

Aminocyclopropyl-substituierte CH-Säuren als Substrate der nukleophilen Substitution am Dreiring

Jürgen Weidner und Elmar Vilsmaier*

Fachbereich Chemie, Universität Kaiserslautern,
D-6750 Kaiserslautern, Bundesrepublik Deutschland

(Eingegangen 10. September 1986. Angenommen 14. Oktober 1986)

Aminocyclopropyl Substituted CH-Acids as Substrates in a Nucleophilic Substitution at a Three Membered Ring

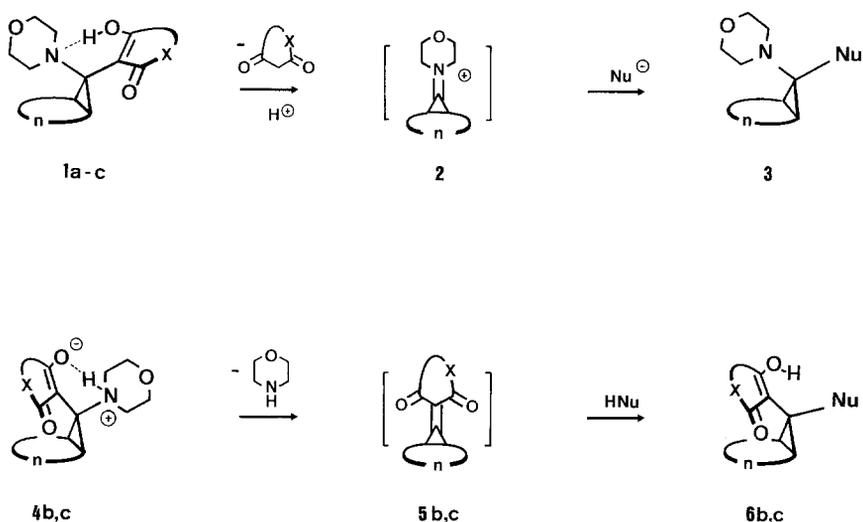
Piperidinocyclopropyl-dimedone (**9a**), Meldrum's acid (**9b**), and barbituric acid (**9c**) were synthesized by aminoalkylation of CH-acids **8a—8c** with silyl-N,O-acetal **7**. In **9a—9c** the piperidino moiety was displaced by interaction with weakly basic carbanions derived from CH-acids **8a—8g** leading to compounds **11, 14, 15**, and **16**. A scrambling of the CH-acid being present in **9** and the CH-acid **8** added as a nucleophile generally did not take place. This allowed the specific preparation of cyclopropanes possessing two different CH-acidic substituents at the C1 atom. In one special case an exchange reaction of the CH-acidic moieties was observed to a minor extent. The nucleophilic substitution at the dimedone compound **9a** was more or less strongly limited by a ring opening reaction.

(Keywords: *Aminocyclopropane derivatives; Diacylmethylenecyclopropane intermediates; Cyclopropanes, nucleophilic substitution at*)

Einleitung

Bei der Umsetzung von Aminobicyclo[*n*.1.0]alkan-Isomeren vom Typ **1** und **4** mit Nucleophilen bestimmen sterische Effekte den Reaktionsverlauf. Beim Ausschluß von Isomerisierungen wird durch das zugesetzte Nucleophil in **1** der CH-acide Rest, in **4b**, **4c** dagegen die Aminogruppe substituiert [1—5]. Die hohe Präferenz der *exo*-Abgangsgruppe im [*n*.1.0]-Bicyclus [6, 7] bewirkt die alternative Bildung der Zwischenstufen **2** oder **5**, aus denen die Produkte **3** bzw. **6** resultieren. In einer Verbindung wie **1a**, die nicht zu **4** isomerisierbar ist [8], kann das Amin nur durch Dimedon substituiert werden. Mit diesem Nucleophil, das als Substituent bereits in **1a** vorhanden ist, wird der bevorzugte Austausch des *exo*-Substituenten zu einer unproduktiven Reaktion.

Schema 1



Der Ersatz einer Aminogruppe am Dreiring in **4** stellt einen neuen Typ einer nukleophilen Substitution am Dreiring ohne Ringöffnung dar. Bisher ist jedoch nicht geklärt, ob diese Substitution nur unter der sterischen Abschirmung des Carbanion-Donorsubstituenten durch den Bicyclus abläuft. Deshalb haben wir die Möglichkeit einer nukleophilen Substitution desamins in monocyclischen Verbindungen **9**, in denen eine sterische Diskriminierung der Abgangsgruppen entfällt, untersucht.

Ergebnisse und Diskussion

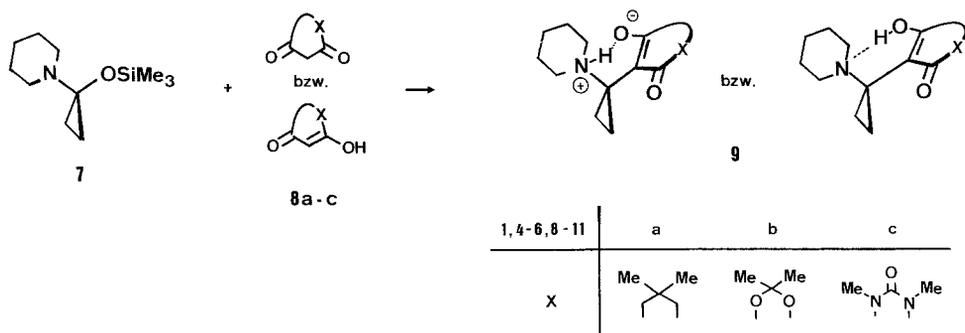
Synthese und Konstitution der Edukte 9

Die Herstellung von bicyclischen Derivaten des Typs **1** erfolgt am einfachsten durch die Reaktion von CH-aciden Verbindungen mit bicyclischen N,O-, N,N-Acetalen bzw. bicyclischen Halbaminale (s. Lit. [2]) oder cyclischen Enaminosulfonium-Salzen [9]. Die Synthese analoger monocyclischer Verbindungen konnte bisher nur mit wenigen CH-Säuren erreicht werden:

Erfolgreiche Umsetzungen wurden für Dimedon mit N-(1-Chlorcyclopropyl)-acetamid [10] oder Malonester mit Silyl-N,O-acetal **7** [11] berichtet. Auch ein Cyclopropanonhalbaminal [11–13] gab mit Malonester oder Aceton die erwarteten Aminocyclopropanierungsprodukte; andere CH-acide Verbindungen wie Cyanessigester, Acetessigester oder Acetylaceton erwiesen sich jedoch als ungeeignet [12] für die Umsetzung mit diesem Edukt.

Wir fanden nun, daß das Silyl-N,O-acetal **7** problemlos die Piperidino-cyclopropylgruppe auf Dimedon (**8a**), Meldrumsäure (**8b**) und Dimethylbarbitursäure (**8c**) überträgt. Die Aminoalkylierungsprodukte werden in Acetonitril bei 20 °C in Ausbeuten von 81—92% erhalten. Als alkylierende Spezies ist ein aus **7** und H⁺ gebildetes Cyclopropan-Iminiumion **17** anzunehmen.

Schema 2



In den IR-Spektren erscheint bei keiner der erhaltenen Verbindungen eine Bande zwischen 1700 und 1800 cm⁻¹; dies schließt das Vorliegen einer Dicarboxyl-Konstitution eindeutig aus. Die gefundenen IR-Werte für das C=C—C=O-Bindungssystem (s. Exp. Teil, Vergleichsdaten s. Lit. [14]—[19]) sind mit einem Gleichgewicht von Ammonium-Enolat- und Amino-Enol-Struktur für **9a—9c** korrelierbar, wobei erstere stark überwiegt. Speziell beim Dimedon ist eine leichte Unterscheidung zwischen Enolform (z. B. **1a** [18]: 1625 und 1585 cm⁻¹; Enolether von **1a** [18]: 1650 und 1590 cm⁻¹) und Anion (Tetrabutylammonium-Salz des Dimedonanions [19]: 1520 und 1560 Schulter cm⁻¹) möglich. Die für **9a** gefundene starke und breite Carbonylabsorption von 1505 cm⁻¹ zeigt somit ein Dimedon-Anion an.

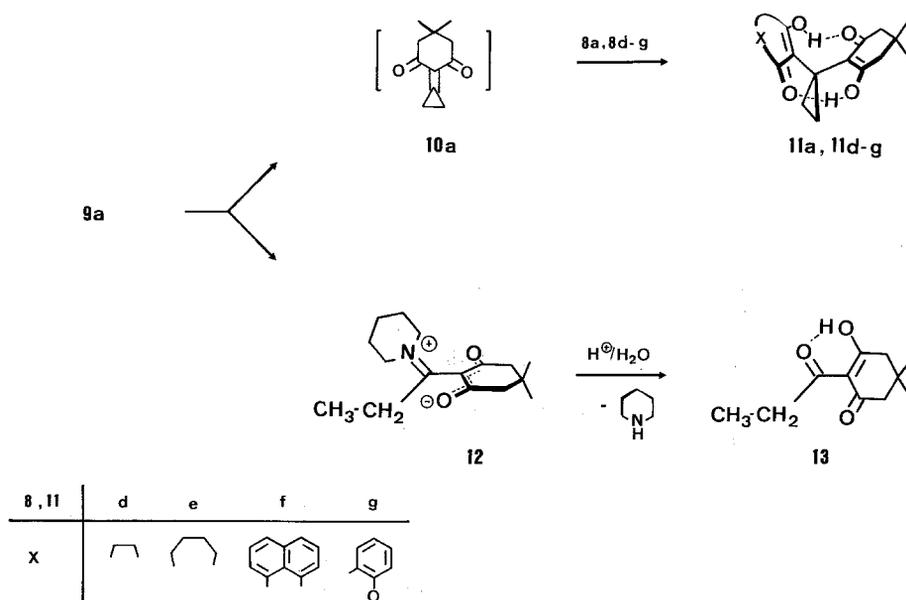
Die Piperidino-cyclopropane **9a—9c** sind in Chloroform schwer löslich; deshalb wurden die ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren der Anionen in CD₃OD aufgenommen (Werte s. Exp. Teil und Tabelle 2). Dabei ist klar die Cyclopropankonstitution erkennbar: Im ¹³C-NMR entspricht ein Singulett bei 32,4—44,6 ppm und ein Triplett bei 15,2—17,1 mit der charakteristischen Kopplungskonstante von 162—164 Hz dem Dreiring. Im ¹H-NMR-Spektrum erscheinen die Cyclopropanprotonen wie erwartet als hochfeldverschobene AA'BB'-Systeme. Gleichzeitig beweisen die NMR-Spektren eindeutig die Aminocyclopropanierung der eingesetzten CH-Säuren **8a—8c** am Kohlenstoffatom.

Reaktion von **9** mit CH-Säuren **8**

Das Dimedonderivat **9a** besitzt vor allem in Dichlormethan eine stark ausgeprägte Tendenz zur Ringöffnung. Erhitzen von **9a** in Dichlorme-

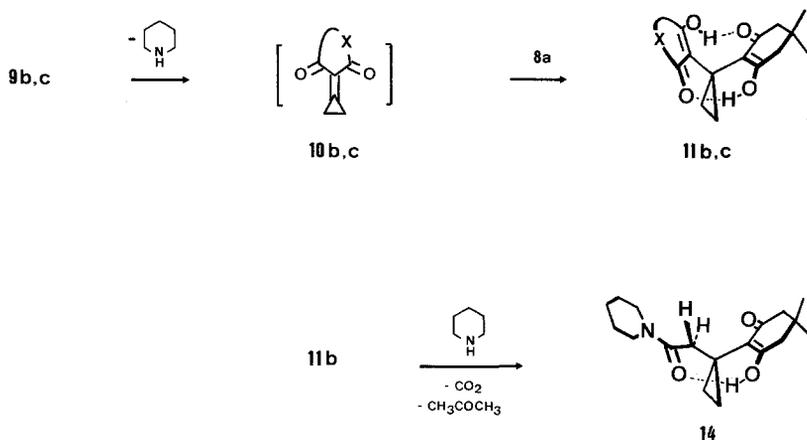
than führt zu einem vollständigen Abbau zum Diacylenamin **12**, das bei der Hydrolyse in **13** umgewandelt wird. Deswegen wird für die Herstellung von Substitutionsprodukten — ähnlich wie bei **1 a** — Methanol als Solvens verwendet. Aus der Umsetzung von **9 a** mit Dimedon (**8 a**) in Methanol erhält man das Bisdimedonderivat **11 a** in 34% Reinausbeute. Mit anderen 1,3-Dicarbonylverbindungen **8 d—8 g** als Reaktionspartnern von **9 a** lassen sich in vergleichbaren Ausbeuten (25—38%) die reinen, unsymmetrisch substituierten Derivate **11 d—11 g** isolieren. Zusätzlich entsteht das Ringöffnungsprodukt **12**, das ¹H-NMR-spektroskopisch identifiziert wurde.

Schema 3



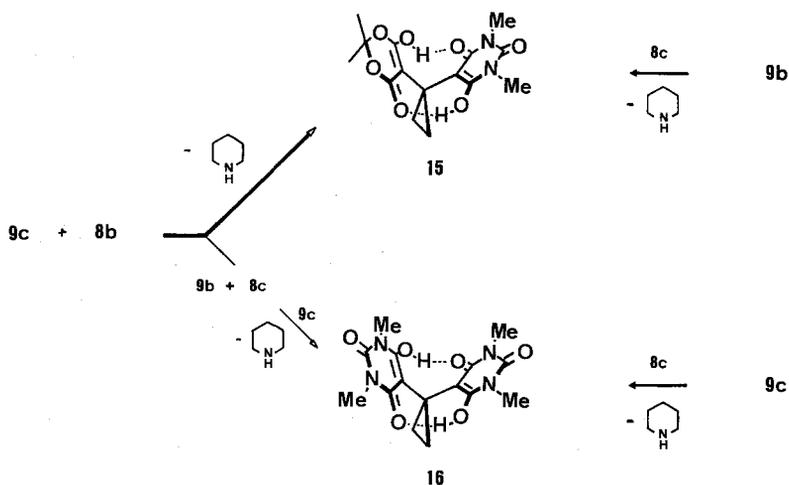
Erhitzen der Verbindungen **9 b** und **9 c** mit Dimedon (**8 a**) in Dichlormethan gibt nach 24 h die Substitutionsprodukte **11 b** und **11 c**. Die Ausbeute an **11 c** erhöht sich durch Verlängerung der Reaktionszeit auf 72 h von 47% auf 67% bzw. durch die Verwendung von Methanol als Solvens auf 90%. Bei **11 b** bewirkt eine längere Reaktionsdauer einen Abbau der Meldrumsäure. Neben 11% **11 b** kann dann das Essigsäurepiperidid **14** in 67% Ausbeute erhalten werden. Bei der Beteiligung einer Meldrumsäuregruppierung ist Methanol als Solvens wegen der hier zusätzlich auftretenden Folgereaktionen ungeeignet.

Schema 4



Umsetzung von **9c** mit *Meldrumsäure* (**8b**) oder **9b** mit Barbitursäure **8c** in Dichlormethan führt zum identischen, gemischten Substitutionsprodukt **15**. Während aus **9b** und **8c** nur **15** entsteht (63% Ausb. bezüglich umgesetztes **9b**), wird aus **9c** und **8b** neben **15** auch das symmetrische Substitutionsprodukt **16** im Verhältnis 9 : 1 erhalten. Letzteres ist aus **9c** und Barbitursäure **8c** in sehr guter Ausbeute (91%) zugänglich.

Schema 5



Konstitution der Reaktionsprodukte

Die Konstitution der erhaltenen Reaktionsprodukte **11 a—11 g**, **12**, **13**, **14**, **15** und **16** folgt aus den IR-Spektren (s. Exp. Teil), den ^1H -NMR- und zum Teil den ^{13}C -NMR-Spektren (s. Tabellen 1 und 2).

11 a—11 g, **15** und **16** liegen als Dienole vor. So geben die an den Dreiring gebundenen C-Atome des Oxoenolsystems jeweils ein Singulett im erwarteten ^{13}C -NMR-Resonanzbereich. Die Enolgruppierung wird weiterhin in den ^1H -NMR-Spektren durch ein breites OH-Signal zwischen 8.5 und 14 ppm (2 H-Atome) und das Fehlen des entsprechenden Dioxo-C-H-Signals sowie in den IR-Spektren durch eine sehr breite Bande zwischen 3 600 und 2 000 cm^{-1} angezeigt. Die starken O—H...O-Brückenbindungen bewirken eine Rotationsbehinderung der an den Dreiring gebundenen Substituenten, wie unschwer an der ^1H - und ^{13}C -NMR-Signalaufspaltung für die Methylgruppen des Dimedons und der *Meldrumsäure* zu erkennen ist. Auch im Monoenol **14**, das nur eine Wasserstoffbrücke ausbildet, sind 2 ^1H -NMR-Signale für die Dimedon-Methylgruppen Ausdruck einer Rotationsbehinderung.

Die Rotationsbehinderung bewirkt in den Derivaten **11 g** und **14** eine Dissymmetrie. So findet man im ^1H -NMR-Spektrum von **11 g** jeweils zwei Signale für die OH-Gruppen und die Dimedon-Methylengruppen. Im ^{13}C -NMR-Spektrum von **11 g** treten für die sauerstofftragenden C-Atome des Oxoenolsystems sowohl im Dimedon- als auch im Hydroxycumarin-System zwei Signale auf.

Für das Diacylenamin **12** ergibt das ^1H -NMR-Spektrum eine Rotationsbehinderung für die C—N-Bindung; beim Dimedonsystem ist eine analoge Rotationsbeeinträchtigung nicht feststellbar (vgl. dagegen Lit. [18]). Im Hydrolyseprodukt **13** liegt ein ebener Chelatring vor, der im ^1H -NMR-Spektrum durch ein OH-Signal bei 18.2 ppm sowie 2 Singuletts für die Dimedon-Methylengruppen bei nur einem Singulett für die Methylgruppen angezeigt wird.

Der Verlauf der nukleophilen Substitution an 9 — die Frage der Abgangsgruppe

Die Substitution des Piperidins in **9** durch die CH-Säure **8** verläuft über die Zwischenstufe eines Diacylmethylencyclopropans **10**, das mit **8** im Sinne einer *Michael*-Addition zu **11** reagiert. Stellt bei den Umsetzungen von **9** mit **8** das Amin die bevorzugte Abgangsgruppe dar, so ist nur ein einziges Substitutionsprodukt **11** zu erwarten. Bei einer Austauschreaktion der CH-Säure in **9** mit dem zugesetzten Nukleophil **8** würden die abgespaltene CH-Säure als weiteres Nukleophil sowie die entstandene Piperidinocyclopropyl-CH-Säure als weiteres Substrat gebildet werden. Dies müßte zum Auftreten symmetrisch substituierter Abfangprodukte führen.

Tabelle 1. ¹H-NMR-Daten der Verbindungen **11 a**—**11 g** (200 MHz, CDCl₃, TMS, δ, ppm)

			OH (s)	Cyclopropan ^a
11 a	2.26 (δ _A), 2.22 (δ _B) (AB-Syst. $J_{AB} = 17$ Hz, 8 H), 1.04 (s, 6 H), 0.95 (s, 6 H)		12.4 (2H)	0.93 (s, 4H)
11 b	1.69 (s, 3 H), 1.60 (s, 3 H)	2.28 (s, 4 H), 1.08 (s, 3 H), 0.95 (s, 3 H)	12.9 (2H) ^b	1.11—1.01 (2H), 0.95—0.87 (2H) ^c
11 c	3.38 (s, 6 H)	2.28 (s, 4 H), 1.08 (s, 3 H), 0.96 (s, 3 H)	14.0 (2H) ^b	1.10—1.05 (2H), 1.03—0.98 (2H) ^c
11 d	2.24 (s, 4 H)	2.47 (s, 4 H), 1.04 (s, 3 H), 0.97 (s, 3 H)	8.5 (2H) ^d	1.03—0.91 (2H), 0.89—0.77 (2H) ^c
11 e	2.69—2.46 (m, 4 H), 1.83—1.56 (m, 4 H)	2.27 (δ _A), 2.21 (δ _B) (AB-Syst. $J_{AB} = 16$ Hz, 4 H), 1.04 (s, 3 H), 0.93 (s, 3 H)	12.9 (2H)	1.00—0.87 (4H) ^c
11 f	8.52 (d, 2 H), 8.11 (d, 2 H), 7.68 (t, 2 H)	2.30 (s, 4 H), 1.04 (s, 3 H), 1.01 (s, 3 H)	13.0 (2H)	1.28—1.08 (4H) ^c
11 g	7.95 (d, 1 H), 7.55 (t, 1 H), 7.37—7.23 (m, 2 H)	2.40 (δ _A), 2.35 (δ _B) (AB-Syst. $J_{AB} = 15$ Hz, 2 H), 2.26 (s, 2 H), 1.06 (s, 3 H), 1.00 (s, 3 H)	12.8 (1H) 11.5 (1H)	1.37—1.10 (m, 4H)

^a Z. T. Überlagerung durch CH₃-Singulettis^b Sehr breites Signal^c AA'BB'-System^d Breites Signal

Tabelle 2. ¹³C-NMR-Daten der Verbindungen **9a–9c** und **11a–11g** (50.28 MHz, TMS, δ, ppm)

Lösungsmittel ^a	Piperidin (jeweils t)		Cyclopropan	Weitere Signale
9a	A 53.2, 24.9, 23.7	196.1 (s), 104.9 (s), 51.8 (t), 43.6 (s), 28.9 (q)	32.4 (s), 15.2 (t, J = 164 Hz)	—
9b	A 52.8, 25.1, 24.1	170.3 (s), 102.6 (s), 72.5 (s), 26.3 (q)	44.6 (s), 16.4 (t, J = 164 Hz)	—
9c	A 52.6, 26.6, 25.6	166.7 (s), 155.3 (s), 86.7 (s), 28.1 (q)	41.8 (s), 17.1 (t, J = 162 Hz)	—
11a	B —	190.4 (s), 118.2 (s), 46.5 (t), 32.0 (s), 29.8 (q), 27.0 (q)	17.7 (t, J = 158 Hz), 8.3 (s)	—
11b	B —	169.7 (s), 106.0 (s), 27.4 (q), 22.2 (q)	17.6 (t, J = 165 Hz), 8.0 (s)	192.0 (s), 119.4 (s), 46.1 (t), 31.7 (s), 29.7 (q), 26.6 (q)
11c	B —	164.3 (s), 151.2 (s), 94.5 (s), 28.7 (q) ^c	17.8 (t, J = 165 Hz), 8.7 (s)	191.6 (s), 119.3 (s), 46.1 (t), 31.8 (s), 29.9 (q), 26.7 (q)
11d	B —	198.5 (s), 122.4 (s), 30.0 (t)	13.8 (t, J = 158 Hz), 6.0 (s)	189.5 (s), 118.7 (s), 46.1 (t), 31.8 (s), 29.8 (q), 26.9 (q)
11e	B —	194.1 (s), 121.8 (s), 36.8 (t), 21.4 (t)	19.0 (t, J = 162 Hz), 11.2 (s)	191.1 (s), 118.2 (s), 46.6 (t), 31.8 (s), 29.6 (q), 26.7 (q)
11f	B —	177.6 (s), 134.3 (d), 131.8 (s), 129.9 (d), 126.9 (d), 126.9 (s), 120.8 (s)	17.9 (t, J = 163 Hz), 9.5 (s)	191.2 (s), 118.3 (s), 46.5 (t), 31.9 (s), 29.7 (q), 26.9 (q)
11g	B —	168.5 (s), 166.3 (s), 153.0 (s), 132.6 (d), 124.8 (d), 124.4 (d), 117.1 (s) ^b , 117.0 (d), 107.6 (s)	18.3 (t), 17.5 (t) (J = 163 Hz), 9.5 (s)	202.9 (s), 179.4 (s), 118.0 (s) ^b , 49.7 (t), 42.9 (t), 32.0 (s), 29.6 (q), 26.9 (q)

^a A: 14proz. CD₃ONa/CD₃OD-Lösung; B: CDCl₃^b Signale nicht eindeutig einzuordnen^c Doppelte Höhe

In den Umsetzungen des Dimedonderivates **9a** mit den CH-Säuren **8d—8g** waren in den Reaktionsgemischen neben **12** und den gemischt substituierten Derivaten **11d—11g** ¹H-NMR-spektroskopisch keine weiteren Verbindungen (wie z. B. **11a**) nachweisbar. Auch ein Überschuß an eingesetztem Nukleophil **8** führte zu keiner Änderung des Produktbildes (z. B. **9a** + **8d** gibt 29% **11d**, **9a** + **3 8d** geben ebenfalls 29% **11d**).

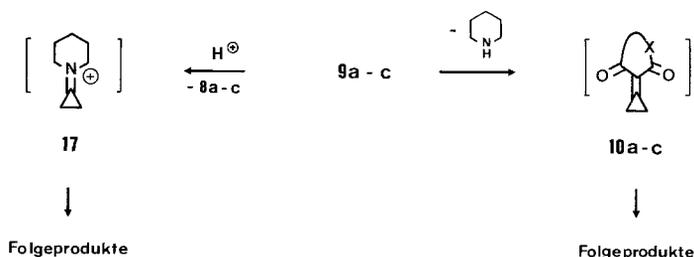
Die ¹H-NMR-spektroskopische Verfolgung der Reaktion von **9b** und **9c** mit Dimedon (**8a**) gab ebenfalls keinen Hinweis auf eine intermediäre Bildung von **9a** (z. B. Auftreten von **12**). Zudem zeigt die Isolierung von **11b/14** und **11c** als Reinprodukte in Ausbeuten von 78—90% überzeugend das Fehlen von nennenswerten Austauschreaktionen an.

Einen Sonderfall stellt die Umsetzung von **9c** mit der stärkeren CH-Säure **8b** dar. Das Auftreten von 10% **16** neben 90% **15** verlangt eine Abspaltung von Barbitursäure **8c** aus **9c** durch **8b**; **8c** reagiert mit Edukt **9c** zu **16**. Ein zusätzlich erwartetes Bis-Meldrumsäurederivat aus **8b** und **9b** wird vermutlich wegen dessen langsamerer Entstehung (s. nachfolgende Arbeit [20]) nicht beobachtet.

Der Austausch der CH-Säure in **9** verläuft über das Iminiumion **17**, die Substitution desamins dagegen über die Zwischenstufe **10**. Das Verhältnis der Bildungsgeschwindigkeiten von **17**: **10** wird u. a. von zwei Faktoren wesentlich beeinflusst:

1. Durch zunehmende Acidität der CH-Säure in **9** wird deren Abspaltung erleichtert.
2. Durch Erschwerung der Abfangreaktion von **10** wird die Amineliminierung von **9** zu **10** merklich reversibel. Beide Punkte vergrößern den Anteil der Bildung von **17** aus **9** und fördern den Austausch der CH-Säure in **9**. Unter diesen Aspekten wird der Austausch **9c** + **8b** → **9b** + **8c** verständlich: Barbitursäure besitzt als Substituent in **9c** eine relativ hohe Acidität. Zudem erwies sich Meldrumsäure als schlechtes Abfangreagens für **10**. Im Falle der Reaktionspartner **9b/8c** liegt mit **8c** ein sehr guter Abfangpartner für **10b** vor. Trotz der ebenfalls gesteigerten Acidität der CH-Säure in **9b** findet man hier keine Äquilibrierung **9b** → **9c**.

Schema 6



Bei Umsetzungen, in denen eine weniger starke CH-Säure als **8c** im Substrat **9** oder ein besseres Abfangreagens als **8b** beteiligt ist, werden störende Austauschreaktionen nicht beobachtet. Damit lassen sich unsymmetrisch substituierte Cyclopropanderivate **11** auch ohne die Schutzwirkung des Bicyclengerüsts gezielt herstellen. Dies bedeutet, daß der neue Typ der nukleophilen Substitution für Cyclopropane eine generelle Bedeutung besitzt.

Dank

Dem Fonds der Chemischen Industrie danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil

Schmp.: Schmelzpunktsgerät FP 5 (Mettler), nicht korrigiert. ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren: Bruker WP 200. IR-Spektren: Perkin-Elmer IR 397. Elementaranalysen: Elemental Analyzer 240 (Perkin-Elmer).

Aminocyclopropane **9a**—**9c** [21]

0.43 g (2.0 mmol) Piperidinocyclopropylsilylether **7** [11] werden in 10 ml trockenem Acetonitril bei 20 °C mit 2.0 mmol CH-acider Verbindung **8** (**8a**: 0.28 g; **8b** [22]: 0.29 g; **8c** [23]: 0.31 g) versetzt. Man läßt 3 h rühren, saugt den ausgefallenen Niederschlag ab, wäscht nacheinander mit 10 ml Acetonitril und 20 ml Ether und trocknet im Hochvakuum.

5,5-Dimethyl-2-[1-(1-piperidinio)-cyclopropyl]-1-oxo-2-cyclohexen-3-olat (**9a**)

Dargestellt aus **8a**. Ausb. 0.47 g (89%), Schmp. 120.5 °C.

IR (KBr): 2 400 (sehr breit) (N—H—O), 1 600 (mittel), 1 505 (sehr stark, breit) (C=O, C=C) cm^{-1} .

^1H -NMR ($\text{CD}_3\text{OD}/\text{CD}_3\text{ONa}$, 14%): δ (ppm) = 2.77—2.40 (m, 4 H), 2.14 (s, 4 H), 1.55—1.21 (m, 6 H), 1.04 (s, 6 H); 0.84—0.74 (2 H), 0.57—0.48 (2 H) (AA'BB'-System).

$\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{NO}_2$ (263.4). Ber. C 72.97 H 9.57 N 5.32.

Gef. C 72.8 H 9.51 N 5.3.

2,2-Dimethyl-5-[1-(1-piperidinio)-cyclopropyl]-4-oxo-4H-1,3-dioxin-6-olat (**9b**)

Dargestellt aus **8b**. Ausb. 0.49 g (92%), Schmp. 175 °C (Zers.).

IR (KBr): 2 500 (sehr breit) (N—H—O), 1 695 (mittel), 1 595 (sehr stark, breit) (C=O, C=C) cm^{-1} .

^1H -NMR ($\text{CD}_3\text{OD}/\text{CD}_3\text{ONa}$, 14%): δ (ppm) = 2.81—2.44 (m, 4 H), 1.84—1.22 (m, 6 H), 1.50 (s, 6 H), 0.87—0.75 (2 H), 0.74—0.62 (2 H) (AA'BB'-System).

$\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{NO}_4$ (267.3). Ber. C 62.90 H 7.92 N 5.24.

Gef. C 62.9 H 7.94 N 5.3.

*1,2,3,6-Tetrahydro-1,3-dimethyl-5-[1-(1-piperidinio)-cyclopropyl]-2,6-dioxo-4-pyrimidinolat (9c)*Dargestellt aus **8c**. Ausb. 0.45 g (81%), Schmp. 181 °C.IR (KBr): 2700 (sehr breit) (N—H—O), 1680 (mittel), 1615 (stark), 1575 (stark) (C=O, C=C) cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ ($\text{CD}_3\text{OD}/\text{CD}_3\text{ONa}$, 14%): δ (ppm) = 3.24 (s, 6H), 2.82—2.45 (m, 4H), 1.58—1.19 (m, 6H), 0.93—0.82 (2H), 0.69—0.58 (2H) (AA'BB'-System). $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3$ (279.3). Ber. C 60.20 H 7.58 N 15.04.

Gef. C 59.5 H 7.47 N 15.0.

Umsetzung des Dimedonderivats 9a mit den CH-Säuren 8a, 8d—8g in Methanol [24]

0.263 g (1 mmol) **9a** werden in 10 ml wasserfreiem Methanol gelöst, mit 1 mmol (**8d**: 0.098 g; **8e** [25]: 0.126 g; **8f** [26]: 0.196 g; **8g**: 0.162 g) bzw. 2 mmol (**8a**: 0.28 g) bzw. 3 mmol (**8d**: 0.296 g) CH-Säure **8** versetzt und 18 h auf 60 °C erhitzt. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels und Aufnehmen des Rückstands in 20 ml Dichlormethan schüttelt man mit 10 ml wäßriger Natriumhydrogensulfat-Lösung aus. Die abgetrennte wäßrige Phase wird zweimal mit 10 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet. Den nach dem Entfernen des Lösungsmittels zurückbleibenden Rückstand löst man in möglichst wenig Methanol, versetzt bis zur Trübung mit Wasser und läßt im Kühlschrank auskristallisieren.

*2,2'-(Cyclopropan-1,1-diyl)bis(5,5-dimethyl-3-hydroxy-2-cyclohexen-1-on) (11a)*Dargestellt aus **8a**. Ausb. 0.11 g (35%); Schmp. 205 °C.IR (KBr): 1595 (sehr stark, breit) (C=O, C=C) cm^{-1} ; (Nujol): 3500—2000 (OH) cm^{-1} . $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{O}_4$ (318.4). Ber. C 71.67 H 8.23.

Gef. C 71.6 H 8.24.

*5,5-Dimethyl-2-[1-(2-hydroxy-5-oxo-1-cyclopenten-1-yl)-cycloprop-1-yl]-3-hydroxy-2-cyclohexen-1-on (11d)*Dargestellt aus 1 mmol **8d**. Ausb. 0.08 g (29%); Schmp. 196 °C.Dargestellt aus 3 mmol **8d**. Ausb. 0.08 g (29%); Schmp. 196 °C.IR (KBr): 1660 (Schulter), 1610 (sehr stark), 1570 (mittel) (C=O, C=C) cm^{-1} ; (Nujol): 3300—2500 (OH) cm^{-1} . $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_4$ (276.3). Ber. C 69.55 H 7.30.

Gef. C 69.7 H 7.37.

*5,5-Dimethyl-2-[1-(2-hydroxy-7-oxo-1-cyclohepten-1-yl)-cycloprop-1-yl]-3-hydroxy-2-cyclohexen-1-on (11e)*Dargestellt aus **8e**. Ausb. 0.075 g (25%); Schmp. 149 °C.IR (KBr): 1585 (breit, sehr stark) (C=O, C=C) cm^{-1} ; (Nujol): 3300—2060 (OH) cm^{-1} . $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{O}_4$ (304.4). Ber. C 71.03 H 7.95.

Gef. C 70.8 H 8.11.

*3-Hydroxy-2-[1-(2-hydroxy-4,4-dimethyl-6-oxo-1-cyclohexen-1-yl)-cycloprop-1-yl]-1-oxo-phenalen (11f)*Dargestellt aus **8f**. Ausb. 0.11 g (29%); Schmp. 204 °C.IR (KBr): 1 625 (stark), 1 575 (sehr stark) (C=O, C=C) cm⁻¹; (Nujol): 3 250—2 000 (OH) cm⁻¹.C₂₄H₂₂O₄ (374.4). Ber. C 76.99 H 5.92.
Gef. C 76.7 H 6.09.*4-Hydroxy-3-[1-(2-hydroxy-4,4-dimethyl-6-oxo-1-cyclohexen-1-yl)-cycloprop-1-yl]-2-oxo-2H-chromen (11g)*Dargestellt aus **8g**. Ausb. 0.13 g (38%); Schmp. 193 °C.IR (KBr): 1 655 (sehr stark), 1 620 (sehr stark), 1 600 (mittel), 1 575 (stark) (C=O, C=C) cm⁻¹; (Nujol): 3 300—2 050 (OH) cm⁻¹.C₂₀H₂₀O₅ (340.4). Ber. C 70.58 H 5.92.
Gef. C 70.1 H 6.01.*5,5-Dimethyl-2-(1-piperidino-1-propylen)-1,3-cyclohexandion (12)*0.53 g (2 mmol) **9a** erhitzt man in 30 ml trockenem Dichlormethan unter Feuchtigkeitsausschluß 20 h zum Sieden. Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum ergibt eine amorphe gelbe Substanz, die mit 15 ml Pentan verrieben, unter Feuchtigkeitsausschluß abgesaugt und im Hochvakuum getrocknet wird. Ausb. 0.50 g (95%); Schmp. 112 °C.IR (Nujol): 1 625 (schwach), 1 575 (mittel) (C=O, C=C—N) cm⁻¹.¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 3.84—3.72 (m, 2 H), 3.66—3.54 (m, 2 H), 2.98 (q, 2 H), 2.27 (s, 4 H), 1.97—1.51 (m, 6 H), 1.16 (t, 3 H), 1.05 (s, 6 H).C₁₆H₂₆NO₂ (263.4). Ber. C 72.97 H 9.57 N 5.32.
Gef. C 72.8 H 9.44 N 5.3.*5,5-Dimethyl-2-(1-hydroxy-1-propylen)-1,3-cyclohexandion (13)*0.53 g (2 mmol) **9a** werden in 30 ml trockenem Dichlormethan 18 h unter Rückfluß erhitzt. Anschließend rührt man bei 20 °C 4 h mit 10 ml einer gesättigten, wäßrigen Kaliumdihydrogenphosphat-Lösung. Die organische Phase wird nach dem Abtrennen der Pufferlösung zweimal mit je 10 ml Wasser extrahiert. Aus der getrockneten Dichlormethan-Lösung erhält man nach dem Entfernen des Lösungsmittels und dem Destillieren im Kugelrohr (110—115 °C, 0.003 Torr) ein farbloses Öl, das beim Stehen im Kühlschrank kristallisiert. Ausb. 0.32 g (82%), Schmp. 33 °C.IR (Nujol): 3 900—3 250 (OH), 1 670 (stark), 1 570 (mittel) (C=O, C=C) cm⁻¹.¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 18.2 (s, 1 H), 3.07 (q, 2 H), 2.55 (s, 2 H), 2.35 (s, 2 H), 1.14 (t, 3 H), 1.09 (s, 6 H).C₁₁H₁₆O₃ (196.2). Ber. C 67.32 H 8.22.
Gef. C 67.1 H 8.37.*5,5-Dimethyl-2-(1-hydroxy-1-propylen)-1,3-cyclohexandion (13) aus 9a in Methanol*1 mmol (0.26 g) **9a** werden in 20 ml wasserfreiem Methanol 72 h unter Rückfluß erhitzt. Der nach dem Entfernen des Methanols erhaltene Rückstand wird wie oben beschrieben mit Säure zu **13** verseift und analog aufgearbeitet. Ausb. 0.16 g (82%). Schmp. und Misch-Schmp. 31 °C.

Umsetzung der Meldrumsäure- bzw. Barbitursäure-Derivate **9b** und **9c** mit Dimedon (**8a**) [21]

0.28 g (2 mmol) Dimedon (**8a**) in 30 ml trockenem Dichlormethan werden mit 2 mmol **9b** (0.53 g; **9c**: 0.56 g) versetzt und unter Feuchtigkeitsausschluß 24 h bzw. 72 h unter Rückfluß gekocht. Die abgekühlte Reaktionslösung extrahiert man nacheinander mit 30 ml gesättigter wäßriger Kaliumdihydrogenphosphat-Lösung und 30 ml Wasser. Die Dichlormethanlösung wird getrocknet und im Vakuum eingedampft. Zum zurückbleibenden Öl gibt man 5 ml Aceton, filtriert das unlösliche **8a** ab, versetzt mit Wasser bis zur beginnenden Trübung und läßt bei 4 °C auskristallisieren.

6-Hydroxy-5-[1-(2-hydroxy-4,4-dimethyl-6-oxo-1-cyclohexen-1-yl)-cycloprop-1-yl]-2,2-dimethyl-4H-1,3-dioxin-4-on (**11b**)

Dargestellt aus **9b**. Ausb. 0.4 g (62%) nach 24 h, 0.07 g (11%) nach 72 h; Schmp. 129 °C (Zers.).

IR (KBr): 1660 (mittel), 1610 (stark, breit), (C=O, C=C) cm^{-1} ; (Nujol): 3250—2300 (OH) cm^{-1} .

$\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{O}_6$ (322.4). Ber. C 63.34 H 6.88.
Gef. C 63.0 H 6.91.

6-Hydroxy-5-[1-(2-hydroxy-4,4-dimethyl-6-oxo-1-cyclohexen-1-yl)-cycloprop-1-yl]-1,3-dimethyl-2,4(1H,3H)pyrimidindion (**11c**)

Dargestellt aus **9c**. Ausb. 0.32 g (47%) nach 24 h, 0.45 g (67%) nach 72 h; 0.60 g (90%) in Methanol als Solvens (24 h Rückfluß, analoges Aufarbeiten). Schmp. 200 °C.

IR (KBr): 1710 (mittel), 1625 (stark), 1580 (stark), (C=O, C=C) cm^{-1} ; (Nujol): 3250—2000 (OH) cm^{-1} .

$\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_5$ (334.4). Ber. C 61.07 H 6.63 N 8.38.
Gef. C 60.9 H 6.69 N 8.3.

2-[1-(2-Hydroxy-4,4-dimethyl-6-oxo-1-cyclohexen-1-yl)-cycloprop-1-yl]-essigsäurepiperidid (**14**)

Die Aceton-Wasser-Lösung aus der 72 h Umsetzung von **8a** mit **9b** wird nach dem Abtrennen von **11b** zur Trockene eingedampft. Den Rückstand wäscht man mit 30 ml Ether und trocknet im Vakuum. Ausb. 0.41 g (67%), Schmp. 124 °C.

IR (KBr): 1645 (mittel), 1620 (stark), 1590 (stark) (C=O, C=C) cm^{-1} ; (Nujol): 3200—2100 (OH) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 3.65—3.42 (m, 2H), 3.36—3.21 (m, 2H), 3.23, 1.87 (2H, AB-System, $J_{\text{AB}} = 22$ Hz), 2.62, 2.48 (2H, AB-System, $J_{\text{AB}} = 18$ Hz), 2.21, 2.14 (2H, AB-System, $J_{\text{AB}} = 18$ Hz), 1.71—1.44 (m, 6H), 1.05 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.75—0.59 (m, 2H), 0.58—0.45 (m, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 198.9 (s), 175.3 (s), 173.0 (s), 117.2 (s), 51.0 (t), 46.3 (t), 43.4 (t), 43.2 (t), 42.3 (t), 31.3 (s), 30.2 (q), 26.6 (q), 26.1 (t), 25.6 (t), 24.3 (t), 17.5 (t, $J = 165$ Hz), 12.9 (t, $J = 165$ Hz), 11.3 (s).

$\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{NO}_3$ (305.4). Ber. C 70.79 H 8.91 N 4.59.
Gef. C 70.8 H 8.84 N 4.5.

6-Hydroxy-5-[1-(6-hydroxy-2,2-dimethyl-4-oxo-4H-1,3-dioxin-5-yl)-cyclopropyl]-1,3-dimethyl-2,4(1H,3H)pyrimidindion (**15**) aus **9b** und **8c**

Zu einer Suspension von 0.53 g (2 mmol) **9b** in 30 ml trockenem Dichlormethan gibt man 2 mmol (0.31 g) **8c**. Dabei wird die Reaktionslösung klar. Man rührt

72 h bei 20 °C und versetzt anschließend mit 20 ml gesättigter wäßriger Kaliumdihydrogenphosphatlösung. Das hierbei ausfallende Edukt wird abgesaugt, mit 10 ml Pentan gewaschen und im Hochvakuum getrocknet. Ausb. 0.18 g (34%). Schmp. 171 °C (Zers.). Die wäßrige Phase schüttelt man mit 20 ml Dichlormethan aus und trocknet die vereinigten Dichlormethanolösungen. Der nach dem Verdampfen des Dichlormethans erhaltene Rückstand wird mit 5 ml eisgekühltem Methanol verrieben, abgesaugt und getrocknet. Ausb. 0.28 g (41% bzw. 63% bezogen auf umgesetztes **9b**). Schmp. 128 °C (Zers.). Im ¹H-NMR-Spektrum des Rohproduktes läßt sich kein **16** nachweisen.

IR (KBr): 1 700 (stark), 1 655 (Schulter), 1 610 (sehr stark, breit) (C=O, C=C) cm⁻¹; (Nujol): 3 500—2 000 (OH) cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 12.1 (breit, 2H), 3.39 (s, 6H), 1.70 (s, 3H), 1.64 (s, 3H), 1.20—1.04 (AA'BB', 4H).

¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 169.7 (s), 164.2 (s), 150.1 (s), 105.9 (s), 95.5 (s), 86.3 (s), 28.9 (q), 27.3 (q), 21.9 (q), 17.7 (d, *J* = 164 Hz), 8.6 (s).

C₁₅H₁₈N₂O₇ (338.3). Ber. C 53.25 H 5.36 N 8.28.
Gef. C 53.0 H 5.43 N 8.6.

6-Hydroxy-5-[1-(6-hydroxy-2,2-dimethyl-4-oxo-4H-1,3-dioxin-5-yl)-cyclopropyl]-1,3-dimethyl-2,4(1H,3H)pyrimidindion (15) aus 9c und 8b

0.56 g (2 mmol) **9c** werden in 30 ml trockenem Dichlormethan mit 0.29 g (2 mmol) **8b** bei 40 °C gerührt. Der Niederschlag löst sich nach 46 h auf. Anschließend extrahiert man nacheinander mit 20 ml gesättigter Kaliumdihydrogenphosphatlösung und 20 ml Wasser. Die Dichlormethanolösung wird getrocknet und eingedampft. Der kristalline Rückstand wird mit 50 ml Methanol versetzt und 10 min bei 40 °C gerührt. Die verbleibenden Kristalle saugt man ab und trocknet. Ausb. 0.022 g (3%). Schmp. 232 °C. Im IR- und ¹H-NMR-Spektrum identisch mit **16**, das aus **9c** und **8c** hergestellt wurde.

Das Filtrat wird 12 h bei -18 °C belassen; die ausgefallenen Kristalle werden abgesaugt und im Vakuum getrocknet. Ausb. 0.40 g (59%). Schmp. 125 °C (Zers.). Im IR- und ¹H-NMR-Spektrum identisch mit **15**, das aus **9b** und **8c** hergestellt wurde.

5,5'-(Cyclopropan-1,1-diyl)bis[6-hydroxy-1,3-dimethyl-2,4(1H,3H)-pyrimidindion] (16)

0.56 g (2 mmol) **9c** werden in 30 ml trockenem Dichlormethan mit 0.31 g (2 mmol) **8c** bei 20 °C 46 h gerührt. Die klare Reaktionslösung extrahiert man nacheinander mit 20 ml gesättigter wäßriger Kaliumdihydrogenphosphatlösung und 20 ml Wasser. Die Dichlormethanolösung wird über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Den verbleibenden Rückstand wäscht man nacheinander mit je 5 ml Aceton und Methanol. Ausb. 0.64 g (91%). Schmp. 238—240 °C.

IR (KBr): 1 690 (stark), 1 625 (stark, breit) (C=O, C=C) cm⁻¹; (Nujol): 3 600—2 000 (OH) cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 11.3 (breit, 2H), 3.36 (s, 12H), 1.17 (s, 4H).

¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 164.2 (s), 150.4 (s), 95.2 (s), 28.7 (q), 18.0 (t, *J* = 163), 9.4 (s).

C₁₅H₁₈N₄O₆ (350.3). Ber. C 51.43 H 5.18 N 15.99.
Gef. C 51.0 H 5.15 N 15.9.

Literatur

- [1] *Vilsmaier E* (1987) Aminocyclopropanes. In: Rappoport Z, Patai S (eds) The chemistry of the cyclopropylgroup. Wiley, London, im Druck (The chemistry of functional groups)
- [2] *Vilsmaier E* (1985) Bull Soc Chim Belg 94: 521
- [3] *Vilsmaier E, Joerg K, Maas G* (1984) Chem Ber 117: 2947
- [4] *Stamm T, Vilsmaier E* (1985) unveröffentlichte Ergebnisse, Univ Kaiserslautern
- [5] *Benzing M, Vilsmaier E* (1985) unveröffentlichte Ergebnisse, Univ Kaiserslautern
- [6] *Vilsmaier E, Kelkel S* (1983) unveröffentlichte Ergebnisse, Univ Kaiserslautern
- [7] *Vilsmaier E, Tröger W, Gewehr M* (1981) Angew Chem 93: 277; Angew Chem Int Ed Engl 20: 273
- [8] *Weidner J, Vilsmaier E, Fries R* (1987) Monatsh Chem 118: 1039
- [9] *Vilsmaier E, Tröger W* (1982) Chem Ber 115: 1644
- [10] *Matthies D, Büchling U* (1983) Arch Pharm (Weinheim) 316: 598
- [11] *Wasserman HH, Dion RP* (1982) Tetrahedron Lett 785
- [12] *van Tilborg WJM, Dooyewaard G, Steinberg H, de Boer TJ* (1972) Tetrahedron Lett 1677
- [13] *de Boer TJ* (1972) Angew Chem 84: 303; Angew Chem Int Ed Engl 11: 321
- [14] *Eistert B, Geiss F* (1959) Tetrahedron 7: 1
- [15] *Margaretha P* (1970) Monatsh Chem 101: 811
- [16] *Barnes AJ, Le Gall L, Lauransan J* (1979) J Mol Struct 56: 15
- [17] *Vilsmaier E, Joerg K, Nauert R* (1984) Chem Ber 117: 2928
- [18] *Vilsmaier E, Joerg K* (1984) Chem Ber 117: 2910
- [19] *Grens E, Grinvalde A, Stradins J* (1975) Spectrochim Acta 31A: 555
- [20] *Weidner J, Vilsmaier E, Henn C* (1987) Monatsh Chem 118, im Druck
- [21] *Heeb G* (1985) Fortgeschrittenenarbeit Univ Kaiserslautern
- [22] *Davidson D, Bernhard SA* (1948) J Am Chem Soc 70: 3426
- [23] *Biltz H, Wittke H* (1921) Ber Dtsch Chem Ges 54: 1035
- [24] *Agne T* (1986) Fortgeschrittenenarbeit Univ Kaiserslautern
- [25] *Eistert B, Haupter F, Schank K* (1963) Liebigs Ann Chem 665: 55
- [26] *Eistert B, Eifler W, Göth H* (1968) Chem Ber 101: 2162