

### 31. [2 + 2]-Cycloaddition von Ketenen an «Maleinisoimide» und Überführung der spiroverknüpften $\beta$ -Laktame in Muconsäure- und Tetramsäurederivate

von Hans-Georg Capraro<sup>a)</sup>, Tammo Winkler<sup>b)</sup> und Pierre Martin<sup>a)</sup>

Zentrale Forschungslaboratorien<sup>a)</sup> und Zentrale Funktion Forschung, Physik<sup>b)</sup> der Ciba-Geigy AG, 4002 Basel

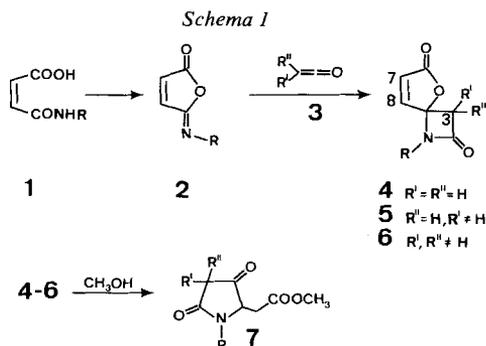
(24. XI. 82)

#### [2 + 2]-Cycloaddition of 'Maleic Isoimides' with Ketenes and Reactions of Spiro- $\beta$ -lactams to Muconic and Tetramic Acids

##### Summary

The [2 + 2]-cycloaddition of iminolactones of type **2** ('maleic isoimides') with various ketenes affords spiro- $\beta$ -lactams **4–6**. These highly functionalized compounds react with  $\text{CH}_3\text{ONa}$  giving ketoadipinic acid derivatives **12** and/or pyrrolidinediones **7**, depending on the reaction temperature and the nature of the substituents.

**1. Einleitung.** – Zwei kürzlich erschienene Mitteilungen berichteten über die in unseren Laboratorien erstmals untersuchte [2 + 2]-Cycloaddition von Dimethyl- und Diphenylketen an die Iminolactone («Isoimide») **2** der Maleinsäure zu Spiro- $\beta$ -laktamen **6** ( $R' = R'' = \text{Me, Ph}$ ) sowie über einige Folgereaktionen dieses neuen Systems [1]. Unter anderem wurden durch Alkoholyse der  $\beta$ -Laktame **6** ( $R' = R'' = \text{Me, Ph}$ ) in guten Ausbeuten 2,4-Pyrrolidindione **7** erhalten, die jedoch wegen des gewählten Substitutionsmusters wenig Möglichkeiten für eine weitere Funktionalisierung offen liessen.



Es war wünschenswert, sowohl diese [2 + 2]-Cycloaddition auf eine breitere Basis zu stellen und deren Grenzen bzgl. Substituenten am N-Atom sowie bzgl. der Ketenkomponente zu untersuchen, als auch die Reaktion zu 2,4-Pyrrolidindionen.

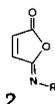
insbesondere zu in 3-Stellung substituierten Tetramsäuren<sup>1)</sup>, die auf anderem Wege nicht oder nur schwer herstellbar sind, zu studieren.

Den Tetramsäuren – speziell solchen mit einem Acyl-Substituenten in 3-Stellung – wurde in letzter Zeit vermehrt Beachtung geschenkt. Einerseits handelt es sich um biologisch aktive Verbindungen *per se* mit antibiotischer Wirksamkeit (z.B. Tenuazonic acid, Malonomycin, Magnesidin [2]), andererseits treten Tetramsäuren als Bausteine einiger komplexer Naturstoffe (Tirandamycin, Streptolydigin) auf, die ebenfalls ein antibiotisches Wirkungsspektrum besitzen [3].

Zur Herstellung von 3-Acyltetramsäuren stehen verschiedene Methoden zur Verfügung, entweder *via* intramolekulare Claisen-Esterkondensation eines *N*-Acetoacetylaminosäurederivates [4], oder durch *C*-Acylierung des Enolats des in 3-Stellung unsubstituierten Vertreters [3] [5].

**2. Herstellung der Isoimide.** – Die Iminolaktone («Isoimide») **2** wurden ausgehend von den Maleinamidsäuren **1** nach Literaturvorschriften hergestellt<sup>2)</sup>, d.h. wahlweise mit Dicyclohexylcarbodiimid als Dehydratisierungsmittel oder mit

Tabelle 1. Herstellungsmethode, Ausbeuten, Smp. bzw. Sdp. und IR.-Daten der Maleinsäureisoimide **2**



2	R	Methode <sup>a)</sup>	Ausbeute <sup>b)</sup> [%]	Smp./Sdp. [°C/Torr]	IR. (CHCl <sub>3</sub> ) [cm <sup>-1</sup> ]
a	Methyl <sup>f)</sup>	A	67	86/1	1828, 1795, 1700
b	<i>i</i> -Propyl	B	53	54/0,03	1801, 1700
c	<i>t</i> -Butyl	A	82	40/0,4	1841, 1808, 1718
d	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	A	75	52/0,005	1818, 1712
e	Cyclopropyl	C	86	64/0,03	1814, 1706
		A	85	42-43	
f	Cyclopentyl	C	61	77/0,008	1801, 1706
		A	76		
g	Cyclohexyl	B	48	97/0,02	1818, 1718
		C	72	36-38	
h	Benzyl <sup>d)</sup>	A	40	112/0,05	1818, 1733, 1712
i	Phenyl	C	69	61-62	1818, 1700
j	4-Methoxyphenyl	C	58	73-74	1805, 1686
k	2-(Trifluormethyl)phenyl <sup>e)</sup>	C	57	78-80	1834, 1814, 1709
l	3-Methoxyphenyl <sup>f)</sup>	C	81	-	1798, 1689

a) Methode A: DCC in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; Methode B: Acetylchlorid/Triäthylamin/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/-20°; Methode C: ClCOOEt/Triäthylamin/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 0°. b) Ausbeute an isoliertem Produkt. c) Verfärbt sich bei RT; im Kühlschrank gut haltbar. d) Die Verbindung ist wärmeempfindlich und zersetzt sich; grössere Ansätze konnten destillativ nicht mehr gereinigt werden. Das Rohprodukt wird für Folgereaktionen verwendet. e) Das Rohprodukt (87%) besteht auf Grund des <sup>1</sup>H-NMR.-Spektrums zu ca. 10-15% aus Imid. Umkristallisation aus Et<sub>2</sub>O liefert reines **2k**. f) Rohprodukt; enthält ca. 15% Imid, das nicht abgetrennt werden konnte.

1) Tetramsäuren sind 2,4-Pyrrolidindione, die in 3-Stellung keinen oder nur einen Substituenten tragen. Die Ketogruppe in 4-Stellung liegt dann enolisiert vor.

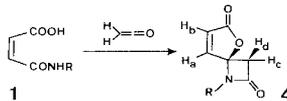
2) Isoimide anderer aliphatischer Amidsäuren sind weniger stabil als die hier beschriebenen Isoimide der Maleinsäure. Entweder lagern sie bei erhöhter Temperatur relativ rasch in die entsprechenden Imide um oder sie sind gar nicht isolierbar (nur Imidbildung beobachtbar). Stabile Isoimide in der aromatischen Reihe sind z.B. die Phthalsäureisoimide [6a].

Acetylchlorid bzw. Chlorameisensäureäthylester und Triäthylamin [6]. Wahl der Methode, Ausbeuten und IR.-Daten sind in *Tabelle 1* zusammengestellt. In den  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR.-Spektren der Isoimide **2** wurden zum Teil Konfigurationsisomere bez. der C,N-Doppelbindung beobachtet. In allen untersuchten Fällen stellte das Hauptisomere (88 bis 96%) die Verbindung mit *trans*-ständigem R zur C,C-Doppelbindung dar [7].

**3. Herstellung der Spiro- $\beta$ -Laktame.** – Cycloadditionen von Keten an die C,N-Doppelbindung von *Schiff*'schen Basen stellen wegen ihrer breiten Anwendbarkeit eine weitverbreitete Methode zur Synthese von  $\beta$ -Laktamen dar [8]. Infolge der relativ geringen Reaktivität des unsubstituierten Ketens sind jedoch in der Literatur nur wenige Beispiele über dessen Addition an C,N-Doppelbindungen zu finden; die Bildung von solchen in 3-Stellung unsubstituierten  $\beta$ -Laktamen findet bei erhöhter Temperatur [9] oder in  $\text{SO}_2$  als Lösungsmittel [10]<sup>3)</sup> statt.

Als Erweiterung der in der Literatur bekannten Methoden zur Herstellung von Isoimiden aus Amidsäuren verwendete *Roth* [11] gasförmiges Keten als wasserentziehendes Mittel. Eine Weiterreaktion mit überschüssigem Keten zu  $\beta$ -Laktamen konnte unter den angewandten Reaktionsbedingungen nicht festgestellt werden [1a]. Bei der Wiederholung dieser Methode am Beispiel der *N*-Cyclohexylmalein-

Tabelle 2. Ketenaddition an **1** in  $\text{Ac}_2\text{O}$  bei  $50^\circ$  zu C(3)-unsubstituierten Spiro- $\beta$ -Laktamen **4**



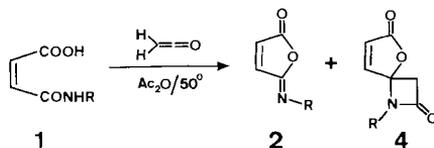
4	R	Ausbeute <sup>a)</sup> [%]	Smp./Sdp. [°C/Torr]	IR. ( $\text{CHCl}_3$ ) <sup>b)</sup> [ $\text{cm}^{-1}$ ]	$^1\text{H}$ -NMR. ( $\text{CDCl}_3$ ) <sup>c)</sup> [ppm]			
					$\text{H}_a$	$\text{H}_b$	$\text{H}_c$	$\text{H}_d$
a	Methyl	38	87–89	1779	7,38	6,32	3,34	3,48
b	Butyl	40	152/10 <sup>-2</sup>	1785	7,38	6,31	3,30	3,47
c	<i>i</i> -Butyl	56	63–64	1785	7,39	6,31	3,38	3,44
d	<i>t</i> -Butyl	50	91	1782	7,52	6,26	3,19	3,29
e	Hexyl	68	165/5 · 10 <sup>-3</sup>	1801	7,35	6,31	3,32	3,44
f	Allyl	56	53	1785	7,30	6,17	3,28	3,36
g	Cyclopentyl	53	62–63	1785	7,38	6,28	3,26	3,37
h	Cyclohexyl	44	124–126	1798	7,41	6,27	3,27	3,37
i	Benzyl	50	77–78	1785	6,94	5,99	3,30	3,42
k	2,3-Dimethoxyphenyl	53	123–125	1785	6,96	6,03	3,32	3,45
l	Benzhydryl	37	120–122	1795	6,83	5,71	3,27	3,49
m	Phenyl	5	135	1792	7,42	6,35	3,42	3,52
n	4-Butylphenyl	29	d)	1782	7,48	6,39	3,47	3,59
o	3,4-Dimethylphenyl	35 <sup>e)</sup>	112–113	1788	7,46	6,36	3,43	3,53
p	4-Methoxyphenyl	28	116–117	1785	7,46	6,36	3,47	3,56

<sup>a)</sup> Ausbeuten an isoliertem Produkt. <sup>b)</sup> CO-Schwingung des  $\beta$ -Laktams. <sup>c)</sup>  $J_{AB} = 6$  Hz;  $J_{CD} = 14$ –16 Hz.

<sup>d)</sup> Öl, wurde nicht weiter gereinigt. <sup>e)</sup> Neben 14% Isoimid.

<sup>3)</sup> Dabei wird  $\text{SO}_2$  unter Bildung von 4-Oxo-1,3-thiazolidin-1,1-dioxiden inkorporiert.

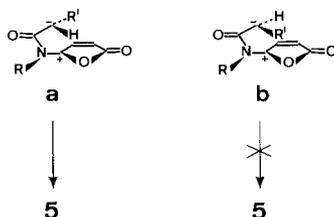
Schema 2



amidsäure beobachteten wir zusätzlich zu **2g** die Bildung von kleinen Mengen des spiroverknüpften  $\beta$ -Laktams **4h**. Durch mehrstündiges Einleiten von Keten (pyrolytisch hergestellt aus Aceton) zu einer Suspension der Amidsäure in Acetanhydrid bei  $50^\circ$  gelang es denn auch, das  $\beta$ -Laktam **4h** in 44% Ausbeute (gereinigt) herzustellen. Die Anwendbarkeit dieser Methode zur direkten Herstellung von 3-unsubstituierten  $\beta$ -Laktamen vom Typ **4** aus Maleinamidsäuren **1** wurde an Hand weiterer Beispiele untersucht. Die erhaltenen Ergebnisse (vgl. *Tab. 2*) lassen folgende Schlussfolgerungen zu: *a*) Amidsäuren mit Alkyl-, Cycloalkyl-<sup>4</sup>), Allyl-, Benzyl- und Benzhydrylresten am N-Atom lassen sich unter diesen Bedingungen mit Keten in befriedigenden Ausbeuten einstufig zu  $\beta$ -Laktamen **4** umsetzen; *b*) unter den gleichen Bedingungen ergeben Amidsäuren mit Aryl-Substituenten am N-Atom nur dann  $\beta$ -Laktame **4**, falls der Aromat einen oder mehrere Substituenten mit (+I)-Effekt trägt (vgl. *Tabelle 2*). Der Umsatz ist in diesen Fällen sehr langsam und im Reaktionsgemisch tritt immer auch Isoimid **2** auf; *c*) die am Aromaten unsubstituierte *N*-Phenylmaleinamidsäure ergibt unter diesen Bedingungen kein  $\beta$ -Laktam **4m**<sup>5</sup>); dieses wurde jedoch mit einer Ausbeute von ca. 5% durch Einleiten von Keten in eine Schmelze des Isoimids **2i** erhalten.

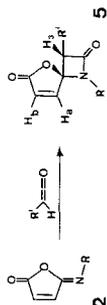
Die für die Herstellung der mono- bzw. disubstituierten Spiro- $\beta$ -Laktame **5** bzw. **6** benötigten Ketene **3** wurden ausschliesslich mit der Säurechlorid/Triäthylamin-Methode *in situ* erzeugt. Die Cycloaddition der Aldoketene mit den Isoimiden **2** führte in mässigen bis befriedigenden Ausbeuten zu den in *Tabelle 3* aufgeführten  $\beta$ -Laktamen **5**. Die hohe Stereoselektivität, die dabei beobachtet wird – es konnten in keinem Fall Isomere isoliert werden – deckt sich mit Beobachtungen anderer Autoren am Beispiel der Cycloaddition von Aldoketenen an C,N-Doppelbindun-

Schema 3



<sup>4</sup>) Eine Ausnahme bildet *N*-Cyclopropylmaleinamidsäure, die mit dieser Methode nur das Isoimid **2e** bildet.

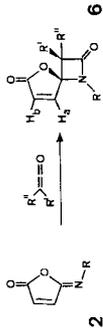
<sup>5</sup>) Aus einer Lösung des Isoimids **2i** in Acetanhydrid lassen sich dagegen nach längerem Einleiten von Keten bei ca.  $50^\circ$  kleine Mengen des 3-Methyl-substituierten  $\beta$ -Laktams **5i** isolieren. Zur Entstehung von Methylketen bei der Pyrolyse von Acton vgl. [12].

Tabelle 3. Addition von monosubstituierten Ketenen an 2 zu C(3)-monosubstituierten Spiro- $\beta$ -Laktamen 5

5	R	R'	Ausbeute <sup>a)</sup>	Smp. [°C]	IR. (CHCl <sub>3</sub> ) <sup>b)</sup> [cm <sup>-1</sup> ]	1H-NMR. (CDCl <sub>3</sub> ) <sup>c)</sup> [ppm]	
						H <sub>a</sub>	H-C(3)
a	Methyl	Phenyl	68	128-130	1782	6,85	6,21
b	Methyl	4-Chlorbenzyl	69	113	1788	7,08	6,18
c	Methyl	3-(Trifluormethyl)phenyl	29	147	1785	6,77	6,19
d	Cyclopropyl	Methyl	51	87-88	1785	7,32	6,37
e	Cyclopropyl	Phenyl	64 <sup>d)</sup>	127-128	1785	6,85	6,19
f	Cyclopropyl	Chlor	69 <sup>e)</sup>	70-72	1805	7,44	6,46
g	Cyclopropyl	Methoxy	52	55-56	1779	7,36	6,28
h	Cyclohexyl	N-Phthalimido	77	214-216	1805	7,53	6,28
i	Benzyl	N-Phthalimido	34	178-179	1805	7,06	5,94
k	Benzyl	Chlor	56	86-88	1795	6,87	5,98
l	Phenyl	Methyl	63	117	1785	7,47	6,48
m	Phenyl	Butyl	77	83-84	1773	7,48	6,51
n	Phenyl	Chlor	36	127-128	1798	7,58	6,55
o	Phenyl	N-Phthalimido	52	138-142	1808	7,60	6,39
p	4-Methoxyphenyl	Chlor	28	132-133	1801	7,57	6,54
q	3-Methoxyphenyl	Methyl	24	81-83	1773	7,45	6,42

<sup>a)</sup> Ausbeuten an isoliertem Produkt. <sup>b)</sup> CO-Schwingung des  $\beta$ -Laktams. Die CO-Schwingung des Laktons liegt in allen Fällen um 1750 cm<sup>-1</sup>. <sup>c)</sup>  $J_{AB} = 6$  Hz.

<sup>d)</sup> Neben 7% an 9. <sup>e)</sup> Neben 9% an 10.

Tabelle 4. Addition von disubstituierten Ketenen an 2 zu C(3)-disubstituierten Spiro- $\beta$ -Laktamen 6


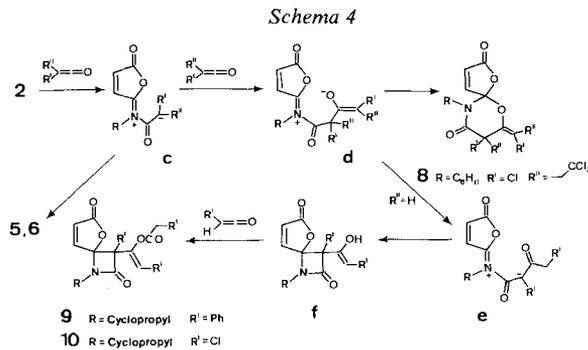
6	R	R'	R''	Ausbeute <sup>d)</sup> [%]	Smp. [°C]	IR. (CHCl <sub>3</sub> ) <sup>b)</sup> [cm <sup>-1</sup> ]	1H-NMR. (CDCl <sub>3</sub> ) <sup>c)</sup> [ppm]		weitere
							H <sub>a</sub>	H <sub>b</sub>	
a	Methyl	Methyl	Phenyl	39	94	1776	6,59	6,07	2,66 (s, NCH <sub>3</sub> ); 1,66 (s, CH <sub>3</sub> )
b	Methyl	Phenyl	Methyl	4	167	1770	7,38	6,26	2,65 (s, NCH <sub>3</sub> ); 1,64 (s, CH <sub>3</sub> )
c	Cyclopropyl	Methyl	Brom	46	87-89	1805	7,55	6,36	1,95 (s, CH <sub>3</sub> )
d	Cyclopropyl	Brom	Methyl	8	96-97	1801	7,44	6,44	1,97 (s, CH <sub>3</sub> )
e	Cyclopropyl	Methyl	Chlor	62	89-90	1818	7,55	6,43	1,79 (s, CH <sub>3</sub> )
f	Cyclopropyl	Chlor	Methyl	4	90-100	1805	7,49	6,46	1,80 (s, CH <sub>3</sub> )
g	Cyclopropyl	Methyl	Thiomethyl	37	74-76	1782	7,53	6,32	2,22 (s, SCH <sub>3</sub> ); 1,63 (s, CH <sub>3</sub> )
h	Cyclopropyl	Thiomethyl	Methyl	28	105-107	1779	7,29	6,35	2,27 (s, SCH <sub>3</sub> ); 1,55 (s, CH <sub>3</sub> )
i	Cyclopropyl	Butyl	Brom	62	91-92	1798	7,56	6,34	
k	Cyclopropyl	Brom	Butyl	13	105-106	1801	7,38	6,42	
l	Cyclohexyl	Trichloräthyl	Chlor	56	119-120	1795	7,56	6,39	3,86 und 3,60 (2 d, J = 16, CH <sub>2</sub> )
m	Cyclohexyl	Chlor	Trichloräthyl	1,3	143-144	1801	7,36	6,37	3,68 und 3,42 (2 d, J = 16, CH <sub>2</sub> )
n	<i>t</i> -Butyl	Methyl	Methyl	40	123-124	1763	7,45	6,25	
o	<i>t</i> -Butyl	Chlor	Chlor	55	72-73	1812	7,45	6,47	
p	Cyclopentyl	Chlor	Chlor	47	76-77	1814	7,35	6,47	
q	Benzyl	Chlor	Chlor	20	110-111	1815	6,89	6,06	4,59 und 4,05 (2 d, J = 15, CH <sub>2</sub> )
r	Phenyl	Chlor	Chlor	51 <sup>d)</sup>	128-129	1811	7,58	6,56	
s	4-Methoxyphenyl	Chlor	Chlor	15 <sup>d)</sup>	127-129	1821	7,56	6,54	
t	3-Methoxyphenyl	Chlor	Chlor	32	130-131	1838	6)	6,32	
u	Cyclopropyl	Brom	Brom	56	75-76	1808	7,50	6,42	
v	Cyclohexyl	Chlor	Chlor	53	91-92	1828	7,44	6,42	
w	Methyl	Phenyl	Phenyl	83	182-183	1769	6,98	6,27	2,79 (s, NCH <sub>3</sub> )

a) Ausbeuten an isoliertem Produkt. b) CO-Schwingung des  $\beta$ -Laktams. c)  $J_{AB} = 6$  Hz. d) Eintropfreaktion des Ketens an 1 (statt an 2), analog der Herstellung der  $\beta$ -Laktame 4. e) Verdeckt von aromatischen H-Atomen.

gen, wo vorwiegend *trans*-Addukte erhalten wurden [13]<sup>6</sup>). Der Mechanismus der Reaktion zwischen Keten und *Schiff*'scher-Base ist gut untersucht; alle vorhandenen Daten sprechen für eine offenkettige, dipolare Zwischenstufe in einem 2-Schritt-Prozess [15]. In den  $\beta$ -Laktamen **5** steht in allen untersuchten Fällen R' *trans* zum O-Atom des Laktorings<sup>7</sup>). Demzufolge verläuft die Cycloaddition über das Zwitterion **a**.

Eine weniger hohe Stereoselektivität wurde bei der Cycloaddition von unsymmetrischen Ketoketenen an die Isoimide **2** beobachtet, sie ist aber (mit Ausnahme von **6** mit R' = Me, R'' = SMe) immer noch sehr deutlich vorhanden<sup>8</sup>). Die Ausbeuten, Schmelzpunkte, IR.- und <sup>1</sup>H-NMR.-Daten der in 3-Stellung mono- und disubstituierten Spiro- $\beta$ -Laktame **5** und **6** sind in den *Tabellen 3* und *4* zusammengefasst.

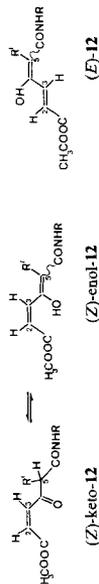
Teilweise wurden bei der Cycloaddition der Isoimide **2** an Aldo- und Ketoketene Nebenprodukte isoliert, die sich aus der offenkettigen, dipolaren Zwischenstufe **c** ableiten lassen (vgl. *Schema 4*). Nach Addition eines weiteren Ketens an **c** (zu **d**) kommt es z. B. im Falle von R = Cyclohexyl, R' = Cl und R'' = CH<sub>2</sub>-CCl<sub>3</sub><sup>9</sup>) zur Ausbildung des Spirooxazins **8**<sup>10</sup>) (7%; neben den erwarteten Cycloadditionsprodukten **6l/6m**; vgl. *Tab. 4*). Im Falle der Aldoketenadditionsprodukte **5e** und **5f** wurden in 7 bzw. 9% Ausbeute die kettenverlängerten (3:1)-Addukte **9** und **10** isoliert<sup>11</sup>). Hier wird das offenkettige (2:1)-Addukt **d** (R'' = H) zu **e** tautomerisiert; vor oder nach dem Ringschluss zum  $\beta$ -Laktam wird die enolische Seitenkette mit einem weiteren Keten acyliert.



#### 4. Methanolyse der Spiro- $\beta$ -Laktame zu 4-Ketoadipinsäurederivaten und zu 2,4-Pyrrolidindionen. – Es zeigte sich, dass die in [1b] beschriebene Methode (methanolische NaOH- oder NaOCH<sub>3</sub>-Lösung, Raumtemperatur) zur Darstellung

- 6) Eine Ausnahme bildet die Cycloaddition von *Schiff*'schen Basen des Glycins mit Phenoxyessigsäurechlorid; hier werden überwiegend *cis*-ständige  $\beta$ -Laktame gebildet [14a]. Ebenfalls liefern *Schiff*'sche Basen mit Azidoessigsäurechlorid  $\beta$ -Laktame mit einem hohen *cis/trans*-Verhältnis [14b].
- 7) Die Konfiguration der Spiro- $\beta$ -Laktame **4**, **5** und **6** wurde durch NOE-Messungen (360 MHz) abgeklärt [16].
- 8) D. h. der grössere Rest steht *trans* zum O-Atom des Laktorings<sup>7</sup>). Die *cis/trans*-Verhältnisse in **6** sind aus der *Tabelle 4* durch Vergleich der Isomerenpaare (z. B. **6a/6b** = 39:4) zu entnehmen.
- 9) Zur Synthese des verwendeten Chlor-trichloräthylketens vgl. [17].
- 10) Neben **8** konnte in Spuren auch ein zu **8** stereoisomeres Oxazin isoliert werden (vgl. *Exper. Teil*).
- 11) Sowohl **9** als auch **10** liegen isomerenfrei vor. Die Konfiguration wurde nicht abgeklärt.

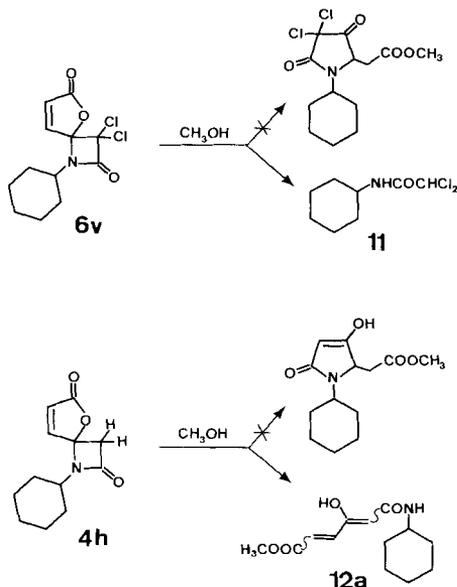
Tabelle 5. (2E)- und (2Z)-4-Oxo-2-penten-carbonsäuremethylester 12.



12	R	R'	Ausbeute <sup>a)</sup> [%]	Smp. [°C]	Keto/Enol- Verhältnis	<sup>1</sup> H-NMR. ((D <sub>6</sub> )DMSO) [ppm] <sup>b)</sup>				
						(Z)-keto-12	(Z)-enol-12	(E)-12	H-C(2)	H-C(3)
a-cis	Cyclohexyl	H	68	108-109	keto enol	6,68 6,17	6,17 6,07	6,17 6,07	3,44 5,20	38:62
a-trans	Cyclohexyl	H	80	109-110		6,98	6,38	6,38	5,44	0:100
b-cis	Cyclohexyl	N-Phthalimido	81	185-186	keto enol	6,86 6,15	6,04	6,04	5,75	90:10 <sup>c)</sup>
b-trans	Cyclohexyl	N-Phthalimido	95	223-224		6,61	6,46	6,46	-	0:100
c-cis	Butyl	H	27 <sup>d)</sup>	65-66	keto enol	6,69 6,17	6,17 6,09	6,17 6,09	3,45 5,20	40:60
c-trans	Butyl	H	24 <sup>d)</sup>	98-99		6,99	6,38	6,38	5,45	0:100
d-cis	3,4-Dimethylphenyl	H	78	117-118	keto enol	6,76 6,26	6,23 6,21	6,23 6,21	3,65 5,44	40:60
d-trans	3,4-Dimethylphenyl	H	75	172-173		7,07	6,47	6,47	5,66	0:100
e-cis	Cyclopentyl	Cl	57	111-112	keto enol	6,77 6,77	6,35 6,35	6,35 6,35	5,33	80:20 <sup>e)</sup>
f-cis	Phenyl	Cl	44	89-90	enol	6,68	6,20	6,20	5,42	0:100
f-trans	Phenyl	Cl	80	123-124		7,68 <sup>f)</sup>	6,73	6,73	-	0:100 <sup>g)</sup>
g-cis	Cyclopropyl	Phenyl	50	106-107	keto enol	6,73 6,08	6,21 5,78	6,21 5,78	4,90	60:40
g-trans	Cyclopropyl	Phenyl	48	153		6,65	6,39	6,39	-	0:100
h-cis	Phenyl	N-Phthalimido	85	173-174	keto enol	6,94 6,34	6,44 6,30	6,44 6,30	6,08	7:93
i-trans	Allyl	H	81 <sup>h)</sup>	111		6,93	6,33	6,33	5,44	0:100
k-cis	Phenyl	Methyl	18	89-100	keto	6,82	6,25	6,25	3,94 <sup>i)</sup>	100:0

a) Ausbeuten an isoliertem Produkt. Die (Z)-Verbindungen 12 wurden aus den  $\beta$ -Laktamen 4 und 5 mit dem MeOH/MeONa-Methode bei  $-70^\circ$  hergestellt. Die (E)-Verbindungen 12 wurden aus (Z)-12 mit Pyridin isomerisiert (vgl. *Exper. Teil*). b) H-C(2) und H-C(3) bilden ein AB-System mit  $J = 12$  Hz im Falle der (2Z)-Derivate und  $J = 16$  Hz im Falle der (2E)-Derivate. Die Keto/Enol-Verhältnisse sind approximative Werte aus den Integralen. c) Signale des AB-Systems z. T. mit aromatischen Signalen überlagert. Das Keto/Enol-Verhältnis ist nur anhand des Integrals der breiten Banden des NH's (8,53 und 9,08) berechenbar. d) Bei  $-70^\circ$  wurden beide Isomere gebildet. e) In CDCl<sub>3</sub> beträgt das Keto/Enol-Verhältnis 40:60. f) Zusätzliche Aufspaltung von 2 Hz mit OH, welche bei Zugabe von D<sub>2</sub>O verschwindet. g) Spektrum in CDCl<sub>3</sub> aufgenommen. h) Das (Z)-Rohprodukt wurde ohne zu isolieren direkt isomerisiert. i) qa mit  $J = 7$  Hz.

Schema 5



von 3,3-disubstituierten Pyrrolidindionen **7**, ausgehend von 3,3-Dimethyl- und 3,3-Diphenyl-substituierten Spiro-β-Laktamen **6**, nicht allgemein anwendbar ist. So gelang es uns z. B. nicht, 3-unsubstituierte β-Laktame **4** bzw. 3-dihalogenierte Vertreter, z. B. **6v**, mit Basen (NaOH- oder CH<sub>3</sub>ONa-Lösung) zu den entsprechenden Pyrrolidindionen **7** umzusetzen. Wird das dichlorierte β-Laktam **6v** in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH mit CH<sub>3</sub>ONa entweder bei 70° oder bei Raumtemperatur umgesetzt, werden mit bis 79% Ausbeute Dichloracetylcylohexylamin (**11**) als Hauptprodukt und Maleinsäuredimethylester als Nebenkomponente erhalten (vgl. *Schema 5*). Die Reaktion des in 3-Stellung unsubstituierten β-Laktams **4h** mit CH<sub>3</sub>ONa bei Raumtemperatur ergab in 9% Ausbeute das (2*E*)-Muconsäurederivat **12a**; die Bildung eines Pyrrolidindionderivates **7** konnte nicht beobachtet werden. Wird jedoch die Reaktion bei –70° durchgeführt, so wird nach Aufarbeitung das (Z)-Muconsäurederivat **12a** in 68% Ausbeute erhalten (*Schema 5*)<sup>12</sup>. In der Folge wurde eine Reihe von in 3-Stellung un- und monosubstituierter Spiro-β-Laktamen **5** und **6** bei –70° umgesetzt, um auf diese Weise einige für Heterocyclensynthesen vielseitig verwendbare Muconsäurederivate **12** zu erhalten (vgl. *Tabelle 5*). In den überwiegenden Fällen wurden stereospezifisch die (Z)-Derivate **12** (bzgl. C(2), C(3)-Doppelbindung) gebildet, welche in Lösung als Keto-Enol-Isomere vorliegen (Keto/Enol-Verhältnisse vgl. *Tabelle 5*). Mit katalytischer Menge Pyridin werden

<sup>12</sup>) Die Zuordnung der Konfiguration der C(2),C(3)-Doppelbindung erfolgte an Hand der <sup>1</sup>H-NMR.-spektroskopischen Daten, speziell der vicinalen Kopplungskonstanten *J*(2,3) (vgl. *Tabelle 5*, Fussnote b). Bzgl. der Konfiguration der C(4),C(5)-Doppelbindung in **12** (Enolform) kann keine Aussage gemacht werden. Es wird jedoch im Folgenden angenommen, dass die thermodynamisch stabilere (*E*)-Konfiguration vorliegt.

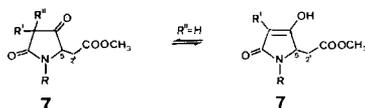
die (2*Z*)-Verbindungen **12** bei Raumtemperatur rasch in die stabileren, (2*E*)-Produkte isomerisiert, welche vollständig enolisiert vorliegen.

Ein differenzierter Reaktionsverlauf wurde beim Umsatz des  $\beta$ -Laktams **51** mit  $\text{CH}_3\text{ONa}$  bei tiefen Temperaturen ( $-30$  bis  $-70^\circ$ ) beobachtet. Die erwartete Verbindung, der Amidester **12k**, entstand in nur 18% Ausbeute. Hauptprodukt war das Pyrrolidindion **7c**, weitere 14% entfielen auf das Lakton **13**<sup>13</sup> (vgl. *Schema 6*). Das monosubstituierte  $\beta$ -Laktam **5e**, welches mit  $\text{CH}_3\text{ONa}$  bei  $-70^\circ$  den (2*Z*)-Amidester **12g** ergibt (vgl. *Tab. 5*), liefert bei Raumtemperatur ein komplexes Reaktionsgemisch, aus welchem das Pyrrolidindion **7b** (6%), das (2*E*)-Muconsäurederivat **12g**<sup>14</sup> (58) sowie das Dihydrofuran derivat **14** (19%) isoliert werden können.

Die monosubstituierten  $\beta$ -Laktame **5**, welche bei der Methanolyse bei  $-70^\circ$  ausschliesslich (2*E*)-Muconsäurederivate **12** ( $\text{R}' \neq \text{H}$ ) und bei Raumtemperatur Produktegemische ergeben, werden dagegen bei  $65^\circ$  sauber und in guten Ausbeuten in die Tetramsäuren **7** übergeführt (vgl. *Tab. 6*). Unter gleichen Bedingungen gelingt es jedoch nicht, die in 3-Stellung unsubstituierten Spiro- $\beta$ -Laktame **4** in die entsprechenden Tetramsäuren **7** ( $\text{R}' = \text{R}'' = \text{H}$ ) umzusetzen.

Im Falle der in 3-Stellung disubstituierten  $\beta$ -Laktame ist es auch bei tiefen Temperaturen nicht mehr möglich, die offenkettigen Zwischenprodukte des Typs **12** abzufangen. Hauptprodukte stellen immer die 3,3-disubstituierten Pyrrolidindione **7** dar (vgl. *Tab. 6* und [1b]).

Tabelle 6. 2,4-Pyrrolidindione **7**



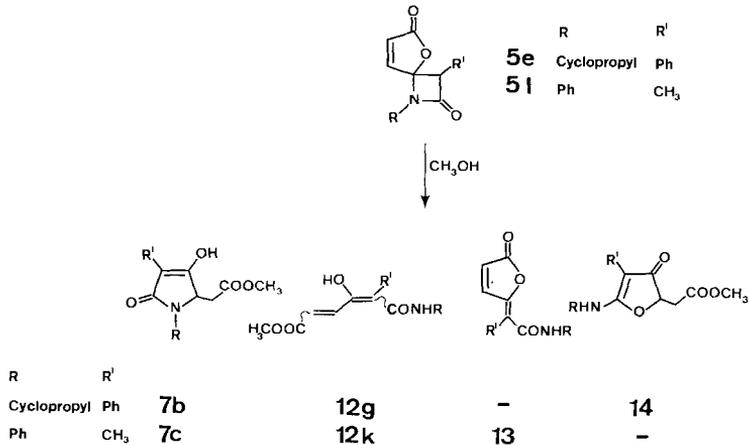
7	R	R'	R''	Ausbeute <sup>a)</sup> [%]	Smp. [°C]	<sup>1</sup> H-NMR. ((D <sub>6</sub> )DMSO) [ppm]	
						H-C(5) <sup>b)</sup>	H-C(2) <sup>c)</sup>
a	Methyl	Phenyl	H	82	151-2	4,32	3,05
b	Cyclopropyl	Phenyl	H	71	142-3	4,29	3,07
c	Phenyl	Methyl	H	86	134-5	4,94	2,66
d	Phenyl	Chlor	H	77	155-6	5,15	2,77
e	4-Methoxyphenyl	Chlor	H	70	152-3	5,06	2,69
f	2-Methoxyphenyl	Methyl	H	82	102-3	4,93	2,73
g	Cyclopropyl	Chlor	Methyl	30	111	4,59	3,1
h	Cyclopropyl	Brom	Methyl	54	108-9	4,21	3,11
i	Methyl	Phenyl	Phenyl	89	93-6	4,21	2,74

<sup>a)</sup> Ausbeuten an isoliertem Produkt; hergestellt aus den  $\beta$ -Laktamen **5** und **6** mit  $\text{NaOMe}$  in  $\text{MeOH}$  bei  $65^\circ$ . <sup>b)</sup> X-Teil des *ABX*-Systems; die angegebenen Werte sind die Mitten der  $d \times d$  mit  $J = 4,5$  und  $6$  Hz. <sup>c)</sup> *AB*-Teil des *ABX*-Systems mit  $J_{\text{gem}} = 15$  Hz, der in den meisten Fällen nur als  $d \times d$  aufgespalten ist; die angegebenen Werte sind die Mitten der beiden *d*.

<sup>13)</sup> Die stereochemische Zuordnung in **13** erfolgte nach Zugabe von  $\text{Eu}(\text{fod})_3$  zur entsprechenden <sup>1</sup>H-NMR.-Lösung.

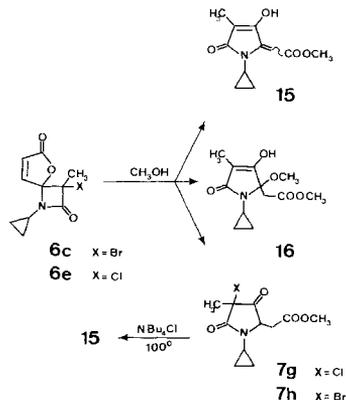
<sup>14)</sup> Die (*E/Z*)-Isomerisierung der C(2),C(3)-Doppelbindung erfolgt unter basischen Bedingungen bei Raumtemperatur rasch.

Schema 6



Bei der Umsetzung der 3-Halogen-3-methyl-substituierten Spiro- $\beta$ -Laktame **6c** (X = Cl) und **6e** (X = Br) wurden bei der Methanolyse bei Raumtemperatur neben den erwarteten 3-Halogen-pyrrolidindionen **7g** und **7h** auch Spuren Halogen-freier Verbindungen gebildet, denen wir auf Grund der analytischen Daten (vgl. *Exper. Teil*) die Struktur **15** zugeordnet haben (vgl. *Schema 7*). Gezielt lässt sich **15** z.B. aus der Br-Verbindung **7h** mit katalytischer Menge Tetrabutylammoniumchlorid in der Schmelze (110°) herstellen (53% Ausbeute). Wir nehmen an, dass der Elimination eine Halogenwanderung von der  $\alpha$ -Position in die  $\alpha'$ -Position der Ketogruppe vorgelagert ist, wie sie in der Cyclobutanonreihe gut nachgewiesen ist [18]. Wird die Methanolyse bei erhöhter Temperatur durchgeführt, lässt sich das Substitutionsprodukt **16** in guter Ausbeute (z. B. **6e**  $\rightarrow$  **16** in 77%) isolieren.

Schema 7



**5. Diskussion der Resultate.** – Die [2+2]-Cycloaddition von Maleinisoimiden **2** mit Keten, Aldo-, Keto- und Haloketenen liefert die Spiro- $\beta$ -Laktame **4–6**, falls der Substituent am N-Atom des Isoimids **2** die Elektronendichte der C,N-Doppelbindung nicht zu stark herabsetzt. Die Addition verläuft stereospezifisch. Diese  $\beta$ -Laktame, die mit einem ungesättigten  $\gamma$ -Lakton spiroverknüpft sind, gehen als

polyfunktionelle Verbindungen eine Vielzahl von verschiedenen, z. T. unerwarteten Reaktionen ein. Die hier beschriebene Methanolyse wird in allen Fällen durch den Angriff des Methanolats an die Carbonylgruppe des Laktorrings eingeleitet und liefert je nach Reaktionstemperaturen und Substituenten in 3-Stellung hauptsächlich ungesättigte Keto-Adipinsäure- oder Pyrrolidindionessigsäurederivate. Die in 3-Stellung unsubstituierten  $\beta$ -Laktame **4** ergaben die offenkettigen Muconsäure-esteramide **12** ( $R' = H$ ), die 3,3-disubstituierten **6** nur Pyrrolidindione **7** ( $R', R'' \neq H$ ). Die Methanolyse der in 3-Stellung monosubstituierten Spiro- $\beta$ -Laktame **5** ist dagegen temperaturabhängig: bei tiefen Temperaturen werden mehrheitlich die offenkettigen Produkte **12**, bei 65° die Tetramsäuren **7** mit  $R'' = H$  gebildet. 3-Halogen-substituierte  $\beta$ -Laktame ergeben zusätzliche Nebenreaktionen oder reagieren auf andere Weise (z. B. **6v**  $\rightarrow$  **11**).

Wir danken Herrn J. C. Mani für seine engagierte experimentelle Mitarbeit.

### Experimenteller Teil

*Allgemeines.* S. [19]. Die bei den  $^{13}C$ -NMR.-Spektren angegebenen Multiplizitäten beziehen sich auf protonengekoppelte Spektren.

*Herstellung der Maleinamidsäuren 1.* Die Maleinamidsäuren **1** wurden, mit Ausnahme von **1** mit  $R = t$ -Butyl, nach der in [1a] wiedergegebenen allgemeinen Arbeitsvorschrift hergestellt.

*N-(t-Butyl)maleinamidsäure (1, R = t-Butyl).* In 1,2 l Äther werden 156,8 g (1,6 mmol) Maleinsäureanhydrid vorgelegt. Während 1,5 Std. werden bei RT. 337 ml (233,6 g, 3,2 mol) *t*-Butylamin in 140 ml Äther zugetropft. Der ausgefallene voluminöse Niederschlag wird über Nacht nachgerührt und danach abfiltriert. Das erhaltene Salz wird in 3,5 l H<sub>2</sub>O aufgelöst. Dieser Lösung wird während 30 Min. 118,5 ml 37% HCl-Lösung zugetropft und das Gemisch wird 2 Std. nachgerührt. Der Niederschlag wird abfiltriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet, 217,0 g (88%) **1** (mit  $R = t$ -Butyl), Smp. 153–155°. –  $^1H$ -NMR. ((D<sub>6</sub>)DMSO): 1,36 (s, 9 H); 6,16 und 6,44 (AB-System,  $J = 13, 2$  H).

$C_8H_{13}NO_3$  (171,20) Ber. C 56,13 H 7,66 N 8,18% Gef. C 56,17 H 7,61 N 8,20%

*Herstellung der Iminolaktone 2 («Maleinisoimide»).* – *Methode A.* S. [1a]. *Methode B:* Eine Suspension von 0,5 mol **1** in 1 l CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> wird mit 2 mol Triäthylamin versetzt und die entstandene Lösung auf –20° abgekühlt. Bei dieser Temperatur wird langsam 1 mol Acetylchlorid hinzugegeben und noch 1 Std. nachgerührt. Der entstandene Niederschlag wird abgenutscht, mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gewaschen und die org. Phase wird nacheinander mit H<sub>2</sub>O, ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und nochmals mit H<sub>2</sub>O gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird am HV. destilliert.

*Methode C.* Eine Suspension von 0,5 mol **1** in 0,5 l CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> wird mit 0,5 mol Triäthylamin versetzt und auf 0–5° abgekühlt. Bei dieser Temperatur wird langsam Chlorameisensäureäthylester hinzugegeben und solange nachgerührt, bis kein CO<sub>2</sub> mehr entweicht. Der Niederschlag wird abgenutscht, mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> nachgespült und die org. Phase wird wie unter *Methode B* behandelt. Reinigung des Rückstandes erfolgt durch Destillation am HV. oder durch Umkristallisation.

*Allgemeine Herstellungsmethode für 3-unsubstituierte Spiro- $\beta$ -Laktame 4.* In 250 ml Essigsäureanhydrid werden 50 g Amidsäure **1** suspendiert und bei 50° solange gasförmiges Keten eingeleitet, bis auf dem DC. kein Isoimid mehr vorhanden ist ( $R_f(\beta\text{-Laktam}) < R_f(\text{Isoimid})$  in Äther/Ligroin 3:1). Das überschüssige Lösungsmittel wird abdestilliert und der dunkelbraune, ölige Rückstand wird an SiO<sub>2</sub> filtriert. Weitere Reinigung erfolgt durch Umkristallisation oder Destillation am Hochvakuum.

*Allgemeine Vorschrift zur Herstellung der 3-mono- und disubstituierten Spiro- $\beta$ -Laktame 5 und 6.* – a) *Ausgehend von Isoimiden.* In 1 l Et<sub>2</sub>O oder CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> werden 0,4 mol Isoimid **2** und 2–4 Äquiv. Triäthylamin vorgelegt und bei 0° bis RT. 2–4 Äquiv. des Säurechlorids langsam zugetropft<sup>15)</sup>. Nach

<sup>15)</sup> Nach Zutropfen von 2 Äquiv. Säurechlorid wird die Reaktion mittels DC. auf nicht umgesetztes Edukt kontrolliert und wird, falls nötig, mit weiteren 1–2 Äquiv. Säurechlorid und Triäthylamin versetzt.

beendigtem Zutropfen wird das Reaktionsgemisch bei RT. oder unter Rückfluss nachgerührt. Der Niederschlag wird abfiltriert und mit Et<sub>2</sub>O oder CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gut nachgespült. Die org. Phase wird nacheinander mit H<sub>2</sub>O, ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und nochmals mit H<sub>2</sub>O ausgeschüttelt und eingengt. Die Reinigung sowie Isomerentrennung erfolgt durch Filtration bzw. Chromatographie an SiO<sub>2</sub> und Umkristallisation.

b) *Ausgehend von Amidsäure.* In 750 ml abs. Et<sub>2</sub>O werden 0,5 mol Amidsäure vorgelegt und mit 4-5 Äquiv. des gewünschten Säurechlorids versetzt. Bei 0° wird langsam 4-5 Äquiv. NEt<sub>3</sub> in 250 ml Et<sub>2</sub>O hinzugezotropt und das Gemisch 1-2 Tage nachgerührt (DC.-Kontrolle). Aufarbeitung und Reinigung erfolgt wie unter a.

Im folgenden wird die Herstellung einiger Spiro- $\beta$ -Laktame im Detail beschrieben.

*3,3-Dichlor-1-cyclohexyl-5-oxa-1-azaspiro[3.4]oct-7-en-3,6-dion (6v).* In 150 ml abs. Äther werden 30,0 g (0,167 mol) Isoimid **2g** vorgelegt und mit 33,8 g (0,335 mol) Triäthylamin versetzt. Die Lösung wird auf 0 bis 5° abgekühlt und dann werden 49,3 g (0,335 mol) Dichloressigsäurechlorid in 20 ml Äther zugetropft. Nach 1,5 Std. Nachrühren bei dieser Temperatur wird der gebildete Niederschlag abfiltriert, die braune Lösung wird mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und mit Wasser gewaschen und eingedampft. Filtration des Rückstandes erfolgt an SiO<sub>2</sub> in Äther/Pentan 1:1 und Umkristallisation aus dem gleichen Lösungsmittelgemisch ergibt farbloses **6v**, Smp. 91-92°. - Spektren, vgl. *Tabelle 4*.

*1-Cyclopropyl-3-phenyl-5-oxa-1-azaspiro[3.4]oct-7-en-2,5-dion (5e).* In 500 ml abs. Äther werden 30,0 g (0,218 mol) **2e** und 44,2 g (0,436 mol) NEt<sub>3</sub> vorgelegt und bei 0° langsam mit 67,7 g (0,436 mol) Phenylacetylchlorid tropfenweise versetzt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch 15 Std. zum Sieden gebracht. Da nach DC. noch Edukt vorhanden ist, wird bei RT. erneut mit der gleichen Menge (0,436 mol) Triäthylamin und Säurechlorid versetzt und nochmals 15 Std. unter Rückfluss gekocht. Dann wird, wie unter Herstellung von **6v** beschrieben, aufgearbeitet. Nach Chromatographie an SiO<sub>2</sub> (Äther/Pentan 2:1) werden 35,9 g (64%) **5e** als farbloses Pulver erhalten, Smp. 127-128°. - Spektrale Daten vgl. *Tabelle 3*.

Als weitere Fraktion werden 7,4 g (7%) des (1:3)-Adduktes **9** isoliert, Smp. 140-141°. - IR. (CHCl<sub>3</sub>): 1782. - <sup>1</sup>H-NMR. (CDCl<sub>3</sub>): 7,56 (*d*, *J*=5,5, H-C(8)); 6,9-7,5 (*m*, Arom. H); 6,42 (*s*, H-C(2')); 6,23 (*d*, *J*=5,5, H-C(7)); 3,53 (*s*, CH<sub>2</sub>-Phenyl); 2,32 (*m*, N-CH); 0,5-1,1 (*m*, 4 H, Cyclopropyl). - <sup>13</sup>C-NMR. (CDCl<sub>3</sub>): 168,5 (*d* × *d*, C(6)); 167,1 (*t*, Ester CO); 164,8 (*br. s*, C(2)); 152,0 (*d* × *d*, C(8)); 142,6 (*d*, C(1')); 133,2, 132,9 und 132,5 (*subst.* Aryl C); 129,6, 128,8, 128,5, 128,4, 128,2, 127,7, 127,6 (übrige Aryl C); 125,0 (*d* × *d*, C(7)); 121,4 (*br. d*, C(2')); 99,3 (*d* × *d*, C(4)); 74,6 (*br.*, C(3)); 41,4 (*t* × *t*, CH<sub>2</sub>-Aryl); 21,2, 5,3 und 4,3 (Cyclopropyl). - MS.: 491 (*M*<sup>+</sup>).

C <sub>31</sub> H <sub>25</sub> NO <sub>5</sub>	Ber. C 75,68	H 5,13	N 2,85	O 16,27%
(491,55)	Gef. „ 75,38	„ 5,19	„ 2,89	„ 16,29%

*3-Chlor-1-cyclopropyl-5-oxa-1-azaspiro[3.4]oct-7-en-2,5-dion (5f).* Es werden 5,0 g (27,9 mmol) Isoimid **2e** und 5,6 g (55,8 mmol) Triäthylamin in 25 ml abs. Äther vorgelegt und bei 0° 6,3 g (55,8 mmol) Chloracetylchlorid in 10 ml abs. Äther zugetropft. Nach 1 Std. Nachrühren wird die Reaktionslösung mit 35 ml Äther verdünnt und nochmals mit 2 Äquiv. Triäthylamin und Chloracetylchlorid versetzt. Nach einer weiteren Stunde Rühren bei RT. wird der gebildete Niederschlag abfiltriert, mit Äther nachgewaschen und das Filtrat mit NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen über MgSO<sub>4</sub> und dem Eindampfen wird der Rückstand an 500 g SiO<sub>2</sub> in Äther/Ligroin 1:1 chromatographiert; 4,1 g (69%) des  $\beta$ -Laktams **5f** werden erhalten. Physikalische Daten, vgl. *Tabelle 3*.

C <sub>9</sub> H <sub>8</sub> ClNO <sub>3</sub>	Ber. C 50,60	H 3,78	N 6,56	Cl 16,60%
(213,62)	Gef. „ 50,69	„ 3,81	„ 6,86	„ 16,59%

Weiter werden 0,53 g (9%) des (3:1)-Adduktes **10** eluiert, Smp. 111-112°. - IR. (CHCl<sub>3</sub>): 1818 (CO). - <sup>1</sup>H-NMR. (CDCl<sub>3</sub>): 7,44 (*d*, *J*=5,5, H-C(8)); 6,62 (*s*, H-C(2')); 6,44 (*d*, *J*=5,5, H-C(7)); 4,13 (*s*, CH<sub>2</sub>Cl); 2,44 (*m*, N-CH); 0,6-1,3 (*m*, 4 H, Cyclopropyl). - MS.: 365 (schwach, *M*<sup>+</sup>).

C <sub>13</sub> H <sub>10</sub> Cl <sub>3</sub> NO <sub>5</sub>	Ber. C 42,59	H 2,75	Cl 29,01	N 3,82	O 21,82%
(366,57)	Gef. „ 42,67	„ 2,81	„ 28,84	„ 3,87	„ 21,91%

*3-Chlor-3-(2',2',2'-trichloräthyl)-1-cyclohexyl-5-oxa-1-azaspiro[3.4]oct-7-en-2,6-dion (6l).* Es werden 20 g (0,11 mol) Isoimid **2g** und 33,8 g (0,33 mol) Triäthylamin in 200 ml abs. Äther vorgelegt und bei 0° langsam 81,5 g (0,33 mol) 2,4,4,4-Tetrachlorbuttersäurechlorid [17] zugetropft. Nach 3 Std. Nachrühren

wird wie üblich aufgearbeitet (vgl. Herstellung von **5f**). Folgende Produkte werden erhalten: a) 24,4 g (56%) des  $\beta$ -Laktams **6l**. – Physikalische Daten, vgl. *Tabelle 4*.

$C_{14}H_{15}Cl_4NO_3$	Ber. C 43,44	H 3,91	N 3,62	Cl 36,64	O 12,40%
(387,09)	Gef. „ 43,58	„ 3,91	„ 3,70	„ 36,80	„ 12,48%

b) 4,7 g (7%) des Spiroxazins **8**, Smp. 182° (Zers.). – IR. ( $CHCl_3$ ): 1805 (CO). –  $^1H$ -NMR. ( $CDCl_3$ ): 7,27 (*d*, *J* = 5,5, H–C(10)); 6,53 (*d*, *J* = 5,5, H–C(9)); 4,00 und 3,71 (je *d*, *J* = 15, –CH<sub>2</sub>–CCl<sub>3</sub>); 3,99 und 3,28 (je *d*, *J* = 16, –CH<sub>2</sub>–CCl<sub>3</sub>); 3,24 (*m*, >CH–N); 0,8–1,45 und 1,45–2,1 (*m*, Cyclohexyl).

$C_{18}H_{17}Cl_8NO_4$	Ber. C 36,34	H 2,88	N 2,35	Cl 47,67	O 10,76%
(594,96)	Gef. „ 36,49	„ 2,75	„ 2,88	„ 47,44	„ 10,76%

c) 0,48 g (0,7%) eines isomeren Spiro-Oxazins **8**, Smp. 200–203° (Zers.). – IR. ( $CHCl_3$ ): 1818, 1672. –  $^1H$ -NMR. ( $CDCl_3$ ): 7,48 (*d*, *J* = 6, H–C(10)); 6,57 (*d*, *J* = 5,5, H–C(9)); 4,24 und 3,49 (je *d*, *J* = 15, –CH<sub>2</sub>–CCl<sub>3</sub>); 3,80 und 3,56 (je *d*, *J* = 16, –CH<sub>2</sub>–CCl<sub>3</sub>); 3,14 (*m*, >CH–N); 0,8–1,5 und 1,5–2,2 (*m*, Cyclohexyl).

$C_{18}H_{17}Cl_8NO_4$	Ber. C 36,34	H 2,88	N 2,35	Cl 47,67	O 10,76%
(594,96)	Gef. „ 36,25	„ 2,84	„ 2,26	„ 47,39	„ 10,76%

d) 0,56 g (1,3%) des isomeren Spiro- $\beta$ -Laktams **6m**. – Physikalische Daten, vgl. *Tabelle 4*.

$C_{14}H_{15}Cl_4NO_3$	Ber. C 43,44	H 3,91	N 3,62	Cl 36,64%
(387,09)	Gef. „ 43,39	„ 3,81	„ 3,65	„ 36,25%

*Allgemeine Vorschrift für die Methanolyse der Spiro- $\beta$ -Laktame 4 oder 5.* – a) Bei –70°. Eine Lösung eines Spiro- $\beta$ -Laktams **4** oder **5** (0,1 mol) wird in 200 ml abs.  $CH_2Cl_2$  auf –70° gekühlt und dazu werden langsam 1,1 Äquiv. einer frisch hergestellten  $NaOCH_3/MeOH$ -Lösung (hergestellt aus 2 g Na in 100 ml abs. MeOH) zugetropft. Die Reaktionslösung wird bei –70° solange gerührt, bis im DC. kein Edukt mehr nachgewiesen werden kann. Die kalte Lösung wird in einer Portion auf 2N HCl gegossen und mit  $CH_2Cl_2$  extrahiert. Die weitere Reinigung erfolgt durch Chromatographie und/oder Umkristallisation. Ausbeuten und physikalische Daten, vgl. *Tabelle 6*.

b) *Unter Rückfluss*. Es wird wie unter a gearbeitet, jedoch wird zu einer unter Rückfluss kochenden Vorlage getropft und solange erhitzt, bis nach DC. ein einheitliches Produkt entstanden ist. Es wird wie unter a beschrieben aufgearbeitet. Ausbeuten und physikalische Daten, vgl. *Tabelle 6*.

Im folgenden sind einige Musterbeispiele sowie einige Experimente beschrieben, die nicht mit der allgemeinen Methode durchgeführt wurden.

*Methanolyse von 1-Cyclohexyl-5-oxa-1-azaspiro[3.4]oct-7-en-2,6-dion (4h).* In 100 ml  $CH_2Cl_2$  werden 8 g (36,2 mmol)  $\beta$ -Laktam **4h** gelöst und auf –70° abgekühlt. Bei dieser Temperatur werden 45,8 ml einer frisch bereiteten, methanolischen  $NaOCH_3$ -Lösung (hergestellt aus 2 g Na in 100 ml abs. MeOH) hinzugegeben und das Gemisch 17 Std. bei –70° nachgerührt. Danach wird das Reaktionsgemisch auf eiskalte 2N HCl gegossen und mehrmals mit  $CH_2Cl_2$  extrahiert. Die Lösung wird weitgehend eingeeengt und mit Äther versetzt. Dabei fällt reiner (*Z*)-5-(*N*-Cyclohexylcarbamoyl)-4-oxo-2-penten-carbonsäuremethylester (**12a**) aus. Weiteres Produkt erhält man durch Kristallisation der eingedampften Mutterlauge aus  $CH_2Cl_2$ /Äther; Totalausbeute: 6,2 g (68%). – Physikalische Daten vgl. *Tabelle 5*.

*(E/Z)-Isomerisierung von 12a.* In 10 ml Pyridin werden 1 g (*Z*)-**12a** gelöst und bei RT. 24 Std. gerührt. Die Lösung wird auf eiskalte 2N HCl gegossen und mit  $CHCl_3$  extrahiert. Umkristallisation des eingedampften Extraktes aus Äther/Pentan liefert 0,8 g (80%) (*E*)-**12a**. – Analytische Daten, vgl. *Tabelle 5*.

*Methanolyse von 1-Cyclohexyl-3-phthalimido-5-oxa-1-azaspiro[3.4]oct-7-en-2,6-dion (5h).* Bei –70° werden 10 g (13,66 mmol) **5h** in 100 ml  $CH_2Cl_2$  vorgelegt. Dazu werden 17,3 ml einer frisch bereiteten, methanolischen  $NaOMe$ -Lösung (aus 2 g Na in 100 ml abs. MeOH) zugetropft. Nach 2 Std. Rühren bei –70° wird die Reaktionsmischung auf eiskalte 2N HCl gegossen. Nach Extraktion mit  $CH_2Cl_2$  werden 7,5 g (81%) (*Z*)-5-(*N*-Cyclohexylcarbamoyl)-4-oxo-5-phthalimido-2-penten-carbonsäuremethylester (**12b**) als farbloses Pulver erhalten. – Analytische Daten, vgl. *Tabelle 5*.

*(E/Z)-Isomerisierung von 12b.* Eine Lösung von 1 g (*Z*)-**12b** in 10 ml  $CH_2Cl_2$  wird bei RT. mit 0,4 ml Pyridin versetzt und 4 Std. gerührt. Das Gemisch wird mit  $CH_2Cl_2$  verdünnt und mit 2N HCl

gewaschen. Nach dem Trocknen über  $MgSO_4$  und dem Eindampfen wird der Rückstand aus  $CH_2Cl_2$ /Hexan umkristallisiert; 0,95 g (95%) **E-12b** werden erhalten, Smp. 223–224°. – Spektroskopische Daten, vgl. *Tabelle 5*.

*Methanolyse von 1-Methyl-3-phenyl-5-oxa-1-azaspiro[3.4]oct-7-en-2,6-dion (5a)*. Zu einem kochenden Gemisch aus 5 g (21,8 mmol) **5a**, 25 ml  $CH_2Cl_2$  und 12 ml abs. MeOH werden 13,8 ml NaOMe-Lösung (aus 2 g Na und 100 ml abs. MeOH) getropft und anschliessend 16 Std. unter Rückfluss weiter erhitzt. Die Reaktionslösung wird auf eiskalte 2N HCl gegossen und mit  $CH_2Cl_2$  extrahiert. Umkristallisation des eingedampften Extraktes aus  $CH_2Cl_2$ /Äther liefert 4,7 g (82%) **2,4-Dioxo-1-methyl-3-phenylpyrrolidin-5-essigsäuremethylester (7a)**, Smp. 151–152°. – Spektroskopische Daten, vgl. *Tabelle 6*.

*Methanolyse von 1-Methyl-3,3-diphenyl-5-oxa-1-azaspiro[3.4]oct-7-en-2,6-dion (6w)*. Zu einer auf –70° gekühlten Lösung von 10 g (37,78 mmol) der Titelverbindung in 100 ml  $CH_2Cl_2$  werden 20,8 ml einer frisch bereiteten Lösung von 4 g Na in 100 ml abs. MeOH getropft. Nach 4 Std. Rühren bei –70° wird erneut ein Äquiv. NaOMe in MeOH zugegeben und 14 Std. bei –70° gerührt. Die Reaktionslösung wird auf 2N HCl gegossen und mit  $CH_2Cl_2$  extrahiert. Der eingedampfte Rückstand wird bei 0,03 mm bei 185° destilliert; 9,8 g (89%) **1-Methyl-2,4-dioxo-3,3-diphenylpyrrolidin-5-essigsäuremethylester (7i)** werden als viskoses Öl erhalten, das nach einigen Tagen durchkristallisiert. – Spektroskopische Daten, vgl. *Tabelle 6*.

*Methanolyse von 3-Methyl-1-phenyl-5-oxa-1-azaspiro[3.4]oct-7-en-2,6-dion (51)*. a) Bei –70°. Einer Lösung von 15 g (65,5 mmol) **51** in 120 ml  $CH_2Cl_2$  werden bei –70° 1,3 Äquiv. einer frisch hergestellten, methanolischen NaOMe-Lösung zugetropft. Die gelbe Reaktionslösung wird anschliessend bei dieser Temperatur 4 Std. weitergerührt, auf eiskalte 2N HCl gegossen und mit  $CH_2Cl_2$  extrahiert. Der eingedampfte Rückstand wird an  $SiO_2$  in Äther/Ligroin 3:1 chromatographiert. Der Reihe nach werden folgende Produkte isoliert: 6,6 g (36%) **3-Methyl-2,4-dioxo-1-phenylpyrrolidin-5-essigsäuremethylester (7c)** als farblose Kristalle. – Analytische Daten, vgl. *Tabelle 6*. –  $^{13}C$ -NMR. (( $D_6$ )-DMSO): 171,0 (C(2)); 169,6 (Ester CO); 166,8 (C(4)); 137,2, 128,5, 123,6 und 122,0 (Aryl C); 100,5 (C(3)); 55,7 (C(5)); 51,2 (OCH<sub>2</sub>); 34,6 (CH<sub>2</sub>); 6,3 (CH<sub>3</sub>–C(3)).

$C_{14}H_{15}NO_4$  (261,28) Ber. C 64,36 H 5,79 N 5,36% Gef. C 64,42 H 5,78 N 5,48%

**(Z)-5-Methyl-4-oxo-5-(N-phenylcarbamoyl)-2-penten-carbonsäuremethylester (12k)** (3,0 g, 18%) als farblose Prismen. – Analytische Daten, vgl. *Tabelle 5*.

$C_{14}H_{15}NO_4$  (261,28) Ber. C 64,36 H 5,79 N 5,36% Gef. C 64,32 H 5,78 N 5,20%

**5-(N-Phenylcarbamoyl)-2,4-hexadien-4-olid 13** (2,1 g, 14%) als gelbe Kristalle, Smp. 167°. – IR. ( $CHCl_3$ ): 1818, 1788, 1686. –  $^1H$ -NMR. (( $D_6$ )-DMSO): 10,1 (br. s, NH); 8,33 (d,  $J=6$ , H–C(4)); 7,5–7,8 (m, 2 H); 6,95–7,5 (m, 3 H); 6,59 (d,  $J=6$ , H–C(5)); 2,17 (s, CH<sub>3</sub>).

$C_{13}H_{11}NO_3$  (229,24) Ber. C 68,12 H 4,84 N 6,11% Gef. C 67,94 H 5,06 N 6,16%

b) *Unter Rückfluss*. Eine Lösung aus 5 g (21,8 mmol) **51**, 36 ml  $CH_2Cl_2$  und 23 ml MeOH wird zum Sieden erhitzt. Dazu werden 1,1 Äquiv. einer methanolischen NaOMe-Lösung (24 ml einer 1N-Lösung) getropft und anschliessend bei Rückflusstemperatur 16 Std. weitergerührt. Es wird wie unter a) beschrieben aufgearbeitet und 4,9 g (86%) **7c** werden als farblose Kristalle erhalten.

*Methanolyse von 1-Cyclopropyl-3-phenyl-5-oxa-1-azaspiro[3.4]oct-7-en-2,6-dion (5e)*. In 80 ml eines (1:1)-Gemisches von abs. Methanol und abs.  $CH_2Cl_2$  werden 6,0 g (23,5 mmol) **5e** gelöst und bei RT. portionenweise mit 0,6 g (1,1 Äquiv.) Na versetzt. Es entsteht eine trübe Lösung, welche nach 2 Std. wie üblich (vgl. Methanolyse von **51**) aufgearbeitet wird. Das Rohgemisch wird in  $CH_2Cl_2$ /Äther kristallisiert; 3,2 g (48%) **(E)-5-(N-Cyclopropylcarbamoyl)-5-phenyl-4-oxo-2-penten-carbonsäuremethylester (12g)** werden als watteförmige Kristalle erhalten. – Physikalische Daten, vgl. *Tabelle 5*.

$C_{16}H_{17}NO_4$  (287,32) Ber. C 66,89 H 5,97 N 4,88% Gef. C 67,01 H 6,08 N 5,04%

Die Mutterlauge wird über Kieselgel chromatographiert. Neben 6% Pyrrolidindion **7b** werden 1,3 g (19%) **5-(Cyclopropylamino)-4-methyl-3-oxodihydrofuran-2-essigsäuremethylester (14)** erhalten, Smp. 123–124°. – IR. ( $CHCl_3$ ): 1742, 1681, 1596, 1515. –  $^1H$ -NMR. (( $D_6$ )-DMSO): 8,27 (br., NH); 7,0–7,5 (m, arom. H); 4,88 ( $d \times d$ ,  $J=4$  und 8, H–C(2)); 3,64 (s, COOCH<sub>3</sub>); 2,97 ( $d \times d$ ,  $J=15$  und 4) und 2,64 ( $d \times d$ ,  $J=15$  und 8, CH<sub>2</sub>CO); ca. 2,70 (br., CH–N); 0,5–0,8 (m, 4 H, Cyclopropyl). –  $^{13}C$ -NMR.

((D<sub>6</sub>)DMSO): 190,8 (C(3)); 175,9 (C(5)); 170,1 (Ester CO); 130,9, 127,9, 127,8 und 125,1 (Aryl C); 91,7 (C(4)); 80,0 (C(2)); 51,6 (OCH<sub>3</sub>); 36,2 (CH<sub>2</sub>CO); 23,9, 6,4 und 6,2 (Cyclopropyl).

C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>4</sub> Ber. C 66,89 H 5,96 N 4,88 O 22,27%  
(287,32) Gef. „ 67,20 „ 5,91 „ 4,95 „ 22,39%

*Methanolyse von 3-Chlor-1-cyclopropyl-3-methyl-5-oxa-1-azaspiro[3.4]oct-7-en-2,6-dion (6e).* In einem Gemisch aus 22 ml abs. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> und 13,5 ml abs. MeOH werden 3 g (13,2 mmol) **6e** gelöst und zum Sieden erhitzt. Unter Ar werden 2,1 Äquiv. einer methanolischen NaOCH<sub>3</sub>-Lösung hinzugegropft und das Gemisch über Nacht ausgerührt. Nach üblichem Aufarbeiten werden 3,2 g eines gelben Öles erhalten, bestehend aus zwei Verbindungen, die durch Chromatographie an SiO<sub>2</sub> in Toluol/EE 4:1 getrennt werden. Folgende Produkte werden erhalten: 2,6 g (77%) *1-Cyclopropyl-2-methoxy-4-methyl-3,5-dioxopyrrolidin-2-essigsäuremethylester (16)*, Smp. 97–100°. – IR. (CHCl<sub>3</sub>): 1706 (CO). – <sup>1</sup>H-NMR. ((D<sub>6</sub>)DMSO): 10,75 (br. s, Enol-OH); 3,52 (s, COOCH<sub>3</sub>), 3,03 (s, 2 H–C(1')); 2,84 (s, OCH<sub>3</sub>); 2,29 (m, CH–N); 1,60 (s, CH<sub>3</sub>); 0,3–1,0 (m, 4 H, Cyclopropyl). – <sup>13</sup>C-NMR. ((D<sub>6</sub>)DMSO): 173,0 (C(5)); 168,2 (Ester CO); 161,8 (C(3)); 102,5 (qa, C(4)); 90,9 (br. m, C(2)); 52,0 und 51,4 (OCH<sub>3</sub>); 38,0 (CH<sub>2</sub>CO); 5,8 (CH<sub>3</sub>–C(4)); 20,8, 5,3 und 1,9 (Cyclopropyl).

C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>5</sub> (255,27) Ber. C 56,46 H 6,71 N 5,49% Gef. C 56,39 H 6,75 N 5,53%

und 0,15 g (4%) *1-Cyclopropyl-4-methyl-3,5-dioxopyrrolidin-2-methylidencarbonsäuremethylester (15)*, Smp. 115–116°. – IR. (CHCl<sub>3</sub>): 1724, 1703, 1620. – <sup>1</sup>H-NMR. (CDCl<sub>3</sub>): 12,35 (br. s, Enol-OH); 5,89 (s, HC=C); 3,85 (s, COOCH<sub>3</sub>); 2,38 (m, CH–N); 1,80 (s, CH<sub>3</sub>); 0,8–1,2 (m, 4 H, Cyclopropyl).

C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>4</sub> Ber. C 59,19 H 5,87 N 6,27 O 28,67%  
(223,23) Gef. „ 58,95 „ 5,92 „ 6,09 „ 28,37%

Diese Verbindung kann präparativ wie folgt hergestellt werden: 5 g (16,44 mmol) **7h** werden im Mörser mit wenig (Bu)<sub>4</sub>NCl verrieben und in einem vorgewärmten Ölbad von 110° 15 Min. lang reagieren gelassen. Nach Filtration des schwarzen Rückstandes an SiO<sub>2</sub> (Äther/Petroläther 2:1) werden 1,94 g (53%) **15** als gelbes Pulver erhalten, Smp.: 116–117°.

*Methanolyse von 3-Brom-1-cyclopropyl-3-methyl-5-oxa-1-azaspiro[3.4]oct-7-en-2,6-dion (6c).* In 50 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> werden 3 g (11 mmol) **6c** gelöst und bei RT. werden dieser Lösung 2,1 Äquiv. einer frisch hergestellten methanolischen NaOCH<sub>3</sub>-Lösung zugegropft. Nach üblicher Aufarbeitung wird an SiO<sub>2</sub> filtriert (in Äther). Umkristallisation aus Äther/Pentan liefert 1,3 g (46%) **16**, Smp. 100–103°.

#### LITERATURVERZEICHNIS

- [1] a) *M. Roth*, *Helv. Chim. Acta* 62, 1966 (1979). b) *M. Roth*, *Helv. Chim. Acta* 64, 1930 (1981).
- [2] *S.A. Harris, L.V. Fisher & K. Folkers*, *J. Antibiot.* 8, 478 (1965); *H. Yuki, Y. Tohira, B. Aoki, T. Kano, S. Takama & T. Yamazaki*, *Chem. Pharm. Bull.* 15, 1107 (1967); *J.L. van der Baan, J.W.F.K. Barnick & F. Bickelhaupt*, *Tetrahedron* 34, 223 (1978); *S.V. Bhat, H. Kohl, B.N. Ganguli & N.J. De Souza*, *Eur. J. med. Chem.* 12, 53 (1977).
- [3] *V.L. Lee, A.R. Branfman, T.R. Herrin & K.L. Rinehart, jr.*, *J. Am. Chem. Soc.* 100, 4225 (1978).
- [4] *R.N. Lacey*, *J. Chem. Soc.* 1954, 850; *H. Matsuo, I. Kitaguchi, Y. Takata & K. Tanaka*, *Chem. Pharm. Bull.* 28, 2494 (1980).
- [5] *R.C.F. Jones & S. Sumaria*, *Tetrahedron Lett.* 1978, 3173.
- [6] a) *W.R. Roderick & P.L. Bhatia*, *J. Org. Chem.* 28, 2018 (1963); b) *R.J. Cotter, C.K. Sauers & J.M. Whelan*, *J. Org. Chem.* 26, 10 (1961); c) *T.M. Pyriadi & H.J. Harwood*, *J. Org. Chem.* 36, 821 (1971).
- [7] *H. Fritz, P. Martin & H.G. Capraro*, *Helv. Chim. Acta*, in Vorbereitung.
- [8] *A.K. Mukerjee & A.K. Singh*, *Synthesis* 1975, 547.
- [9] *H. Staudinger*, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 50, 1035 (1917); *Th. Haug, F. Lohse, K. Metzger & H. Batzer*, *Helv. Chim. Acta* 51, 2069 (1968).
- [10] *A. Gomes & M.M. Jouillé*, *Chem. Commun.* 1967, 935; *D. Belluš*, *Helv. Chim. Acta* 58, 2509 (1975).

- [11] *M. Roth*, US-Pat. 4179444 (*CIBA-GEIGY AG*), 1978.
- [12] *T. Tschamber & J. Streith*, *Tetrahedron Lett.* 1980, 4503.
- [13] *J. Decazes, J. L. Luche & H. B. Kagan*, *Tetrahedron Lett.* 1970, 3665; *A. K. Bose, M. S. Manhas, J. S. Chib, H. P. S. Chawla & B. Dayal*, *J. Org. Chem.* 39, 2887 (1974); *G. Just, A. Ugolini & R. Zamboni*, *Synth. Commun.* 9, 117 (1979); *R. L. Bentley & H. Suschitzky*, *J. Chem. Soc., Perkin I* 1976, 1725; *R. A. Firestone, N. S. Maciejewicz, R. W. Ratcliffe & B. G. Christensen*, *J. Org. Chem.* 39, 437 (1974); *Tetrahedron Lett.* 1973, 4649.
- [14] a) *S. D. Sharma, P. K. Gupta, J. Bindra & M. Sunita*, *Tetrahedron Lett.* 1980, 3295; b) *I. Ojima*, *ACS-Symposium Series 185*, 109 (1982).
- [15] *T. W. Doyle, B. Belleau, B.-Y. Luh, C. F. Ferrari & M. P. Cunningham*, *Can. J. Chem.* 55, 468 (1977); *R. Huisgen, B. A. Davis & M. Morikawa*, *Angew. Chemie* 80, 802 (1968); *H. B. Kagan & J. L. Luche*, *Tetrahedron Lett.* 1968, 3093.
- [16] *H. Fritz, J. Streith, H. G. Capraro & P. Martin*, *Helv. Chim. Acta*, in Vorbereitung.
- [17] *P. Martin, E. Steiner & D. Belluš*, *Helv. Chim. Acta* 63, 1947 (1980).
- [18] *P. Martin, H. Greuter, G. Rhis, T. Winkler & D. Belluš*, *Helv. Chim. Acta* 64, 2571 (1981).
- [19] *F. Heinzer & P. Martin*, *Helv. Chim. Acta* 64, 1379 (1981).