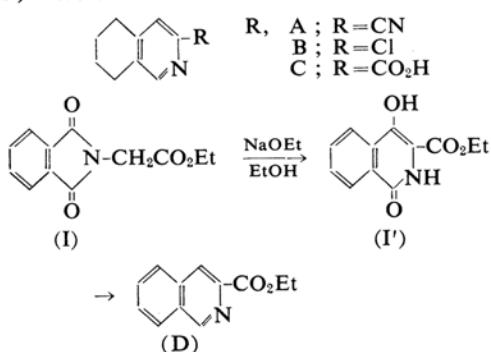


Beiträge zur Umlagerung der Cyclischen Imidoester

Von Tsuneyuki NAGASE

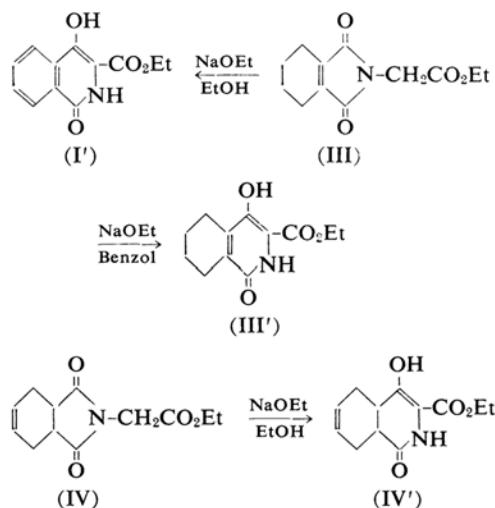
(Eingegangen am 12. Februar, 1964)

Im Laufe eines synthetischen Versuches im hiesigen Laboratorium brauchten wir 5, 6, 7, 8-Tetrahydroisochinolin-Derivate, die an der C₃-Stellung eine Nitril- oder Carbalkoxyl-Gruppe tragen. Über 3-Cyano-5, 6, 7, 8-tetrahydroisochinolin (A), von dem Sempervirin abgeleitet wurde, hat schon Swan¹⁾ geschrieben, es wurde aber über seine Darstellung nichts berichtet. Die Einwirkung von Kaliumcyanid auf 3-Chlor-5, 6, 7, 8-tetrahydroisochinolin (B) ergab kein (A) sondern 3-Carboxy-5, 6, 7, 8-tetrahydroisochinolin (C) mit nur ca. 20%iger Ausbeute.²⁾ Andererseits wurde nun gezeigt, dass 3-Carbäthoxyisochinolin (D) aus α -Phthalimidoessigsäureäthylester (I) durch Umlagerung nach Gabriel und Colmann³⁾ mittels Natriumäthylat über 3-Carbäthoxy-4-hydroxyisocarbostyryl (I') ableitbar ist.⁴⁾



Diese Umlagerung, die nicht nur beim (I) sondern auch bei verschiedenen aromatischen *o*-Dicarboximidoderivaten, wie α -Phthalimido-ketonen,⁵⁾ Chinolyl-⁶⁾ oder Cinchomeronyl-imidoessigsäureäthylester,⁷⁾ mit Erfolg festgestellt wurde, verlief beim α -*A*¹-Tetrahydrophthalimidoessigäthylester (III) leider nicht glatt. Beim Erhitzen von III mit Natriumäthylat in abs. Äthanol wurde kein 3-Carbäthoxy-4-hydroxy-5, 6, 7, 8-tetrahydroisocarbo-

styril (III'), sondern I', das Dehydrierungsprodukt von III', mit einer Ausbeute von nur 5~6% der Theorie erhalten und erst beim Erhitzen mit demselben Katalysator in Benzol wurde, III' mit ebenso geringer Ausbeute isoliert. α -*A*¹-Tetrahydrophthalimidoessigsäureäthylester (IV) ergab dagegen beim Erhitzen mit demselben Katalysator in abs. Äthanol 3-Carbäthoxy-4-hydroxy-5, 6, 7, 8-tetrahydroisocarbostyryl (IV') mit einer Ausbeute von 63% der Theorie.



Um dieses merkwürdig verschiedene Verhalten beider Ester bei der Umlagerung, das vermutlich von sterischem und polarem Effekt beeinflusst wird, näher zu untersuchen, wurde nun die Reaktion auch bei einigen nicht aromatischen Cyclischen *o*-Dicarboximidoderivaten, deren Eigenschaften in Tabelle I gezeigt werden, weiter probiert. Die Tabelle II stellt die Eigenschaften der normalen Umlagerungsprodukte samt ihren Ausbeuten dar. Die Verbindungen, bei denen keine Umlagerung stattfand, spalteten ihren Imidoring und ergaben die entsprechenden Carbonamidosäuren, deren Eigenschaften samt ihren Ausbeuten in der Tabelle III gezeigt wurden.

Diese Ergebnisse zeigen, dass die Umlagerung nicht nur bei den aromatischen und alicyclischen *o*-Dicarboximidoderivaten, sondern auch selbst beim Succinimidoessigsäureäthylester (II) erfolgt. Sehr merkwürdig ist die Tatsache,

1) G. A. Swan, *J. Chem. Soc.*, 1950, 1534.

2) R. M. Anderson, G. R. Clemo und G. A. Swan, ebenda, 1954, 2579.

3) S. Gabriel und J. Colmann, *Ber.*, 33, 980 (1900); 35, 2421 (1902).

4) T. Nagase: Auf der 16. Jahrestagung der Japanische Chemische Gesellschaft vorgetragen (1963).

5) S. Gabriel und J. Colmann, *Ber.*, 33, 2630 (1900).

6) E. Ochiai, K. Miyaki und S. Sato, ebenda, 70, 2018 (1937).

7) E. Ochiai und I. Arai, *J. Pharm. Soc. Japan*, 59, 458 (1939).

TABELLE I.

No.	R-CH ₂ CO ₂ Et	Schmp. °C (Siedp./mmHg)	Ausbeute %	Formel	Analyse	Ber./Gef.		
					C	H	N	Cl
I*		105	93	C ₁₂ H ₁₃ O ₄ N	61.80 61.77	4.75 4.76	6.01 6.00	
II		62~63	85	C ₈ H ₁₁ O ₄ N	51.88 51.79	5.99 5.97	7.56 7.48	
III		45~47	80	C ₁₂ H ₁₅ O ₄ N	60.75 60.96	6.37 6.24	5.90 6.34	
IV		81~82	Quant.	C ₁₂ H ₁₅ O ₄ N	60.75 60.96	6.37 6.31	5.90 6.17	
V*		(141~142/1)	Quant.	C ₁₂ H ₁₇ O ₄ N	60.24 60.16	7.16 7.09	5.83 5.53	
VI		(139~140/1)	90	C ₁₃ H ₁₇ O ₄ N	62.14 61.81	6.82 6.84	5.57 5.57	
VII**		(150~151/1)	Quant.	C ₁₃ H ₁₉ O ₄ N	61.64 61.68	7.56 7.51	5.53 5.68	
VIII		69~70	Quant.	C ₁₂ H ₁₄ O ₄ NCl	53.04 53.03	5.19 5.08	5.19 5.02	13.04 13.02
IX*		(151~152/1)	86	C ₁₃ H ₁₅ O ₄ N	62.64 62.97	6.07 6.25	5.62 5.78	
X		77~78	80	C ₁₃ H ₁₅ O ₄ N	62.64 62.94	6.07 5.95	5.62 5.56	
XI*		(161~162/1)	Quant.	C ₁₃ H ₁₇ O ₄ N	62.14 62.21	6.82 6.76	5.57 5.45	
XII		81~82	Quant.	C ₁₄ H ₁₇ O ₄ N	63.86 64.00	6.51 6.50	5.32 5.27	
XIII*		55~56	Quant.	C ₁₄ H ₁₉ O ₄ N	63.38 63.19	7.22 6.83	5.28 5.26	

cis-endo

cis-exo

cis-endo

cis-endo

cis-

*1 3)

*2 Hergestellt aus IV durch katalytische Reduktion.

*3 Hergestellt aus VI durch katalytische Reduktion.

*4 M. Furdik und V. Sutoris, *Chem. zvesti*, **17**, 31 (1963).

*5 Hergestellt aus IX durch katalytische Reduktion.

*6 Hergestellt aus XII durch katalytische Reduktion.

dass die Umlagerung beim α -4-Methyl- β^4 -tetrahydrophthalimidoessigsäureäthylester (V) nur mit einer Ausbeute von 8~10% der Theorie erfolgt, während sie beim entsprechenden Chlorerivat (VIII) oder beim gesättigten α -4-Methylhexahydrophthalimidoessigsäureäthylester (VII) mit mehr als 60%iger Ausbeute stattfand.⁸⁾ Ferner ergaben die bicyclischen

α -Dicarboximidoessigester, deren gebrückte carbocyclische Ringe im Vergleich zum VII ziemlich gespannt sind, kein Umlagerungsprodukt, sondern die entsprechende Carbonamidosäure unter Abspaltung ihres Imidoringes.

Für den Verlauf dieser Base-katalysierten

8) Die Stellung der Substituenten in den Umlagerungsprodukten wurde noch nicht festgestellt.

TABELLE II.

No.	R-CO ₂ Et ^{*1}	Schmp. °C	Ausbeute ^{*2} %	Formel	C 61.80 61.54	H 4.75 4.54	N 6.01 5.97	Analyse Ber./Gef. Cl
I'		194	80	C ₁₂ H ₁₁ O ₄ N	61.80 61.54	4.75 4.54	6.01 5.97	
II		151~152	35	C ₈ H ₁₁ O ₄ N	51.88 51.71	5.99 5.86	7.56 7.71	
III'		222	5~6	C ₁₂ H ₁₅ O ₄ N	60.75 60.50	6.37 6.18	5.90 5.83	
IV'		148~150	65	C ₁₂ H ₁₅ O ₄ N	60.75 60.80	6.37 6.27	5.90 5.81	
V'		155~157	60	C ₁₂ H ₁₇ O ₄ N	60.24 60.29	7.16 6.88	5.85 5.83	
VI'		168~169	8~10	C ₁₃ H ₁₇ O ₄ N	62.14 62.21	6.82 6.69	5.57 5.26	
VII'		154~155	60	C ₁₃ H ₁₉ O ₄ N	61.64 61.15	7.56 7.32	5.53 5.53	
VIII'		193~195	62	C ₁₂ H ₁₄ O ₄ NCl	53.04 52.77	5.19 5.08	5.19 4.98	13.04 13.16

*1 Alle Verbindungen zeigen eine tief blaue Färbung mit Eisenchlorid-Lösung.

*2 Aus Äthanol umkristallisiert.

Umlagerung sind die nachfolgenden Mechanismen denkbar.

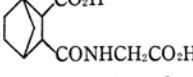
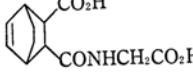
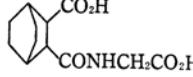
Der Mechanismus 2 wurde durch Misserfolg der Umlagerung beim *N*-Benzylphthalimid gestützt,⁹⁾ bei welchem die Reaktion, wegen der Schwierigkeit der Bildung des für den Reaktionsverlauf nach 3 nötigen Carbanions, mit der Stufe des Phthalamidoesters gehindert ist.

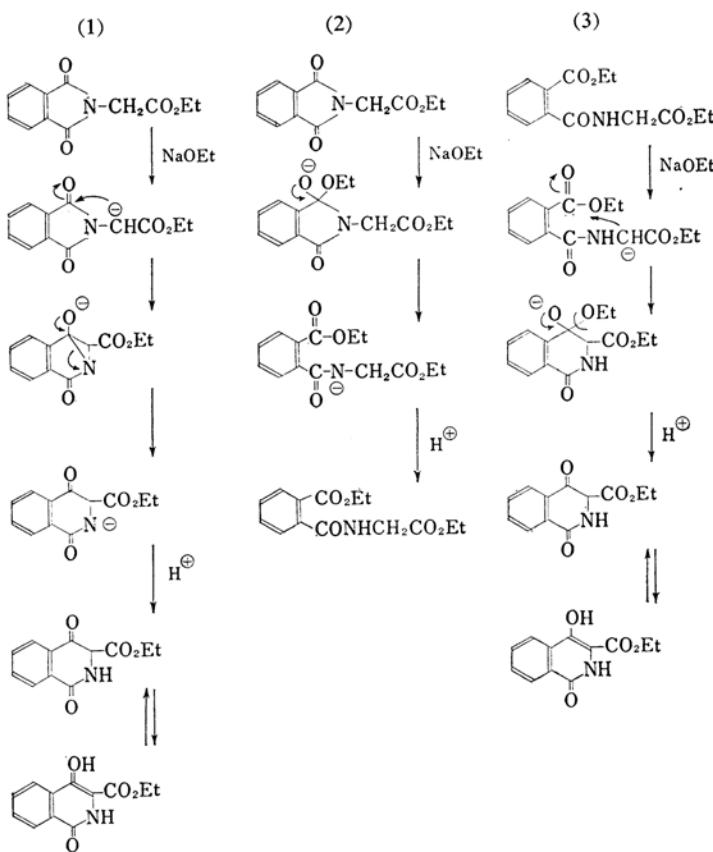
Die Konformation des *N*-Carbäthoxymethyl-bicyclo[2,2,1]hepten-(5)-2,3-dicarboximides (IX) bzw. des entsprechenden *N*-Carbäthoxymethyl-bicyclo[2,2,2]octen-(5)-2,3-dicarboximides (XII), das durch Diels-Alder-Reaktion

von Cyclopentadien bzw. Cyclohexadien mit Maleinsäureanhydrid hergestellt wurde, ist sicher cis-endo-Form und der mit dem ebenen Imidoring kondensierte Cyclohexenring ist boot-förmig. Das π -Orbital der cyclischen Doppelbindung an der Stellung 5 und die Imidoring-Ebene sind fast parallel und liegen ziemlich nahe beieinander, sodass ein elektrostatischer Feldeffekt zwischen ihnen denkbar ist. Die elektrophile Aktivität der beiden Carbonyl-Kohlenstoffe im Imidoring wird vermutlich durch Feldeffekt der Doppelbindung in der Masse neutralisiert, sodass keine Umlagerung, sondern nur die Ringspaltung stattfindet. Dieses Ergebnis, sowie die Tatsache, dass XII, dessen Ringspannung im Vergleich zum

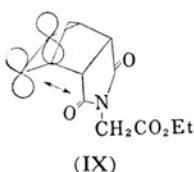
9) R. C. Elderfield, "Heterocyclic Compounds," Vol. 4, John Wiley and Sons, New York (1952), S. 378.

TABELLE III.

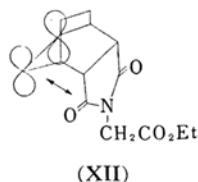
No.	Produkt	Schmp. °C	Ausbeute %	Formel	C	Analyse H	Ber./Gef. N
IX'	 <i>cis-endo</i>	147~148	75	C ₉ H ₁₀ O ₄	59.33 58.87	5.47 5.65	
X'	 <i>cis-exo</i>	138~140	70	C ₉ H ₈ O ₃	65.78 65.30	4.91 5.12	
XI'	 <i>cis-endo</i>	167	78	C ₁₁ H ₁₅ O ₅ N	54.76 54.67	6.27 6.33	5.81 5.73
XII'	 <i>cis-endo</i>	135~136	85	C ₁₂ H ₁₅ O ₅ N	56.91 57.13	5.97 5.69	5.53 5.59
XIII'	 <i>cis-</i>	178~179	80	C ₁₂ H ₁₇ O ₅ N	56.40 56.55	6.71 6.61	5.49 5.26



IX geringer ist, ebenfalls nur das Ringspaltungsprodukt ergibt, scheint mit dem Mechanismus nach dem Sinn von 3 schwer vereinbar zu sein. Ein derartiger Feldeffekt wurde auch bei der elektrophilen Addition von 2,4-Dinitrobenzolsulfenylchlorid auf *cis*-*endo*- und *cis*-*exo*-Bicyclo[2,2,1]hepten-(5)-2,3-dicarbonsäureanhydrid¹⁰⁾ oder bei der Epoxidierung des 7-Diphenylmethylen-N-methyl-bicyclo[2,2,1]hepten-(5)-2,3-dicarboximides¹¹⁾ bemerkt, bei welchem die ungesättigte Eigenschaft der Kerndoppelbindung durch Feldeffekt des Anhydridringes oder Imidoringes vermindert ist.

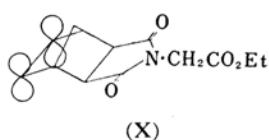


(IX)



(XII)

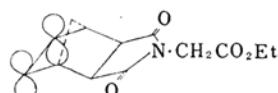
Mit dieser Erklärung allein ist jedoch die Spaltung des Imidöringes beim *cis*-*exo*-Carbäthoxymethyl - bicyclo[2,2,1]hepten - (5)-2,3-dicarboximid (X) schwer verständlich, bei welchem das π -Orbital und der Imidoring fast senkrecht zueinander liegen. Zu bemerken ist dabei, dass die Distanz zwischen der Ringebene und der Brückenmethylen-Gruppe im Vergleich zu IX weit kleiner geworden ist.¹²⁾ Hierbei scheint irgendein anderer Einfluss einzutreten.



(X)

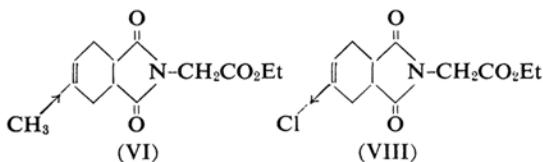
Bei der Verbindung, die ausgenommen diese Brückenmethylen-Gruppe eine ähnliche Konformation besitzt, sollte dieser Effekt noch deutlicher erscheinen. So findet beim α - Δ^4 -Tetrahydrophthalimidoessigsäureäthylester (IV), welcher aus *cis*- Δ^4 -Tetrahydrophthalsäureanhydrid abgeleitet wurde und dementsprechend eine *cis*-Form darstellt, die Umlagerung ziemlich glatt statt. Beim *cis*- Δ^4 -Tetrahydrophthalsäureanhydrid ist nach Buckels¹³⁾ die von den zwei möglichen boot-förmigen Konformationen stabiler, in der der Anhydridring *quasiäquatorial* liegt. Diese Vermutung wurde durch

das Ergebnis der Epoxidierung, sowie durch das Ergebnis von Imid unterstützt.¹⁴⁾ Die Konformation von IV entspricht daher derjenigen der Verbindung, die aus X nur durch Ausfallen der Methylenbrücke entstanden ist. Sein Imidoring ist von dem π -Orbital der Doppelbindung an der Stellung 4 weiter entfernt und liegt beinahe senkrecht dazu und ist daher von dem letzteren weniger beeinflusst, sodass die Umlagerung ziemlich glatt stattfindet.



(IV)

Beim 4-Methyl- Δ^4 -derivat (VI) wird der induktive Effekt der Methylgruppe die Elektronendichte der Doppelbindung vergrößern, so dass die Umlagerung in der Masse gestört wird, während beim 4-Chlor- Δ^4 -derivat (VIII), wegen des umgekehrten induktiven Effekts des Chloratoms, die Umlagerung ebenso glatt erfolgt, wie beim X sowie bei den gesättigten Derivaten (V und VII). Bei der entsprechenden Δ^1 -Verbindung (III) wird die Imidocarbonylgruppe wegen der Konjugierung mit der Doppelbindung etwas deaktiviert und ferner wird die Spannung des halbsessel-förmigen Cyclohexenrings im Vergleich zur Δ^4 -Verbindung grösser, so dass die Neigung zur Aromatisierung vor der Umlagerung beobachtet wird.



Experimentelles

Die Säureanhydride, die in diesem Versuch verwendet wurden, sind nach den bekannten Methoden hergestellt, und zeigen die folgenden Schmelzpunkte.

	Schmp. °C
Δ^1 -Tetrahydrophthalsäureanhydrid ¹⁵⁾	74
<i>cis</i> - Δ^4 -Tetrahydrophthalsäureanhydrid ¹⁶⁾	103~104
<i>cis</i> -4-Methyl- Δ^4 -tetrahydrophthalsäureanhydrid ¹⁷⁾	63~64
<i>cis</i> -4-Chlor- Δ^4 -tetrahydrophthalsäureanhydrid ^{18,19)}	57~58

14) A. P. Gray, D. E. Heitmeier und H. Kraus, *J. Am. Chem. Soc.*, **90**, 91 (1962).

15) W. Hückel und U. Lampert, *Ber.*, **67**, 1812 (1934).

16) O. Diels und K. Alder, *Ann.*, **460**, 98 (1928); *Ber.*, **62**, 2087 (1929).

17) E. H. Farmer und F. L. Warren, *J. Chem. Soc.*, **1931**, 3221.

18) W. H. Carothers, I. Williams, A. M. Collins und J. E. Kirby, *J. Am. Chem. Soc.*, **53**, 4203 (1931).

10) H. Kwart und L. J. Miller, *J. Am. Chem. Soc.*, **83**, 4552 (1961).

11) G. I. Poos und J. D. Rosenau, *J. Org. Chem.*, **28**, 665 (1963).

12) Die gaschromatographische Tatsache, dass die Retention-Zeit der *cis*-*exo*-Form (X) im Vergleich zur *cis*-*endo*-Form (IX) kleiner ist, die auf einen sterisch dichten Zustand hindeuten scheint, stimmt mit dieser Vermutung überein.

13) R. E. Buckels, *Chem. Revs.*, **57**, 643 (1957).

<i>cis-endo</i> -Bicyclo[2, 2, 1]hepten-(5)-2, 3-dicarbonsäureanhydrid ^{20, 21)}	164
<i>cis-exo</i> -Bicyclo[2, 2, 1]hepten-(5)-2, 3-dicarbonsäureanhydrid ²²⁾	143
<i>cis-endo</i> -Bicyclo[2, 2, 2]octen-(5)-2, 3-dicarbonsäureanhydrid ²³⁾	144~145

Die Imide wurden aus Säureanhydriden nach der Methoden von Ficken und Linstead²⁴⁾ durch 30~40 minutiges Erhitzen mit Harnstoff auf 150~160°C hergestellt und aus Alkohol umkristallisiert.

	Schmp. °C
<i>Δ</i> ¹ -Tetrahydrophthalimid ²⁴⁾	169~170
<i>cis</i> - <i>Δ</i> ⁴ -Tetrahydrophthalimid ²⁵⁾	136~137
<i>cis</i> -4-Methyl- <i>Δ</i> ⁴ -tetrahydrophthalimid	97
C ₉ H ₁₁ O ₂ N : Ber., C, 65.44; H, 6.71; N, 8.48. Gef., C, 65.53; H, 6.54; N, 8.52%.	
<i>cis</i> -4-Chlor- <i>Δ</i> ⁴ -tetrahydrophthalimid	101~102
C ₉ H ₈ O ₂ NCl : Ber., C, 51.77; H, 4.29; N, 7.54; Cl, 19.10. Gef., C, 51.90; H, 4.61; N, 7.60; Cl, 18.98%.	
<i>cis-endo</i> -Bicyclo[2, 2, 1]hepten-(5)-2, 3-dicarboximid ²⁶⁾	187 (aus Alkohol-Äther)
<i>cis-exo</i> -Bicyclo[2, 2, 1]hepten-(5)-2, 3-dicarboximid	160~161
C ₉ H ₉ O ₂ N : Ber., C, 66.24; H, 5.56; N, 8.58. Gef., C, 66.20; H, 5.38; N, 8.75%.	
<i>cis-endo</i> -Bicyclo[2, 2, 2]octen-(5)-2, 3-dicarboximid ²⁷⁾	204~205 (aus Benzol-Ligroin)

Imidoessigester. — Ein Mol Imid wurde durch Einwirkung von 1 Mol Kaliummethylat in abs. Alkohol-Lösung in das Kaliumsalz übergeführt und nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels 1 Mol Monochloressigsäureäthylester zugegeben und im Ölbad auf 150~155°C 2 Stunden lang erhitzt. Nach dem Erkalten wurde das Reaktionsgemisch mit kaltem Wasser behandelt und dann mit Chloroform geschüttelt. Die Chloroform-Lösung wurde nach dem Trocknen über Natriumsulfat eingeengt und der Rückstand durch Umkristallisieren aus

- 19) Das Chloropren zur Herstellung dieser Verbindung verdanke ich Herrn Dr. S. Fujiyama von der Denki-Kagaku Industrie A. G.
- 20) O. Diels und K. Alder, *Ann.*, **460**, 98 (1928).
- 21) O. Diels und K. Alder, ebenda, **460**, 115 (1928).
- 22) D. Graig, *J. Am. Chem. Soc.*, **73**, 4889 (1951).
- 23) Das Präparat verdanke ich Herrn Dr. M. Fujimoto von der Shionogi A. G.
- 24) G. E. Ficken und R. P. Linstead, *J. Chem. Soc.*, **1952**, 4850.
- 25) H. R. Snyder und G. I. Poos, *J. Am. Chem. Soc.*, **72**, 4104 (1950); J. E. Grill und J. Munro, *J. Chem. Soc.*, **1952**, 4631.
- 26) S. C. Harvey, *J. Am. Chem. Soc.*, **71**, 1121 (1949).
- 27) M. Fujimoto und K. Okabe, *Chem. Pharm. Bull.*, **10**, 717 (1962).

Äthanol oder durch Destillieren unter verminderter Druck gereinigt.

Umlagerung der Imidoessigester. — *Umlagerung des cis-Δ⁴-Tetrahydrophthalimidoessigsäureäthylester (IV).* — Zu einer Lösung von 2.1 g Natrium in 40 ccm abs. Äthanol wurden 7.11 g IV zugegeben und auf dem Wasserbad unter Rückfluss 1 Stunde lang erhitzt. Nach dem Erkalten wurde das Lösungsmittel unter verminderter Druck abdestilliert, der Rückstand nach Zusatz einer geringen Menge Wasser mit 10%iger Salzsäure angesäuert. Die hierbei ausgeschiedenen Kristalle wurden abgesaugt und aus Äthanol umkristallisiert. 4.62 g (65%) farblose Nadeln von Schmp. 148~150°C (IV'). IR ν (KBr) : 1670 cm.⁻¹ UV λ_{max}^{EtOH} 294, 232 m μ .

Färbt sich purpur mit Eisenchlorid-Lösung.

Einwirkung von Natriummethylat auf N-Carbäthoxy-methyl - bicyclo [2, 2, 2] octen - (5) - 2, 3 - dicarboximid (XII). — Zu einer Lösung von 0.07 g Natrium in 5 ccm abs. Äthanol wurden 0.26 g. XII zugegeben und auf dem Wasserbad 30 Min lang unter Rückfluss erhitzt. Bei analoger Aufarbeitung wie bei IV und beim Umkristallisieren des Produktes aus Äthanol-Wasser wurden 0.225 g Nadeln von Schmp. 136~137°C (XII') erhalten.

Die Umlagerungsreaktion der anderen Ester wurde wie bei IV durchgeführt.

Dehydrogenierung vom Umlagerungsprodukt (IV'). — 0.1 g IV' wurde mit 0.05 g 10%iger Pd-Kohle innig gemischt und auf dem Ölbad 30 Min lang auf 170°C erhitzt. Nach dem Erkalten wurde das Reaktionsgemisch mit Äthanol extrahiert und die vom Katalysator abfiltrierte Lösung eingeengt. Die hierbei ausgeschiedenen Kristalle ergaben beim Umkristallisieren aus Äthanol 0.08 g Nadeln von Schmp. 193~194°C. Eine Mischprobe mit 3-Carbäthoxy-4-hydroxy-isocarbostyril (I') zeigte keine Schmelzpunktterniedrigung. Die IR- und UV-Spektren beider Präparate stimmten auch völlig überein.

Ich bin Herrn Professor Eiji Ochiai von diesem Institut für die Anregung zu dieser Arbeit und das ihr entgegengebrachte Interesse, und Herrn Dr. H. Tanida von der Shionogi A. G. für seine freundliche Diskussion dieser Abhandlung zu grossem Dank verpflichtet. Alle Analysen dieser Abhandlung wurden von der mikroanalytischen Abteilung dieses Institutes durchgeführt, wofür ich sehr dankbar bin.

des Instituts für Physikalische
und Chemische Forschungen
Komagome, Bunkyo-ku, Tokyo