

G. Zinner und D. Böse

Zur Kenntnis des 2,4,6-Trioxo- und des 2,4-Dioxo-1,5-diazabicyclo[3,3,0]octans

Aus dem Institut für Pharmazeutische Chemie der Technischen Universität Braunschweig

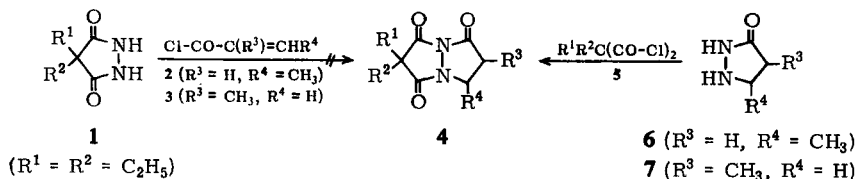
(Eingegangen am 13. Mai 1969)

Die in der Überschrift genannten bicyclischen Ringsysteme mit Hydrazinbrücke lassen sich durch cyclo-Malonylierung von 5- und 4-Methyl-3-oxo-pyrazolidin bzw. 4-Methyl-pyrazolidin herstellen. Weiterhin wird vom ersten Typ die Methylierung mit Diazomethan und die Morpholinomethylierung, vom zweiten Typ die Reduktion mit LiAlH_4 beschrieben.

2,4,6-Trioxo- und 2,4-Dioxo-1,5-diazabicyclo[3,3,0]octanes

The bicyclic systems with hydrazine bridge — named in the heading — can be prepared by cyclo-malonylation of 5- and 4-methyl-3-oxo-pyrazolidine or 4-methyl-pyrazolidine. The methylation with diazomethane and the morpholinomethylation of the first type bicyclic systems, and the reduction with LiAlH_4 of the second type is described.

Wie von anderer Seite¹⁾ kürzlich gezeigt werden konnte, war es nicht möglich, durch Umsetzung von 4,4-Diäthyl-3,5-dioxo-pyrazolidin (**1**) mit z. B. Crotonylchlorid (**2**) und Methacrylchlorid (**3**) unter Ringschluß zu Derivaten des 2,4,6-Trioxo-1,5-diazabicyclo[3,3,0]octans (**4**) zu kommen. Die angestrebte Synthese des neuen Ringsystems gelang uns nunmehr auf dem umgekehrten Weg durch cyclo-Malonylierung von 5-Methyl- und 4-Methyl-3-oxo-pyrazolidin (**6** und **7**), wobei wir sowohl di- als auch mono-substituierte Malonylchloride (**5**) anwandten.

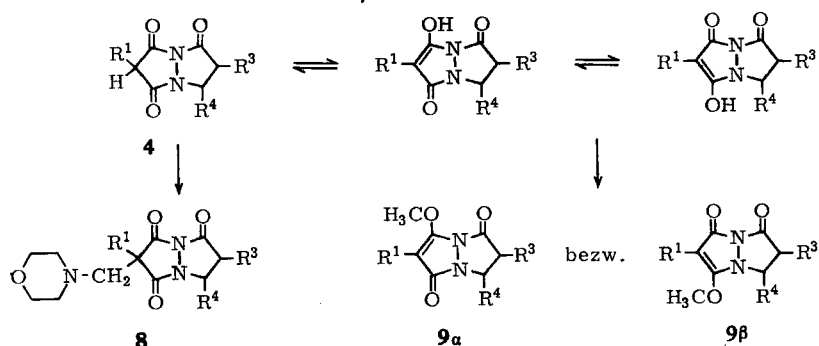


Folgende Bicyclen wurden synthetisiert:

4	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Schmp.
a	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H	CH ₃	96—98°
b	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	CH ₃	H	118—120°
c	CH ₃	H	H	CH ₃	90—92°
d	CH ₃	H	CH ₃	H	133—136°
e	C ₂ H ₅	H	H	CH ₃	86—87°
f	C ₂ H ₅	H	CH ₃	H	95—96°
g	C ₄ H ₉	H	CH ₃	H	95—97°
h	c-C ₆ H ₁₁	H	H	CH ₃	169—171°
i	c-C ₆ H ₁₁	H	CH ₃	H	154—155°

¹⁾ A. Le Berre, M. Dormoy und J. Godin, C. R. hebd. Séances Acad. Sci. 261, 1872 (1965).

Die mit mono-substituierten Malonylchloriden hergestellten Bicyclen besitzen in der 3-Stellung ein acides H-Atom; die Umsetzung von **4h** und **4i** mit Diazomethan führte jedoch nicht zur C-, sondern zu einer O-Methylierung, wobei gleichermaßen die Möglichkeit zur Ausbildung einer 2- wie einer 4-ständigen Methoxylgruppe gegeben ist (9α bzw. β). Die IR-Spektren der Methylierungsprodukte zeigen bei $6,17\ \mu$ einer der (C=C)-Doppelbindung zuzuordnende Absorptionsbande; die Carbonylbanden sind gegenüber den nicht-methylierten Bicyclen um $0,19\ \mu$ in den längerwelligen Bereich verschoben. Bei der mit Formaldehyd und Morpholin durchgeführten *Mannich*-Reaktion entstanden hingegen die in 3-Stellung morpholinomethylierten Derivate **8**: die IR-Spektren lassen keine einer (C=C)-Doppelbindung entsprechende Bande erkennen, und nach dem Versuch einer sauren Hydrolyse ist kein Formaldehyd nachweisbar.

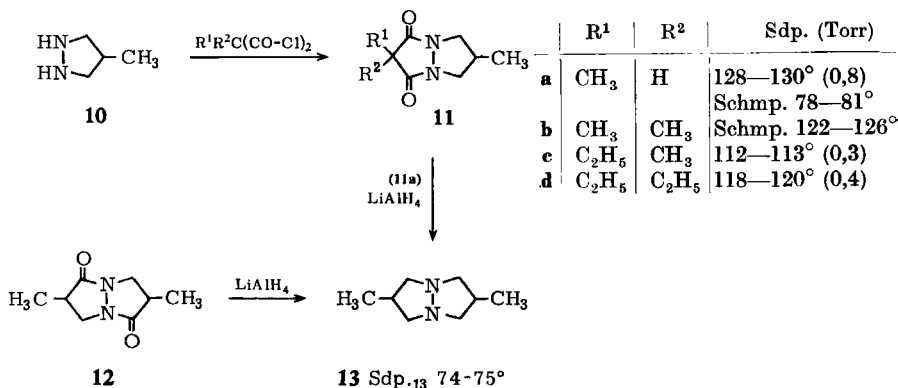


	R ¹	R ³	R ⁴	Schmp.		R ¹	R ³	R ⁴	Schmp.
a	c-C ₆ H ₁₁	H	CH ₃	180–182°	a	c-C ₆ H ₁₁	H	CH ₃	89–91°
b	c-C ₆ H ₁₁	CH ₃	H	161–163°	b	c-C ₆ H ₁₁	CH ₃	H	87–88°

Die cyclo-Malonylierung von 4-Methylpyrazolidin (**10**) führte zu Derivaten des 2,4-Dioxo-1,5-diazabicyclo[3,3,0]octans (**11**), die sich, wie wir am Beispiel **11a** zeigen konnten, mit LiAlH₄ zum Sauerstoff-freien Bicyclus **13** reduzieren lassen, welcher bereits vorher von *Stetter* und *Findeisen*²⁾ durch Reduktion des isomeren Bicyclus **12** zugänglich gemacht war³⁾.

²⁾ H. Stetter und K. Findeisen, Chem. Ber. 98, 3228 (1965).

³⁾ Das unsubstituierte 1,5-Diazabicyclo[3,3,0]octan haben E. L. Buhle, A. M. Moore und F. Y. Wiselogle, J. Amer. chem. Soc. 65, 29 (1943), aus Hydrazin und 1,3-Dibrompropan erhalten.



Der Deutschen Forschungsgemeinschaft, Bad Godesberg, danken wir für eine Sachbeihilfe.

Beschreibung der Versuche

1. 3,3-Diäthyl-8-methyl-2,4,6-trioxo-1,5-diazabicyclo[3,3,0]octan (4a)

10,0 g (0,1 Mol) **6** und 20,2 g (0,2 Mol) Triäthylamin in 150 ml Dioxan werden unter Rühren und Kaltwasserkühlung tropfenweise mit 19,7 g (0,1 Mol) Diäthylmalonylchlorid in 50 ml Dioxan versetzt. Man rührt noch 1 Std. bei Raumtemp. und eine weitere im Wasserbad, entfernt das gebildete Triäthylammoniumchlorid, engt das Filtrat i. Vak. ein und bringt das verbleibende Öl durch Reiben zum Kristallisieren. Schmp. 96—98° (Äthanol und Äther); Ausbeute 10,0 g (45% d. Th.).

$C_{11}H_{16}N_2O_3$ (224,3)	Ber.: C 58,91	H 7,19	N 12,49
	Gef.: C 59,17	H 7,43	N 12,69

2. 3,3-Diäthyl-7-methyl-2,4,6-trioxo-1,5-diazabicyclo[3,3,0]octan (4b)

erhält man wie unter 1. beschrieben, jedoch ausgehend von **7** in 19proz. Ausbeute mit Schmp. 118—120° (Äthanol und Äther).

$C_{11}H_{16}N_2O_3$ (224,3)	Ber.: C 58,91	H 7,19	N 12,49
	Gef.: C 58,25	H 7,43	N 12,29

3. 3,8-Dimethyl-2,4,6-trioxo-1,5-diazabicyclo[3,3,0]octan (4c)

5,0 g (50 mMol) **6** und 10,2 g (100 mMol) Triäthylamin in 75 ml Dioxan werden unter Rühren und Kaltwasserkühlung tropfenweise mit 7,8 g (50 mMol) Methylmalonylchlorid in 25 ml Dioxan versetzt. Man rührt noch 1 Std. bei Raumtemp. und eine weitere im Wasserbad, entfernt das gebildete Triäthylammoniumchlorid und engt das Filtrat i. Vak. ein. Das verbleibende Öl löst man in 100 ml 10proz. Natriumhydrogencarbonat-Lösung, schüttelt zweimal mit 50 ml Dichlormethan aus (verwerfen), säuert mit Salzsäure an und gewinnt das Reaktionsprodukt durch Ausschütteln mit Dichlormethan (Trocknen über Natriumsulfat). Schmp. 90—92° (Äthanol und Petroläther); Ausbeute 3,1 g (30% d. Th.).

$C_8H_{10}N_2O_3$ (182,2)	Ber.: N 15,38	Gef.: N 15,67
---------------------------	---------------	---------------

4. 3,7-Dimethyl-2,4,6-trioxo-1,5-diazabicyclo[3,3,0]octan (4d)

erhält man wie unter 3. beschrieben, jedoch ausgehend von **7** in 30proz. Ausbeute mit Schmp. 133—136° (Äthanol und Petroläther).

$C_8H_{10}N_2O_3$ (182,2)	Ber.: C 52,75	H 5,53	N 15,38
	Gef.: C 53,25	H 5,70	N 15,80

5. 3-Äthyl-8-methyl-2,4,6-trioxo-1,5-diazabicyclo[3,3,0]octan (4e)

erhält man wie unter 3. beschrieben aus 5,0 g 6 und 8,5 g (50 mMol) Äthylmalonylchlorid in 50proz. Ausbeute mit Schmp. 86—87° (Äthanol und Äther).

$C_9H_{12}N_2O_3$ (196,2)	Ber.: C 55,09	H 6,17	N 14,28
	Gef.: C 54,96	H 6,20	N 14,84

6. 3-Äthyl-7-methyl-2,4,6-trioxo-1,5-diazabicyclo[3,3,0]octan (4f)

erhält man wie unter 3. beschrieben aus 5,0 g 7 und 8,5 g (50 mMol) Äthylmalonylchlorid in 20proz. Ausbeute mit Schmp. 95—96° (Äthanol und Äther).

$C_9H_{12}N_2O_3$ (196,2)	Ber.: C 55,09	H 6,17	N 14,28
	Gef.: C 55,12	H 6,12	N 14,46

7. 3-Butyl-7-methyl-2,4,6-trioxo-1,5-diazabicyclo[3,3,0]octan (4g)

erhält man wie unter 3. beschrieben aus 5,0 g 7 und 9,9 g (50 mMol) Butylmalonylchlorid in 40proz. Ausbeute mit Schmp. 95—97° (Äthanol und Petroläther).

$C_{11}H_{16}N_2O_3$ (224,3)	Ber.: C 58,91	H 7,19	N 12,49
	Gef.: C 58,23	H 7,31	N 12,21

8. 3-Cyclohexyl-8-methyl-2,4,6-trioxo-1,5-diazabicyclo[3,3,0]octan (4h)

erhält man wie unter 3. beschrieben aus 5,0 g 6 und 11,2 g (50 mMol) Cyclohexylmalonylchlorid in 53proz. Ausbeute mit Schmp. 169—171° (Äthanol).

$C_{13}H_{18}N_2O_3$ (250,3)	Ber.: C 62,38	H 7,25	N 11,19
	Gef.: C 62,77	H 7,27	N 11,12

Mit gleichmolaren Mengen Morpholin und Formaldehyd-Lösung erhält man durch Erwärmen in Äthanol in 85proz. Ausbeute 3-Cyclohexyl-8-methyl-3-morpholinomethyl-2,4,6-trioxo-1,5-diazabicyclo[3,3,0]octan (8a) mit Schmp. 180—182° (aus Äthanol; bei langsamem Erhitzen Zers. ab 170°).

$C_{18}H_{27}N_3O_4$ (349,4)	Ber.: N 12,03	Gef.: N 11,82
------------------------------	---------------	---------------

Durch Behandeln von 4h mit ätherischer Diazomethan-Lösung erhält man 3-Cyclohexyl-4-methoxy-8-methyl-2,6-dioxo-1,5-diazabicyclo[3,3,0]octen-(3) (9a/α) bzw. 3-Cyclohexyl-2-methoxy-8-methyl-4,6-dioxo-1,5-diazabicyclo[3,3,0]octen-(2) (9a/β), Schmp. 89—91° (Äther und Petroläther).

$C_{14}H_{20}N_2O_3$ (264,3)	Ber.: C 63,61	H 7,63	N 10,60
	Gef.: C 63,82	H 7,53	N 10,61

9. 3-Cyclohexyl-7-methyl-2,4,6-trioxo-1,5-diazabicyclo[3,3,0]octan (4i)

erhält man wie unter 3. beschrieben aus 5,0 g 7 und 11,2 g (50 mMol) Cyclohexylmalonylchlorid in 50proz. Ausbeute mit Schmp. 154—155° (Äthanol).

$C_{13}H_{18}N_2O_3$ (250,3)	Ber.: C 62,38	H 7,25	N 11,19
	Gef.: C 62,73	H 7,35	N 11,12

Mit gleichmolaren Mengen Morpholin und Formaldehyd-Lösung erhält man durch Erwärmen in Äthanol in 87proz. Ausbeute 3-Cyclohexyl-7-methyl-3-morpholinomethyl-2,4,6-trioxo-1,5-diazabicyclo[3,3,0]octan (8b), Schmp. 161—163° (Äthanol).

$C_{18}H_{27}N_3O_4$ (349,4)	Ber.: C 61,86	H 7,79	N 12,03
	Gef.: C 61,90	H 7,40	N 11,80

Durch Behandeln von 4i mit ätherischer Diazomethan-Lösung erhält man 3-Cyclohexyl-4-methoxy-7-methyl-2,6-dioxo-1,5-diazabicyclo[3,3,0]octen-(3) (9b/α) bzw. 3-Cyclohexyl-2-methoxy-8-methyl-4,6-dioxo-1,5-diazabicyclo[3,3,0]octen-(2) (9b/β), Schmp. 87—88° (Äther und Petroläther).

$C_{14}H_{20}N_2O_3$ (264,3)	Ber.: C 63,61	H 7,63	N 10,60
	Gef.: C 64,14	H 7,51	N 10,69

10. 3,7-Dimethyl-2,4-dioxo-1,5-diazabicyclo[3,3,0]octan (11a)

erhält man wie unter 3. beschrieben aus 4,3 g (50 mMol) 4-Methylpyrazolidin und 7,8 g (50 mMol) Methylmalonylchlorid in 60proz. Rohausbeute; die Reinsubstanz zeigt Sdp._{0,8} 128—130° und Schmp. 78—81° (Äther).

$C_8H_{12}N_2O_2$ (168,2)	Ber.: C 57,13	H 7,19	N 16,66
	Gef.: C 56,80	H 7,05	N 16,81

11. 3,7-Dimethyl-1,5-diazabicyclo[3,3,0]octan (13)

8,5 g (0,05 Mol) 11a in 50 ml absol. Tetrahydrofuran tropft man unter Eiskühlung und Rühren zu 7,6 g (0,20 Mol) Lithiumalanat in 250 ml absol. Tetrahydrofuran, bringt anschließend 20 Std. zum Rückfluß, zersetzt unter Eiskühlung mit 15,0 ml Wasser, zieht die Fällung mit 50 ml Tetrahydrofuran aus und gewinnt aus dem Lösungsmittel 2,0 g (29% d. Th.) eines farblosen Öls vom Sdp.₁₃ 74—75°; Schmp. des Pikrats: 105—107° (übereinstimmend mit Lit.²).

12. 3,3,7-Trimethyl-2,4-dioxo-1,5-diazabicyclo[3,3,0]octan (11b)

4,3 g (50 mMol) 4-Methylpyrazolidin und 10,2 g (100 mMol) Triäthylamin in 100 ml Dioxan werden unter Rühren und Kaltwasserkühlung tropfenweise mit 8,5 g (50 mMol) Dimethylmalonylchlorid versetzt. Man erwärmt noch 1 Std. im Wasserbad, entfernt das gebildete Triäthylammoniumchlorid und gewinnt die Substanz durch Einengen des Filtrats. Schmp. 122—126° (Äthanol); Ausbeute 5,0 g (55% d. Th.).

$C_9H_{14}N_2O_2$ (182,2)	Ber.: C 59,32	H 7,74	N 15,37
	Gef.: C 59,59	H 7,74	N 15,41

13. 3-Äthyl-3,7-dimethyl-2,4-dioxo-1,5-diazabicyclo[3,3,0]octan (11c)

erhält man wie unter 12. beschrieben ausgehend von 9,2 g (50 mMol) Methyl-äthyl-malonylchlorid in 64proz. Ausbeute mit Sdp._{0,3} 112—113°, n_D^{20} 1,5029.

$C_{10}H_{16}N_2O_2$ (196,4)	Ber.: N 14,28	Gef.: N 14,44
------------------------------	---------------	---------------

14. 3,3-Diäthyl-7-methyl-2,4-dioxo-1,5-diazabicyclo[3,3,0]octan (11d)

erhält man wie unter 12. beschrieben ausgehend von 9,8 g (50 mMol) Diäthylmalonylchlorid in 67proz. Ausbeute mit Sdp._{0,4} 118—120°.

$C_{11}H_{18}N_2O_2$ (210,3)	Ber.: N 13,32	Gef.: N 13,19
------------------------------	---------------	---------------

Anschrift: Prof. Dr. G. Zinner, 33 Braunschweig, Beethovenstr. 55.

[Ph 740]

G. Zinner und D. Böse

Synthesen auf dem Gebiet des 2,4,6-Trioxo- 1,3,5-triazabicyclo[3,3,0]octans

Aus dem Institut für Pharmazeutische Chemie der Technischen Universität Braunschweig

(Eingegangen am 13. Mai 1969)

Mit dem Ziel, zu dem in der Überschrift genannten Verbindungstyp zu gelangen, wurden 4- und 5-Methyl-3-oxo-pyrazolidin mit Iminodicarbonsäureäthylester, sowie 4-Methyl- und 4-Phenyl-urazol mit Crotonylchlorid umgesetzt.

Synthesis of Derivatives of 2,4,6-Trioxo-1,3,5-triazabicyclo[3,3,0]octane

Reactions of 4- and 5-methyl-3-oxo-pyrazolidine with diethyl imidodicarboxylate and 4-methyl- and 4-phenyl-urazol with crotonyl chloride gave the wanted substances.