), 119 (16, C₆H₅NCO⁺), 104 (19), 83 (35), 77 (34).

C₂₈H₃₃N₃O₂ (443.6) Ber. C 75.81 H 7.50 N 9.47
Gef. C 75.98 H 7.68 N 9.66

1-Methyl-2-morpholino-9,12-diphenyl-9,12-diazatricyclo[6.2.2.0^{2,7}]dodecan-10,11-dion (5c): 0.840 g (3.02 mmol) **1a**¹¹, 1.00 g (5.99 mmol) 1-Morpholinocyclohexen (**4c**) und 30 ml Toluol (4 h) erbringen 1.18 g (88%) farblose, feine Nadeln mit Schmp. 216–217°C (aus Methanol). — IR (KBr): 1704 und 1670 cm⁻¹ (C=O), 1598 (C=C). — ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.37–2.30 (m; 8H, 3-, 4-, 5-, 6-CH₂), 1.64 (s; 3H, 1-CH₃), 2.47–2.77 (m; 1H, 7-H), 3.00 (t, *J* = 4.5 Hz; 4H, Morpholino-3-, 5-CH₂), 3.58 (t, *J* = 4.5 Hz; 4H, Morpholino-2-, 6-CH₂), 5.43 (d, *J* = 2.1 Hz; 1H, 8-H), 7.10–7.50 (m; 10H, 2C₆H₅). — MS: *m/z* (%) = 445 (0.4, M⁺), 278 (12, **1a**⁺), 250 (19, **1a** – CO), 167 (100, C₁₀H₁₇NO⁺), 104 (10), 83 (14), 77 (17).

C₂₇H₃₁N₃O₃ (445.6) Ber. C 72.78 H 7.01 N 9.43
Gef. C 72.58 H 7.05 N 9.62

1,2,4,4a,5,9b-Hexahydro-4,5-dimethyl-2,10-diphenyl-3H-1,4-(iminothano)pyrido[4,3-b]indol-3,11-dion (7): 0.830 g (2.99 mmol) **1a**¹¹, 0.780 g (5.95 mmol) 1-Methylindol (**6**)²³ und 30 ml Toluol (9 h) liefern 1.10 g (90%) farblose Kristalle mit Schmp. 233–234°C (aus Toluol). — IR (KBr): 1707 und 1672 cm⁻¹ (C=O), 1605 und 1591 (C=C). — ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.77 (s; 3H, 4-CH₃), 3.03 (s; 3H, NCH₃), 4.09 (d, *J*_{4a-H,9b-H} = 9.9 Hz; 1H, 4a-H), 4.49 (dd, *J*_{4a-H,9b-H} = 9.9, *J*_{1-H,9b-H} = 2.6 Hz; 1H, 9b-H), 5.66 (d, *J*_{1-H,9b-H} = 2.6 Hz; 1H, 1-H), 6.50–6.77 (m; 4H, Aromaten-H), 6.90–7.57 (m; 10H, Aromaten-H). — MS: *m/z* (%) = 409 (5, M⁺), 278 (84, **1a**⁺), 250 (100, **1a** – CO), 131 (94, 6⁺), 130 (71), 119 (32, C₆H₅NCO⁺), 104 (38), 83 (55), 77 (65).

C₂₆H₂₃N₃O₂ (409.5) Ber. C 76.26 H 5.66 N 10.26
Gef. C 76.33 H 5.64 N 10.01

8,8-Dimethoxy-4-methyl-2,6-diphenyl-2,6-diazabicyclo[2.2.2]octan-3,5-dion (9a): 1.39 g (5.00 mmol) **1a**¹¹, 0.660 g (7.50 mmol) 1,1-Dimethoxyethen (**8a**)²⁴ und 50 ml Benzol (2 h) ergeben 1.63 g (89%) farblose Prismen mit Schmp. 196–197°C (aus Methanol). — IR (KBr): 1716 sh, 1709 und 1679 cm⁻¹ (C=O), 1595 (C=C). — ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.72 (s; 3H, 4-CH₃), 2.57 (d, *J* = 2.7 Hz; 2H, 7-CH₂), 3.40 (s; 6H, 2OCH₃), 5.64 (t, *J* = 2.7 Hz; 1H, 1-H), 7.10–7.50 (m; 10H, 2C₆H₅). — MS: *m/z* (%) = 366 (3, M⁺), 278 (100, **1a**⁺), 250 (59, **1a** – CO), 158 (19, **1a** – C₆H₅NCO – H), 104 (23), 83 (18), 77 (20).

C₂₁H₂₂N₂O₄ (366.4) Ber. C 68.84 H 6.05 N 7.65
Gef. C 68.89 H 6.07 N 7.54

8-(Dimethylamino)-8-methoxy-4-methyl-2,6-diphenyl-2,6-diazabicyclo[2.2.2]octan-3,5-dion (9b): 1.39 g (5.00 mmol) **1a**¹¹, 1.00 g (9.90 mmol) 1-(Dimethylamino)-1-methoxyethen (**8b**)²⁵ und 50 ml Toluol (2 h, 20°C) erbringen 1.41 g (74%) farblose Nadeln mit Schmp. 145–155°C (langsame Zersetzung, aus Methanol). — IR (KBr): 1708 und 1678 cm⁻¹ (C=O), 1597 (C=C). — ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.73 (s; 3H, 4-CH₃), 2.23–2.73 (m; 2H, 7-CH₂), 2.34 [s; 6H, N(CH₃)₂], 3.40 (s; 3H, OCH₃), 5.63–5.70 (m; 1H, 1-H), 7.13–7.55 (m; 10H, 2C₆H₅). — MS: *m/z* (%) = 379 (0.1, M⁺), 278 (4, **1a**⁺), 250 (7, **1a** – CO), 228 (40, M⁺ – CH₃OH – C₆H₅NCO), 213 (48, 228 – CH₃), 197 (35), 185 (33), 156 (12), 119 (100, C₆H₅NCO⁺), 104 (15), 77 (37).

C₂₂H₂₅N₃O₃ (379.5) Ber. C 69.64 H 6.64 N 11.08
Gef. C 69.61 H 6.63 N 11.05

1-(Ethylthio)-8,8-dimethoxy-2,4,6-trimethyl-2,6-diazabicyclo[2.2.2]octan-3,5-dion (9c): 1.07 g (5.00 mmol) 2-(Ethylthio)-3,6-dihydro-1,3,5-trimethyl-6-oxo-1-pyrimidinium-4-olat (**1b**)¹³, 0.880 g

(10.0 mmol) **8a**²⁴) und 50 ml Toluol (9 h) liefern 1.08 g (72%) farblose Spieße mit Schmp. 134–135°C (aus Essigester/Hexan). – IR (KBr): 1709 und 1675 cm⁻¹ (C=O). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.37 (t, J = 7.5 Hz; 3H, SCH₂CH₃), 1.60 (s; 3H, 4-CH₃), 2.37 (s; 2H, 7-CH₂), 2.75 (q, J = 7.5 Hz; 2H, SCH₂CH₃), 3.17 (s; 6H, 2NCH₃), 3.30 (s; 6H, 2OCH₃). – MS: m/z (%) = 302 (0.4, M⁺), 273 (19, M⁺ – C₂H₅), 271 (5, M⁺ – OCH₃), 241 (8, M⁺ – SC₂H₅), 214 (100, 1b⁺), 157 (76), 153 (11, 1b – SC₂H₅), 83 (42), 74 (26).

C₁₃H₂₂N₂O₄S (302.4) Ber. C 51.63 H 7.33 N 9.27
Gef. C 51.68 H 7.43 N 9.12

Überführung von **9a** in 4-Methyl-2,6-diphenyl-2,6-diazabicyclo[2.2.2]octan-3,5,8-trion (12): 0.366 g (1.00 mmol) **9a**, 0.300 g (3.06 mmol) Schwefelsäure, 3.0 ml Wasser und 10 ml Dioxan rührt man 1 d bei Raumtemp., bringt mit konz. NaHCO₃-Lösung auf pH 8 und schüttelt mehrmals mit insgesamt 50 ml Chloroform aus. Der Eindampfrückstand ergibt aus Chloroform/Hexan 44.0 mg (14%) farblose Kristalle mit Schmp. 211–213°C. – IR (KBr): 1755, 1705 und 1687 cm⁻¹ (C=O), 1596 (C=C). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.71 (s; 3H, 4-CH₃), 3.24 (d, J = 2.7 Hz; 2H, 7-CH₂), 6.22 (t, J = 2.7 Hz; 1H, 1-H), 7.35–7.78 (m; 10H, 2C₆H₅). – MS: m/z (%) = 320 (8, M⁺), 201 (100, M⁺ – C₆H₅NCO), 173 (40, 201 – CO), 118 (17), 104 (13), 83 (48), 77 (29).

C₁₉H₁₆N₂O₃ (320.4) Ber. C 71.24 H 5.03 N 8.75
Gef. C 70.40 H 5.15 N 8.82
Molmasse Ber. 320.1161 Gef. 320.1164 (MS)

Allgemeine Arbeitsweise für die Darstellung der 2(1H)-Pyridinone 11: Die Primäraddukte **9** werden ohne Lösungsmittel i. Wasserstrahlvak. 10 min über ihren Schmelzpunkt erhitzt, wobei abgespaltenes Methanol oder Phenylisocyanat abdestilliert. Den Rückstand kristallisiert man entweder direkt um oder reinigt ihn zuvor durch SC.

4-Methoxy-3-methyl-1-phenyl-2(1H)-pyridinon (11a): Aus 1.83 g (5.00 mmol) **9a** und einer Spatelspitze p-Toluolsulfonsäure (220°C) erhält man 0.690 g (64%) farblose Blättchen mit Schmp. 143–144°C (aus Chloroform/Hexan). – IR (KBr): 1651 cm⁻¹ (C=O), 1611 und 1590 (C=C). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 2.05 (s; 3H, 3-CH₃), 3.89 (s; 3H, OCH₃), 6.15 (d, J = 7.8 Hz; 1H, 5-H), 7.23 (d, J = 7.8 Hz; 1H, 6-H), 7.23–7.57 (m; 5H, C₆H₅). – MS: m/z (%) = 215 (100, M⁺), 214 (53), 200 (43, M⁺ – CH₃), 186 (23), 172 (30, M⁺ – CH₃ – CO), 104 (18), 77 (46).

C₁₃H₁₃NO₂ (215.3) Ber. C 72.54 H 6.09 N 6.51
Gef. C 72.36 H 6.12 N 6.36

4-(Dimethylamino)-3-methyl-1-phenyl-2(1H)-pyridinon (11b): 2.65 g (6.98 mmol) **9b** (210°C) ergeben nach SC (R_F = 0.43) 1.17 g (73%) blaßgelbe Nadeln mit Schmp. 120–121°C (aus Essigester/Hexan). – IR (KBr): 1655 sh, 1642 cm⁻¹ (C=O), 1608 und 1589 (C=C). – UV (Acetonitril): λ_{max} (lg ε) = 237 mm (4.24), 287 (4.01), 316 (sh, 3.75). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 2.13 (s; 3H, 3-CH₃), 2.89 [s; 6H, N(CH₃)₂], 6.06 (d, J = 7.5 Hz; 1H, 5-H), 7.12 (d, J = 7.5 Hz; 1H, 6-H), 7.23–7.53 (m; 5H, C₆H₅). – MS: m/z (%) = 228 (69, M⁺), 213 (100, M⁺ – CH₃), 197 (76), 185 (61), 156 (27), 104 (27), 77 (78).

C₁₄H₁₆N₂O (228.3) Ber. C 73.66 H 7.07 N 12.27
Gef. C 73.64 H 7.07 N 12.39

3-(Dimethylamino)-1H-pyrido[2,1-b]benzothiazol-1-on (15): a) 1.16 g (5.00 mmol) 1-Methyl-2-oxo-2H-pyrimido[2,1-b]benzothiazol-1-ium-4-olat (**13**)⁹, 1.00 g (9.90 mmol) **8b**²⁵), eine Spatelspitze Hydrochinon und 50 ml Toluol kocht man 30 min unter Rückfluß und reinigt den Eindampfrückstand durch SC (R_F = 0.36). Aus Acetonitril erhält man 0.210 g (17%) blaßgelbe Nadelchen mit Schmp. 203–204°C.

b) 1.16 g (5.00 mmol) **13**⁹, 1.43 g (12.5 mmol) 1,1-Bis(dimethylamino)ethen²⁵), wenig Hydrochinon und 50 ml Toluol rührt man 30 min bei 110°C (Bad), filtriert heiß und engt i. Vak. ein. Der Eindampfrückstand kristallisiert beim Anreiben mit Ether und liefert 0.280 g (23%) blaßgelbe Nadelchen mit Schmp. 203–204°C (aus Acetonitril), die mit obigem Produkt übereinstimmen (Misch.-Schmp., IR-Vergleich). – IR (KBr): 1636 cm⁻¹ (C=O), 1584 und 1556 (C=C). – UV (Methanol): λ_{max} (lg ε) = 225 nm (sh, 4.09), 248 (4.31), 299 (4.02), 324 (sh, 3.92), 335 (3.98). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 3.01 [s; 6H, N(CH₃)₂], 5.50 und 6.16 (AX, J = 2.6 Hz; 2H, 4-, 2-H), 7.17–7.53 (m; 3H, Aromaten-H), 9.07–9.23 (m; 1H, 9-H). – MS: m/z (%) = 244 (100, M⁺), 229 (11, M⁺ – CH₃), 173 (58), 162 (7, M⁺ – C₃H₈N), 108 (11, C₈H₈S⁺), 69 (19, C₄H₇N⁺).

C₁₃H₁₂N₂OS (244.3) Ber. C 63.91 H 4.95 N 11.47
Gef. C 63.80 H 4.93 N 11.52

exo-1,4,4a,5,10,10a-Hexahydro-4-methyl-2,11-diphenyl-5,10-epoxy-1,4-(iminomethano)benz[g]isochinolin-3(2H),12-dion (17a): Die Mischung aus 0.830 g (2.99 mmol) **1a**¹¹), 0.560 g (3.89 mmol) 1,4-Dihydro-1,4-epoxynaphthalin (**16**)¹⁹) und 30 ml Benzol kocht man 4 h unter Rückfluß, engt i. Vak. ein und kristallisiert den Rückstand aus Methanol zu 1.09 g (86%) farblosen Kristallen mit Schmp. 262–263°C um. – IR (KBr): 1708 und 1679 cm⁻¹ (C=O), 1594 (C=C). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.74 (s; 3H, 4-CH₃), 2.38 (d, J_{4a-H,10a-H} = 8.0 Hz; 1H, 4a-H), 2.78 (dd, J_{4a-H,10a-H} = 8.0, J_{1-H,10a-H} = 3.2 Hz; 1H, 10a-H), 5.18 (s; 1H, 5-H), 5.47 (s; 1H, 10-H), 5.83 (d, J_{1-H,10a-H} = 3.2 Hz; 1H, 1-H), 7.10–7.50 (m; 14H, Aromaten-H). – MS: m/z (%) = 422 (10, M⁺), 407 (2, M⁺ – CH₃), 185 (30), 184 (25), 118 (100), 77 (23).

C₂₇H₂₂N₂O₃ (422.5) Ber. C 76.76 H 5.25 N 6.63
Gef. C 76.92 H 5.31 N 6.61

exo-1,4,4a,5,10,10a-Hexahydro-1,4-dimethyl-2,11-diphenyl-5,10-epoxy-1,4-(iminomethano)benz[g]isochinolin-3(2H),12-dion (17b): Analog erhält man aus 1.17 g (4.01 mmol) 3,6-Dihydro-2,5-dimethyl-6-oxo-1,3-diphenyl-1-pyrimidin-4-olat (**1c**)¹¹), 0.800 g (5.56 mmol) **16**¹⁹) und 40 ml Toluol (4 d, 120°C) 1.56 g (89%) farblose, verfilzte Kristalle mit Schmp. 288–290°C (aus Methanol). – IR (KBr): 1713 und 1681 cm⁻¹ (C=O), 1599 (C=C). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.27 (s; 3H, 1-CH₃), 1.74 (s; 3H, 4-CH₃), 2.54 und 2.67 (AB, J = 8.0 Hz; 2H, 4a-, 10a-H), 5.34 (s; 1H, 5-H), 5.51 (s; 1H, 10-H), 6.93–7.63 (m; 14H, Aromaten-H). – MS: m/z (%) = 436 (7, M⁺), 421 (1, M⁺ – CH₃), 292 (2, M⁺ – C₁₀H₈O), 199 (100), 118 (27), 77 (23).

C₂₈H₂₄N₂O₃ (436.5) Ber. C 77.04 H 5.54 N 6.42
Gef. C 76.87 H 5.55 N 6.44

(7R/S,8R/S)-4-Methyl-3,5-dioxo-2,6-diphenyl-2,6-diazabicyclo[2.2.2]octan-7,8-dicarbonsäure-dimethylester (18): 1.11 g (3.99 mmol) **1a**¹¹), 2.30 g (15.97 mmol) reiner Fumarsäure-dimethylester und 40 ml Toluol werden unter Lichtausschluß 17 h unter Rückfluß gekocht, i. Vak. eingengt und der überschüssige Fumarester i. Ölpumpenvak. bei 85°C (Bad) absublimiert. Der Rückstand liefert aus Methanol 1.18 g (70%) farblose, verfilzte Nadelchen mit Schmp. 183–184°C. – IR (KBr): 1723, 1710 und 1682 cm⁻¹ (C=O), 1589 (C=C), 1312, 1279. – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.58 (s; 3H, 4-CH₃), 3.53–3.88 (m; 2H, 7-, 8-H), 3.64 (s; 3H, OCH₃), 3.88 (s; 3H, OCH₃), 5.94 (d, J = 2.4 Hz; 1H, 1-H), 7.17–7.58 (m; 10H, 2C₆H₅). – MS: m/z (%) = 422 (35, M⁺), 391 (6, M⁺ – OCH₃), 302 (33, M⁺ – C₆H₅NCO – H), 278 (58, 1a⁺), 250 (31, 1a – CO), 244 (100, M⁺ – C₆H₅NCO – CO₂CH₃), 216 (53), 184 (48), 104 (32), 77 (69), 59 (38, CO₂CH₃⁺).

(7R/S,8S/R)-4-Methyl-3,5-dioxo-2,6-diphenyl-2,6-diazabicyclo[2.2.2]octan-7,8-dicarbonsäure-dimethylester (19): a) Analog setzt

man 1.11 g (3.99 mmol) **1a**¹¹⁾, 2.30 g reinsten Maleinsäure-dimethylester²⁶⁾ und 40 ml Toluol (65 h Rückfluß) zu 1.17 g (69%) farblosen Nadelchen mit Schmp. 205–206°C (aus Methanol) um. – IR (KBr): 1738, 1726 und 1678 cm⁻¹ (C=O), 1587 (C=C), 1353, 1037. – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.53 (s; 3H, 4-CH₃), 3.43–3.83 (d und dd, zum Teil verdeckt; 2H, 8-, 7-H), 3.59 (s; 3H, OCH₃), 3.81 (s; 3H, OCH₃), 6.03 (d, J = 1.8 Hz; 1H, 1-H), 7.17–7.53 (m; 10H, 2C₆H₅). – MS: m/z (%) = 422 (5, M⁺), 391 (5, M⁺ – OCH₃), 302 (100, M⁺ – C₆H₅NCO – H), 279 (5), 250 (5, M⁺ – C₆H₈O₄ – CO), 244 (30, M⁺ – C₆H₅NCO – CO₂CH₃), 104 (12), 77 (24), 59 (14, CO₂CH₃).

b) Zur DC-analytischen Ermittlung der Nachweisgrenze von **18** (R_F = 0.73) in **19** (R_F = 0.59) trennt man den oben erhaltenen Primärmutterlaugenrückstand durch SC mit Toluol/Essigester (1:1) von Fraktionen mit R_F < 0.50 und > 0.80 ab und löst den Elutionsrückstand (0.194 g) in 3.0 ml Chloroform. Laut analytischer DC (Detektion mit UV-Licht, λ = 254 nm) bietet die Lösung auf der Kieselgelplatte (Kieselgel 60, F₂₅₄, Fa. Merck) nur einen Fleck mit R_F = 0.59 (**19**). Nach Zuwiegen von 3.40 mg **18** zur Chloroformlösung zeigt die DC die Flecken von **18** und **19**, wobei der **18** entsprechende Punkt nach dreimaliger Verdünnung mit je 3.0 ml Chloroform gerade noch erkennbar ist. Daraus ergibt sich eine Nachweisgrenze von 0.85 mg **18** in 1.364 g (= Gesamtausbeute) **19**, was einer Stereospezifität für **19** > 99.94% entspricht.

C₂₃H₂₂N₂O₆ (422.4) Ber. C 65.39 H 5.25 N 6.63

18: Gef. C 65.53 H 5.20 N 6.75

19: Gef. C 65.41 H 5.21 N 6.65

CAS-Registry-Nummern

1a: 96807-23-7 / **1b**: 103525-89-9 / **1c**: 61201-42-1 / **2**: 104975-86-2 / **3**: 104975-87-3 / **4a**: 1614-92-2 / **4b**: 2981-10-4 / **4c**: 670-80-4 / **5a**: 104975-88-4 / **5b**: 104975-89-5 / **5c**: 104975-90-8 / **6**: 603-76-9 / **7**: 104975-91-9 / **8a**: 922-69-0 / **8b**: 867-89-0 / **9a**: 104975-92-0 / **9b**: 104975-93-1 / **9c**: 104994-61-8 / **11a**: 104975-95-3 / **11b**: 104975-96-4 / **12**: 104975-94-2 / **13**: 97684-71-4 / **15**: 104975-97-5 /

16: 573-57-9 / **17a**: 104975-98-6 / **17b**: 104994-62-9 / **18**: 104975-99-7 / **19**: 104976-003

- ¹⁾ Übersicht: W. Friedrichsen, Th. Kappe, A. Böttcher, *Heterocycles* **19** (1982) 1083; W. D. Ollis, S. P. Stanforth, C. A. Ramsden, *Tetrahedron* **41** (1985) 2239.
- ²⁾ K. T. Potts, M. Sorm, *J. Org. Chem.* **36** (1971) 8; **37** (1972) 1422.
- ³⁾ Th. Kappe, W. Lube, *Angew. Chem.* **83** (1971) 967; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **10** (1971) 925.
- ⁴⁾ R. A. Coburn, R. A. Glennon, *J. Heterocycl. Chem.* **10** (1973) 487.
- ⁵⁾ R. A. Glennon, J. J. Gaines, M. E. Rogers, *J. Med. Chem.* **24** (1981) 766.
- ⁶⁾ M. Bauer, D. Martin, R. Szargan, *Z. Chem.* **22** (1982) 377.
- ⁷⁾ Th. Kappe, D. Pocivalnik, *Heterocycles* **20** (1983) 1367.
- ⁸⁾ H. Gotthardt, K.-H. Schenk, *Tetrahedron Lett.* **24** (1983) 4669.
- ⁹⁾ H. Gotthardt, J. Blum, *Chem. Ber.* **118** (1985) 2079.
- ¹⁰⁾ H. Gotthardt, K.-H. Schenk, *Angew. Chem.* **97** (1985) 604; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **24** (1985) 608.
- ¹¹⁾ H. Gotthardt, K.-H. Schenk, *Chem. Ber.* **118** (1985) 4567.
- ¹²⁾ H. Gotthardt, J. Blum, *Chem. Ber.* **118** (1985) 4578.
- ¹³⁾ H. Gotthardt, J. Blum, K.-H. Schenk, *Chem. Ber.* **119** (1986) 1315.
- ¹⁴⁾ H. Gotthardt, J. Blum, *Chem. Ber.* **119** (1986) 1445.
- ¹⁵⁾ H. Gotthardt, K.-H. Schenk, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1986**, 687.
- ¹⁶⁾ Th. Kappe, *Lect. Heterocycl. Chem.* **7** (1984) 107.
- ¹⁷⁾ H. Gotthardt, H.-G. Kinzelmann, U. Feist, J. Buddrus, *Chem. Ber.* **119** (1986) 2317.
- ¹⁸⁾ I. Fleming, *Grenzorbitale und Reaktionen organischer Verbindungen*, Verlag Chemie GmbH, Weinheim 1979.
- ¹⁹⁾ L. F. Fieser, M. J. Haddadin, *Can. J. Chem.* **43** (1965) 1599.
- ²⁰⁾ R. Huisgen, in: A. Padwa (Hrsg.), *1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry*, Vol. 1, S. 1, Wiley & Sons, New York 1984.
- ²¹⁾ W. Bihlmaier, J. Geittner, R. Huisgen, H.-U. Reissig, *Heterocycles* **10** (1978) 147.
- ²²⁾ K. N. Houk, R. A. Firestone, L. L. Munchausen, P. H. Mueller, B. H. Arison, L. A. Garcia, *J. Am. Chem. Soc.* **107** (1985) 7227.
- ²³⁾ H. Heaney, S. V. Ley, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1973**, 499.
- ²⁴⁾ E. J. Corey, J. D. Bass, R. Le Mahieu, R. B. Mitra, *J. Am. Chem. Soc.* **86** (1964) 5570.
- ²⁵⁾ H. Bredereck, F. Effenberger, H. P. Beyerlin, *Chem. Ber.* **97** (1964) 3081.
- ²⁶⁾ H. Gotthardt, *Chem. Ber.* **105** (1972) 2008.

[187/86]