

Joachim Firl und Günter Kresze

Heterocyclen durch Diensynthese, III¹⁾

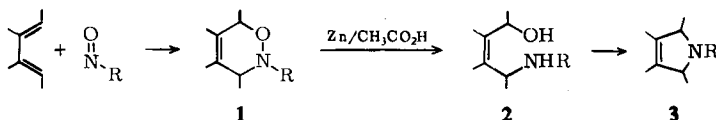
Pyrrole, α -Pyrone und Pyridone aus Diels-Alder-Addukten von Nitrosoverbindungen

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Technischen Hochschule München

(Eingegangen am 24. März 1966)

6-Alkoxy-carbonyl-3,6-dihydro-1,2-oxazine **4**, die durch Diels-Alder-Reaktion von Diencarbonsäureestern mit Nitrosoverbindungen entstehen, gehen bei Behandlung mit basischen Reagentien in Pyrrol-carbonsäure-(2)-ester (**9**) über, die 3-Alkoxy-carbonylisomeren bilden bei der analogen Reaktion β -Amino- α -pyrone (**19**). Anwendungsbereich und Mechanismus dieser Umsetzungen werden diskutiert, Wege, die von den Dihydro-1,2-oxazinen zu den Pyridonen führen, besprochen.

Die Diels-Alder-Addukte aus Nitrosoverbindungen und Dienen, 3,6-Dihydro-1,2-oxazine (**1**), können in verschiedener Weise in andere Heterocyclen umgewandelt werden. *Arbuzov* und *Wichterle* haben durch reduktive Ringspaltung der Oxazine **1** zu 1-Amino-buten-(2)-ol-(4)-Derivaten (**2**) und erneuten Ringschluß unter Wasserabspaltung Δ^3 -Pyrroline (**3**) und daraus Pyrrolidine bzw. Pyrrole dargestellt. Darüber wurde in einer Zusammenfassung über die Diensynthese von Heterocyclen bereits berichtet²⁾.

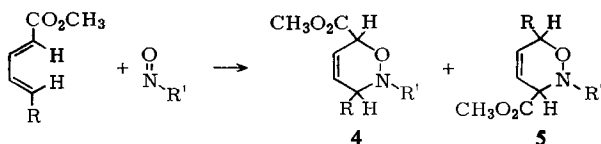


Wir haben untersucht, welche zusätzlichen Möglichkeiten zu Ringumwandlungen bei den entsprechenden Addukten von Diencarbonsäureestern bestehen. Bei der Diels-Alder-Reaktion können hier im Prinzip die stellungsisomeren Addukte **4** bzw. **5** gebildet werden³⁾; wegen der stark dirigierenden Wirkung der Alkoxy-carbonylgruppe entsteht meist ausschließlich oder doch bevorzugt das Isomere **4**.

¹⁾ II. Mittel.: *R. Albrecht* und *G. Kresze*, Chem. Ber. **98**, 1431 (1965).

²⁾ *Yu. A. Arbuzov*, Russian Chemical Reviews **33**, 412 (1964).

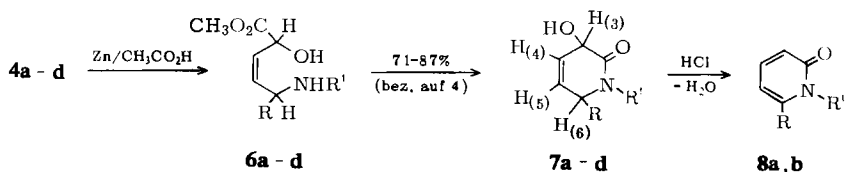
³⁾ ^{3a)} *G. Kresze* und *J. Firl*, Tetrahedron Letters [London] **1965**, 1163; ^{3b)} *J. Firl* und *G. Kresze*, Tetrahedron [London], im Druck.



	R	R'		R	R'
4a	CH ₃	C ₆ H ₄ -Cl-(<i>p</i>)	4e	CH ₃	<i>p</i> -Ts
b	CH ₃	C ₆ H ₅	f	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅
c	H	C ₆ H ₄ -Cl-(<i>p</i>)	g	CO ₂ CH ₃	C ₆ H ₄ -Cl-(<i>p</i>)
d	CH ₃	H			

A. 3-Hydroxy-3.6-dihydro-pyridone-(2) und Pyridone-(2)

Bei der Reduktion von 4 mit Zink in Eisessig entstehen die 2-analogen Ester 6. Der in dieser Verbindungsklasse an sich schon leicht mögliche Ringschluß zu δ -Lactamen wird bei 6 noch durch die *cis*-Stellung der C-Atome 2 und 5 erleichtert. Daher erhält man auch bei Einhaltung schonender Reduktionsbedingungen aus 4 neben 6 die 3-Hydroxy-3.6-dihydro-pyridone-(2) (7), die bei 50–60° die einzigen Produkte darstellen.



	R	R'		R	R'	
6, 7a	CH ₃	C ₆ H ₄ -Cl-(<i>p</i>)	c	H	C ₆ H ₄ -Cl-(<i>p</i>)	8a: R = H, R' = C ₆ H ₄ -Cl-(<i>p</i>)
b	CH ₃	C ₆ H ₅	d	CH ₃	H	b: R = CH ₃ , R' = C ₆ H ₅

Die Verbindungen 7 gehen beim Kochen mit konzentrierter Salzsäure unter Wasserabspaltung in α -Pyridone (8) über.

Die Verbindungen 7 und 8 können durch ihre IR- und NMR-Spektren charakterisiert werden: In den IR-Spektren (KBr) liegt die Lactam- ν (CO)-Absorption für 7b bei 1640/cm, für 8b bei 1660/cm, 7b zeigt ferner eine ν (OH)-Bande bei 3320/cm. Folgende Signale treten in den NMR-Spektren (in CDCl₃, chemische Verschiebungen in ppm, bezogen auf Tetramethylsilan) auf:

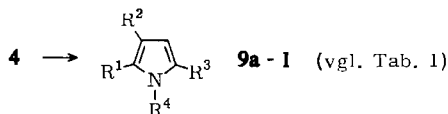
Verbindung	H(3)	H(4), H(5)	H(6)	CH ₃	OH
7b	4.70	5.96	ca. 4.3	1.18	4.20
8b	6.46	6.04; ca. 7.2	—	1.92	—

Da die Diensynthese als *cis*-Addition verläuft und da während der Reduktion der N–O-Bindung in der Konfiguration des C-3- und des C-6-Atoms keine Änderung eintritt, ist auch die Konfiguration von 7 bekannt: Wenn man von einem *trans.trans*-


Diencarbonsäureester ausgeht, müssen in **7** der Rest R und die Hydroxygruppe in *trans*-Stellung zueinander stehen. Von **7** aus sind dann stereospezifische Synthesen von Polyhydroxyaminoverbindungen möglich; wir haben darauf schon früher hingewiesen⁴⁾.

B. Pyrrol-carbonsäure-(2)-ester

Behandelt man die Addukte **4** in Methanol mit Triäthylamin (Verfahren A), so tritt Wasserabspaltung ein, man erhält in guter Ausbeute Pyrrol-carbonsäure-(2)-ester (**9**)⁵⁾. Die gleiche Umsetzung verläuft, oft noch mit besserem Erfolg, bei Chromatographie der Addukte an der 10- bis 20-fachen Menge Aluminiumoxid in einem unpolaren Lösungsmittel wie CCl₄ (Verfahren B). Die so dargestellten Verbindungen sind in Tab. 1 zusammengestellt.



Tab. 1. Ausbeuten der dargestellten Pyrrol-derivate **9**

Verbindung	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	% Ausb.	
					Verfahren A	B
9a	H	H	CO ₂ CH ₃	H	85	20
b	CH ₃	H	CO ₂ CH ₃	H	95	88
c	CH ₃	H	CH=CH-CO ₂ CH ₃	H	—	73
d	H	H	CO ₂ CH ₃	C ₆ H ₄ -Cl-(<i>p</i>)	—	80
e	CH ₃	H	CO ₂ CH ₃	C ₆ H ₅	—	76
f	CH ₃	H	CO ₂ CH ₃	C ₆ H ₄ -Cl-(<i>p</i>)	96	79
g	CH ₃	H	CH=CH-CO ₂ CH ₃	C ₆ H ₄ -Cl-(<i>p</i>)	—	80
h	CH ₃	H	CO ₂ CH ₃	<i>p</i> -Ts	—	91
i	CH ₃	Br	CO ₂ CH ₃	C ₆ H ₄ -Cl-(<i>p</i>)	—	55 ^{a)}
j	C ₆ H ₅	H	CO ₂ CH ₃	C ₆ H ₄ -Cl-(<i>p</i>)	78	76
k		H	CO ₂ CH ₃	C ₆ H ₄ -Cl-(<i>p</i>)	—	11 ^{a)}
l	CO ₂ CH ₃	H	CO ₂ CH ₃	C ₆ H ₄ -Cl-(<i>p</i>)	—	31

^{a)} Ausbeute bezogen auf eingesetztes Dien bei der Diels-Alder-Reaktion.

Die Konstitution von **9b** wurde bewiesen durch die Übereinstimmung des IR- und NMR-Spektrums mit den Spektren von 2-Methyl-5-methoxycarbonyl-pyrrol^{*}); ein Gemisch von **9b** und der Vergleichssubstanz ergab keine Schmelzpunktsdepression. Die Struktur der übrigen **9**-Verbindungen wird bestätigt durch die **9b**-analogen NMR-Spektren (vgl. Tab. 2).

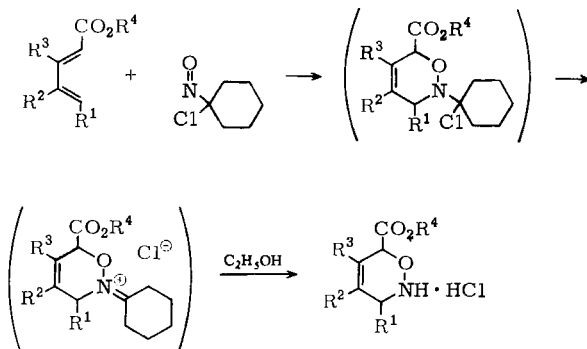
Die Methode A eignet sich speziell zur Gewinnung der am Stickstoff unsubstituierten Pyrrolcarbonsäureester: Die Addukte **4**, die am N-Atom unsubstituiert sind,

^{*}) Wir danken Herrn Prof. A. Treibs, Techn. Hochschule München, für die Überlassung.

4) ^{4a)} G. Kresze, G. Schulz und J. Firl, Angew. Chem. **75**, 375 (1963); Angew. Chem. internat. Edit. **2**, 263 (1963); ^{4b)} G. Kresze, G. Schulz und J. Firl, Chem. Ber. **96**, 2165 (1963).

5) G. Kresze und J. Firl, Angew. Chem. **76**, 439 (1964); Angew. Chem. internat. Edit. **3**, 382 (1964).

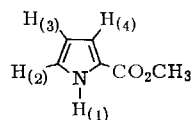
entstehen durch Diels-Alder-Reaktion von Diencarbonsäureestern mit α -Chlornitroverbindungen in Gegenwart von Alkoholen⁶⁾, z. B.



Die Addukte fallen als Hydrochloride an. Diese Hydrochloride können zur Gewinnung von **9** nach Methode A direkt eingesetzt werden, während zur Chromatographie erst die freien Basen gewonnen werden müssen.

Tab. 2. Lage der NMR-Signale der Verbindungen **9**

(die chemischen Verschiebungen sind in ppm, bezogen auf Tetramethylsilan als inneren Standard, angegeben. Die Spektren wurden in CCl_4 aufgenommen)



Verbindung	H(1)	H(2)	H(3)	H(4)	R ¹ = CH ₃ ^{*)}
9a	ca. 10.4	ca. 6.9	6.15	ca. 6.9	—
b	ca. 10.7	—	5.82	6.70	2.33
c	ca. 9.8	—	5.82	6.32	2.31
d	—	6.95	6.18	6.88	—
f	—	—	5.91	6.81	2.00
g	—	—	5.96	6.56	2.05
h	—	—	5.85	6.60	2.48
i	—	—	—	6.90	1.98
j	—	—	6.29	7.00	—
l	—	—	6.88	6.88	—

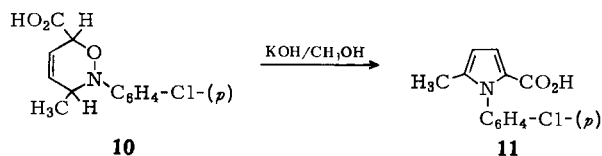
^{*)} vgl. Formel **9**, S. 3697.

Bei Verfahren B kann man auch die Rohprodukte der Diels-Alder-Reaktion verwenden; die bei der Diensynthese z. T. entstehenden Verunreinigungen besitzen einen wesentlich kleineren R_F -Wert als die Pyrrole **9**.

Selbst in den Fällen, in denen bei der Diensynthese *beide* Strukturisomere, **4** und **5**, gebildet werden, ist eine Trennung der Addukte vor der Umwandlung in **9** nach Verfahren B nicht notwendig: das dabei aus dem 3-Alkoxy-carbonyl-Isomeren entstehende α -Pyrone (vgl. Abschnitt C) kann ebenfalls an der Säule abgetrennt werden.

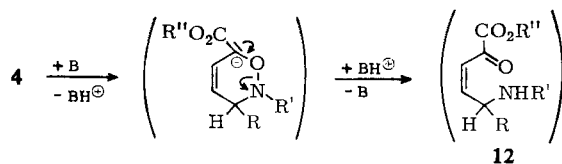
⁶⁾ O. Wichterle, Coll. czechoslov. chem. Commun. **12**, 292 (1947), C. A. **42**, 556i (1948).

Das Addukt aus Sorbinsäure und *p*-Chlor-nitrosobenzol (**10**) läßt sich am besten durch Behandlung mit KOH in siedendem Methanol in die entsprechende freie Pyrrolcarbonsäure (**11**) überführen. Die Umwandlung von **10** durch Chromatographie scheiterte an der geringen Löslichkeit des Adduktes in unpolaren Lösungsmitteln.

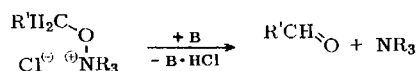


Voraussetzung für die Pyrrolbildung aus **4** ist eine ausreichende Acidifizierung des Protons am C-Atom 6 des Dihydrooxazinrings. Diese ist bei 6-ständigen Substituenten wie $-\text{CO}_2\text{R}$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CO}_2\text{R}$ gegeben; die Aktivierung durch eine Acetoxy- oder Phenylgruppe reicht nicht aus. Bei der Umsetzung in Methanol muß eine relativ starke Base (Hydroxyd-Anion, Triäthylamin) verwendet werden, bei der Chromatographie dagegen zur Vermeidung einer Blockierung des Adsorbens ein möglichst unpolares Lösungsmittel.

Danach ist für den Mechanismus der Pyrrolbildung als erster Schritt ein Protonenabzug wahrscheinlich, dem eine Ringspaltung unter Bildung eines α -Keto- δ -amino-carbonsäure-Derivats (**12**) folgt (B = Base):



Diese Spaltung ähnelt dem Zerfall von *N*-Alkoxy-ammoniumsalzen in Aldehyd und tertiäres Amin bei Behandlung mit Basen⁷⁾.

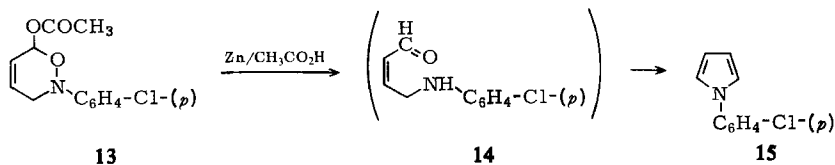


Die Spaltung muß bei den Oxazinen **4** im Vergleich zur Carbanionbildung sehr schnell erfolgen: Bei Behandlung von **4a** mit Triäthylamin und D₂O in Pyridin bzw. CDCl₃ erfolgt eine kontinuierliche Umwandlung, das NMR-Spektrum des Reaktionsgemisches zeigt jedoch keinen H-D-Austausch bei dem noch nicht umgesetzten **4a**. Ob daher wirklich die Bildung von **12** in zwei getrennten Schritten vor sich geht, oder ob Protonenabzug und N–O-Bindungsbruch synchron erfolgen, bleibt offen.

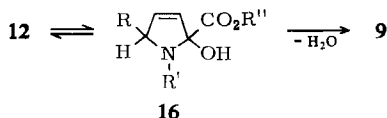
γ -Aminoketone cyclisieren leicht zu den Pyrrolinderivaten. Durch eine α,β -ständige, *cis*-disubstituierte Doppelbindung wie bei **12** wird dieser Ringschluß sehr erleichtert. So erhält man bei der Reduktion des *p*-Chlor-nitrosobenzol-Adduktes (**13**) von 1-Acet-

7) 7a) J. Meisenheimer, Liebigs Ann. Chem. 397, 273 (1913); 7b) V. Franzen und O. Sören, Chem. Ber. 94, 1360 (1961).

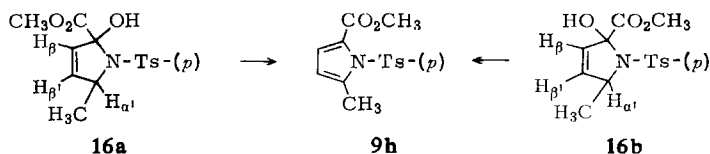
oxy-butadien, bei der ein 4-Amino-buten-(2)-al (**14**) durchlaufen werden sollte, mit 85% Ausb. *N*-[*p*-Chlor-phenyl]-pyrrol (**15**). Selbst in Gegenwart von überschüssigem Phenylhydrazin ließ sich kein Phenylhydrazone von **14** abfangen.



Daher sollte auch allgemein die Weiterreaktion der γ -Aminoketone **12** zu α -Hydroxy- Δ^3 -pyrrolin-Derivaten **16** schnell verlaufen. Letzter Reaktionsschritt ist dann die irreversible Wasserabspaltung zum Pyrrolsystem **9**.



Die Pyrrolin-Derivate **16** konnten wir in zweierlei Weise abfangen. Einmal erhielten wir bei der Chromatographie des *N*-Tosyl-Adduktes **4e** an Al_2O_3 zwei isomere Produkte **16a** und **16b**, die beim Stehenlassen oder bei Behandlung mit Säuren außerordentlich leicht in den gleichen Pyrrolcarbonsäureester **9h** übergingen.



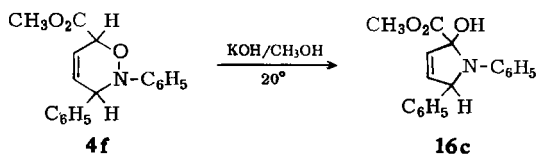
Neben der Elementaranalyse sprechen für die angegebenen Strukturen folgende Eigenschaften: Im IR-Spektrum (CCl_4) zeigen beide Isomeren eine $\nu(\text{OH})$ -Bande bei $3480/\text{cm}$. Oxime oder Hydrazone konnten wir aus **16a** bzw. **16b** nicht erhalten; die NMR-Spektren (in CCl_4) der Isomeren ähneln sich bis auf die chemischen Verschiebungen der Methyl- und Ringprotonen am α' -C-Atom:

	$\text{H}_\beta, \text{H}_{\beta'}$	$\text{H}_{\alpha'}$	CH_3	OH	CO_2CO_3
16a	AB-System, Zentrum bei 5.70	4.60	1.05	ca. 4.9	4.75
16b	AB-System, Zentrum bei 5.65	4.30	1.45	ca. 4.9	4.82

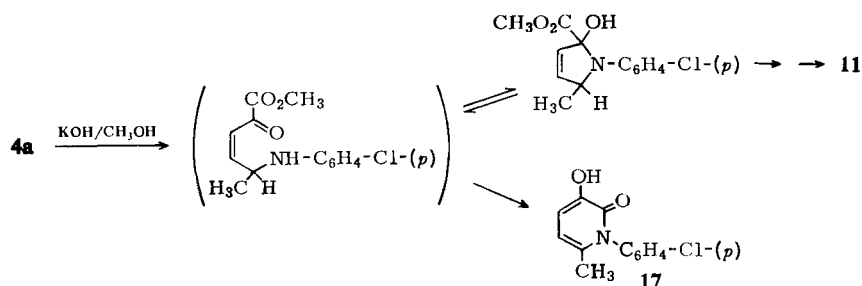
Die Gegenläufigkeit in den beiden Werten ist zu erwarten, wenn CH_3 -Gruppe und α -H-Atom sich in den beiden Isomeren in ihrer Lage relativ zur Methoxycarbonylgruppe am α -C-Atom des Fünfrings (*cis*- bzw. *trans*) unterscheiden.

Die Größe der Kopplungskonstanten ($J_{\text{CH}_3-\text{H}\alpha'}$ 6.5 Hz; $J_{\text{H}\alpha'-\text{H}\beta'}$ 2 Hz; $J_{\text{H}\alpha'-\text{H}\beta}$ 2 Hz; $J_{\text{H}\beta-\text{H}\beta'}$ 6 Hz) steht mit der vorgeschlagenen Fünfringstruktur in Übereinstimmung. Vor allem der kleine Wert von $J_{\text{H}\alpha'-\text{H}\beta'}$ und die relativ große Allylkopplungskonstante $J_{\text{H}\alpha'-\text{H}\beta}$ sind zu erwarten, wenn der Diederwinkel ($\text{H}\alpha'-\text{C}\alpha'-\text{C}\beta'/\text{C}\beta'-\text{C}\beta-\text{H}\beta$) ungefähr 90° beträgt.

Andererseits gelangt man zu **16** bei der Umsetzung **4** \rightarrow **9** unter Bedingungen, unter denen die Dehydratation von **16** zum Pyrrolsystem langsam verläuft. So entsteht das Pyrrolin **16c** aus dem 4-Phenyl-butadien-carbonsäure-(1)-ester-Addukt **4f** bei Behandlung mit KOH in Methanol bei 20° :



Die Bildung der Pyrroline **16** aus den γ -Aminoketonen **12** ist sicher eine Gleichgewichtsreaktion. Erfolgt, wie bei der KOH/CH₃OH-Behandlung, die irreversible Dehydratation von **16** nur langsam, so ist im Reaktionsgemisch auch der offenkettige α -Ketoester **12** in endlicher Konzentration vorhanden. In **12** besteht um die $\text{C}_\alpha-\text{C}_\beta$ -Bindung freie Rotation; dadurch kommen sich Alkoxy-carbonyl- und Aminogruppe nahe; es kann, wie bei **6**, Ringschluß zu einem Lactam eintreten. Diese Reaktionsmöglichkeit haben wir bei **4a** beobachtet: neben der Pyrrolcarbonsäure **11** entsteht hier beim Stehenlassen mit KOH in Methanol bei $0-15^\circ$ das 3-Hydroxypyrrolin **17**.

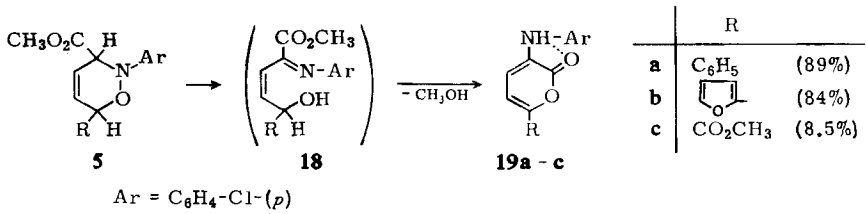


Die Anwendungsbreite dieser Synthese untersuchen wir zur Zeit.

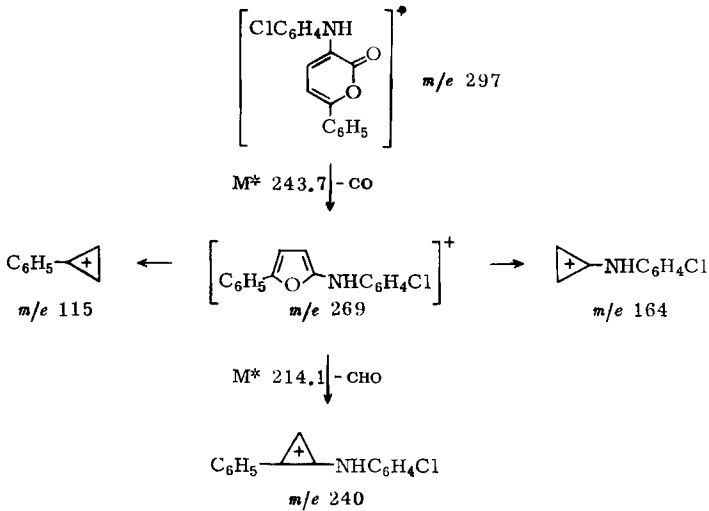
C. 3-Amino- α -pyrone

Bei der Diensynthese von 4-Aryl- bzw. 4-Heteroaryl-butadiencarbonsäureestern mit Nitrosoverbindungen entstehen neben den Oxazinen **4** in geringerer Menge die isomeren Addukte **5**^{3b}). Auch diese Verbindungen erleiden bei Chromatographie an Al₂O₃ eine Ringumwandlung; dabei entstehen 3-Amino- α -pyrone **19**.

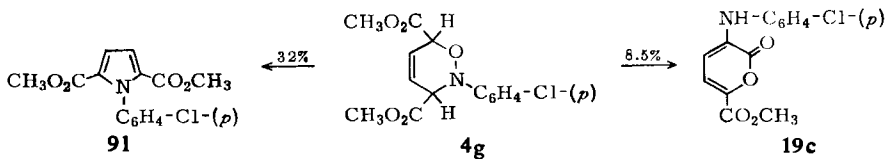
Für die angegebene Konstitution sprechen außer den Elementaranalysen folgende Ergebnisse: Im IR-Spektrum (in KBr) tritt eine $\nu(\text{NH})$ -Bande bei 3280/cm und eine – wahrscheinlich wegen der in der Strukturformel angedeuteten Chelatisierung sehr



tief liegende $\nu(\text{C}=\text{O})$ -Bande bei $1670/\text{cm}$ auf. Das NMR-Spektrum zeigt das AB-System der beiden Pyronringprotonen bei 7.04 und 6.50 ppm ($J_{\text{AB}} = 8$ Hz). Das Massenspektrum zeigt die auch sonst bei α -Pyrone beobachteten Zerfallswege⁸⁾:



Bei dem Muconsäureester-Addukt **4g** sind sowohl Pyrrol- als auch α -Pyronebildung möglich. Beide Reaktionswege werden auch tatsächlich beschriftet:



Wie bei der Umwandlung von **4** in Pyrroloderivate ist auch bei der Bildung der α -Pyrone **19** primär Protonenabzug und Bruch der N–O-Bindung unter Bildung eines α -Imino- δ -hydroxy-carbonsäureesters **18** anzunehmen. Die C=N-Doppelbindung in diesen Zwischenprodukten sollte weniger leicht zur Addition neigen als die C=O-Bindung in den analogen Verbindungen **12**. Die Weiterreaktion von **18** erfolgt daher, anders als bei **12**, nicht zu **16**-analogen Furanderivaten, sondern im Prinzip gleich

⁸⁾ H. Nakata und Y. Hirata, Tetrahedron Letters [London] 1965, 123.

der Bildung von **17**. Interessant ist, daß auch in diesem Fall, bei Vertauschung des O- und N-Atoms im Dihydrooxazinderivat, die intramolekulare Redoxreaktion zu **18** eintritt. Man kann daraus schließen, daß die „treibende Kraft“ der Reaktion entweder die „Stabilisierungstendenz“ des im ersten Schritt gebildeten Carbanions oder — bei Annahme eines Synchronmechanismus — die Ausbildung der C—Heteroatom-Doppelbindung ist.

Diensynthesen mit Nitroverbindungen sind meist glatt verlaufende Reaktionen, die Addukte sind bei großer Anwendungsbreite der Umsetzung meist mit hoher Ausbeute zu gewinnen ^{2, 3a, 3b, 9)}. Wegen der guten Zugänglichkeit der Addukte können die hier beschriebenen Reaktionen als allgemeine Darstellungsverfahren für Pyrrole, Pyridone und β -Amino- α -pyrone gelten.

Wir danken der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* und dem *Fonds der Chemie* für die Unterstützung dieser Arbeit.

Beschreibung der Versuche

3-Hydroxy-6-methyl-1-[p-chlor-phenyl]-3,6-dihydro-pyridon-(2) (**7a**): 2,67 g (10 mMol) *3-Methyl-2-[p-chlor-phenyl]-6-methoxycarbonyl-3,6-dihydro-1,2-oxazin* (**4a**)³⁾ in 30 ccm absol. Eisessig werden unter heftigem Rühren mit 10 g Zinkstaub 4 Stdn. auf 50–60° erhitzt. Dann wird filtriert, der Rückstand mit Eisessig gewaschen und das Filtrat i. Vak. vom Eisessig möglichst weitgehend befreit. Der Rückstand wird mit konz. Ammoniak alkalisch gemacht und 3 mal mit Äther extrahiert. Nach Trocknen mit MgSO₄ und Destillieren des Äthers erhält man farblose Kristalle; aus Essigester/Hexan Schmp. 103°, Ausb. 2,00 g (85%).

C₁₂H₁₂ClNO₂ (237.7) Ber. C 60.64 H 5.10 N 5.89 Gef. C 60.64 H 5.09 N 5.89

Acetyl-Derivat: Schmp. 124° (Benzol).

C₁₄H₁₄ClNO₃ (279.7) Ber. C 66.92 H 6.48 N 6.01 Gef. C 66.93 H 6.45 N 6.01

3-Hydroxy-6-methyl-1-phenyl-3,6-dihydro-pyridon-(2) (**7b**): Analog **7a** aus 2,40 g *3-Methyl-2-phenyl-6-methoxycarbonyl-3,6-dihydro-1,2-oxazin* (**4b**)³⁾, Ausb. 1,66 g (79%), Schmp. 102° (Essigester/Hexan).

C₁₂H₁₃NO₂ (203.2) Ber. C 70.93 H 6.45 N 6.89 Gef. C 70.80 H 6.52 N 6.75

Acetyl-Derivat: Schmp. 117° (Benzol).

C₁₄H₁₅NO₃ (245.3) Ber. C 68.55 H 6.17 N 5.71 Gef. C 68.48 H 6.10 N 5.77

3-Hydroxy-1-[p-chlor-phenyl]-3,6-dihydro-pyridon-(2) (**7c**): Analog **7a** aus 5,0 g *2-[p-Chlor-phenyl]-6-methoxycarbonyl-3,6-dihydro-1,2-oxazin* (**4c**)³⁾, Ausb. 3,8 g (87%), Schmp. 157 bis 158° (Benzol).

C₁₁H₁₀ClNO₂ (223.6) Ber. C 59.04 H 4.50 N 6.20 Gef. C 59.00 H 4.50 N 6.12

4-Acetamino-1-acetoxy-1-methoxycarbonyl-penten-(2) (*Diacetyl-Derivat von 6d*): 6,00 g *3-Methyl-6-methoxycarbonyl-3,6-dihydro-1,2-oxazin-hydrochlorid* (**4d**·HCl)³⁾ werden mit Zink in Eisessig reduziert. Nach Abdestillieren des Eisessigs wird mit überschüss. Acetanhydrid acetyliert, das überschüss. Acetanhydrid i. Vak. abdestilliert und wie bei **7a** aufge-

⁹⁾ ^{9a)} G. Kresze und J. Firl, *Tetrahedron* [London] **14**, 1329 (1963); ^{9b)} G. Kresze und O. Korpiun, *Tetrahedron* [London], im Druck; ^{9c)} D. Klamann, M. Feigge, P. Weyerstahl und J. Kratzer, *Chem. Ber.* **99**, 556 (1965).

arbeitet. Aus dem öligen Rückstand kristallisieren beim Übersichten mit Hexan/Essigester (3:1) 1.95 g (26%) farblose Nadeln. Schmp. 111° (Essigester/Hexan).

$C_{11}H_{17}NO_5$ (243.3) Ber. C 54.30 H 7.04 N 5.75 Gef. C 54.56 H 7.08 N 5.88

Aus den Mutterlaugen können 2.1 g **7d** gewonnen werden.

3-Acetoxy-6-methyl-3,6-dihydro-pyridon-(2) (*3-O-Acetyl-Derivat von 7d*): 8.0 g **4d** werden analog **7a** reduziert. Die Temperatur wird dabei 4 Stdn. auf 65° gehalten. Nach Entfernung des Zinks wird 15 Min. auf 100° erhitzt. Man destilliert den Eisessig i. Vak. ab, versetzt den Rückstand mit überschüss. *Acetanhydrid* und erwärmt einige Stdn. auf 50°. Danach werden die flüchtigen Bestandteile i. Vak. abdestilliert, der Rückstand 1 Stde. mit 10 ccm Wasser stehengelassen, dann mit konz. Ammoniak alkalisch gemacht und wie bei **7a** aufgearbeitet. Rohausb. 6.1 g (71%). Da das Rohprodukt nur schwer kristallisierte, wurde an der Säule chromatographiert (Al_2O_3 , Aktivitätsstufe 1, neutral, Laufmittel Benzol); Schmp. 74° (Essigester/Hexan).

$C_8H_{11}NO_3$ (169.2) Ber. C 56.79 H 6.55 N 8.32 Gef. C 56.82 H 6.62 N 8.18

1-[p-Chlor-phenyl]-pyridon-(2) (**8a**): 830 mg **7c** werden mit 5 ccm konz. *Salzsäure* überschichtet und die Lösung 5 Stdn. unter Rückfluß gekocht, mit Na_2CO_3 neutralisiert und das ausgefallene Produkt abgesaugt. Ausb. 615 mg (80%), Schmp. 133° (Isopropylalkohol).

$C_{11}H_8ClNO$ (205.6) Ber. C 64.26 H 3.92 N 6.81 Gef. C 64.46 H 4.03 N 6.62

Tab. 3. Schmelzpunkte und Analysen der dargestellten Pyrrol-Derivate **9** (Ausbeuten s. Tab. 1)

-pyrrol	Schmp. (Lösungsm.)	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analyse C H N
2-Methoxycarbonyl- (9a)	74°/73° ¹⁰⁾ (Sublimation)	$C_6H_7NO_2$ (125.1)	Ber. 57.61 5.64 11.20 Gef. 57.65 5.64 10.92
2-Methyl-5-methoxycarbonyl- (9b) (aus 4d)	100°/97° ¹¹⁾ (Sublimation)	$C_7H_9NO_2$ (139.2)	Ber. 60.35 6.51 10.05 Gef. 60.60 6.54 10.22
2-Methyl-5-[β -methoxycarbonyl- vinyl]- (9c)	106° (Hexan/ CCl_4)	$C_9H_{11}NO_2$ (165.2)	Ber. 65.43 6.71 8.48 Gef. 65.34 6.57 8.53
1-[<i>p</i> -Chlor-phenyl]-2-methoxy- carbonyl- (9d) (aus 4c)	90° (Hexan)	$C_{12}H_{10}ClNO_2$ (235.7)	Ber. 61.15 4.28 Gef. 61.18 4.52
2-Methyl-1-phenyl-5-methoxy- carbonyl- (9e) (aus 4b)	39° (Hexan)	$C_{13}H_{13}NO_2$ (215.2)	Ber. 72.56 6.09 6.51 Gef. 72.72 6.25 6.57
2-Methyl-1-[<i>p</i> -chlor-phenyl]-5- methoxycarbonyl- (9f) (aus 4a)	84° (Hexan)	$C_{13}H_{12}ClNO_2$ (249.6)	Ber. 62.56 4.85 5.61 Gef. 62.40 4.99 5.53
2-Methyl-1-[<i>p</i> -chlor-phenyl]-5- [β -methoxycarbonyl-vinyl]- (9g)	92° (80-proz. Äthanol)	$C_{15}H_{14}ClNO_2$ (275.7)	Ber. 65.35 5.11 5.08 Gef. 65.14 5.17 4.95
3-Brom-2-methyl-1-[<i>p</i> -chlor- phenyl]-5-methoxycarbonyl- (9i)	89° (90-proz. Äthanol)	$C_{13}H_{11}BrClNO_2$ (328.6)	Ber. 47.51 3.37 4.26 Gef. 47.52 3.55 4.00
2-Phenyl-1-[<i>p</i> -chlor-phenyl]-5- methoxycarbonyl- (9j)	148° (Methanol)	$C_{18}H_{14}ClNO_2$ (313.8)	Ber. 68.90 4.50 4.46 Gef. 69.02 4.38 4.23
1-[<i>p</i> -Chlor-phenyl]-5-methoxy- carbonyl-2-[furyl-(2)]- (9k)	94° (Hexan)	$C_{16}H_{12}ClNO_3$ (301.7)	Ber. 63.74 3.98 4.64 Gef. 63.75 4.34 4.64
1-[<i>p</i> -Chlor-phenyl]-2,5-bis- methoxycarbonyl- (9l)	140° (Äthanol)	$C_{14}H_{12}ClNO_4$ (293.7)	Ber. 57.25 4.13 4.77 Gef. 57.41 3.93 4.57

¹⁰⁾ E. Fischer und D. van Slyke, Ber. dtsh. chem. Ges. **44**, 3166 (1911).

¹¹⁾ R. Nicolaus, L. Mangoni und D. Misiti, Ann. chim. **46**, 847 (1956); C. A. **51**, 6599 g (1957).

6-Methyl-1-phenyl-pyridon-(2) (**8b**): Analog ergeben 2.0 g **7b** 1.4 g **8b** (76%), Schmp. 134° (Isopropylalkohol).

$C_{12}H_{10}NO$ (185.2) Ber. C 77.82 H 5.99 N 7.56 Gef. C 77.65 H 5.92 N 7.63

Darstellung von Pyrrol-carbonsäure-(2)-estern (**9**) aus 6-Alkoxy-carbonyl-3.6-dihydro-1.2-oxazinen (**4**) (Tab. 3)

Verfahren A: 10 mMol des betreffenden Oxazins **4** bzw. seines Hydrochlorids in 30–50 ccm Methanol und 20 mMol Triäthylamin werden 24 Stdn. bei 20° stengelassen. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels i. Vak. überschichtet man mit 50 ccm Äther, schüttelt mit 1*n* H₂SO₄ gründlich durch, wäscht den Äther mit KHCO₃-Lösung säurefrei, trocknet mit MgSO₄ und isoliert den Pyrrolcarbonsäureester durch Abdestillieren des Äthers.

Verfahren B: Das betreffende Oxazin **4** wird, in möglichst wenig absol. CCl₄ oder Benzol gelöst, auf eine Chromatographiesäule gegeben, welche die 10–25-fache Gewichtsmenge Aluminiumoxid, im gleichen Lösungsmittel aufgeschlämmt, enthält. Die Menge des Aluminiumoxids (neutral, Aktivität 1) richtet sich nach dem Reinheitsgrad der Substanz. Der Säulenquerschnitt sollte so bemessen sein, daß die Schütthöhe des Aluminiumoxids mindestens 15 cm beträgt. Man eluiert solange mit CCl₄ bzw. Benzol, bis die Reaktion abgeschlossen ist, leicht kenntlich durch das Aufhören der Wärmeentwicklung an der Lauffront. Dann kann mit polaren Lösungsmitteln eluiert werden. Wegen der starken Wärmeentwicklung muß die Säule bei Ansätzen von mehr als 5 g von außen gekühlt werden.

Falls ein Isomerengemisch chromatographiert wird, eluiert man das entstandene Pyrrol möglichst weitgehend mit Benzol und verwendet erst dann ein polares Lösungsmittel, um das Cumalin zu isolieren (Methylenchlorid).

5-Methyl-1-[*p*-chlor-phenyl]-pyrrol-carbonsäure-(2) (**11**): 2.50 g 3-Methyl-2-[*p*-chlor-phenyl]-6-carboxy-3.6-dihydro-1.2-oxazin (**10**)³⁾ in 50 ccm Methanol werden mit 1.2 g KOH in 20 ccm Methanol 4 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach Abdestillieren des Methanols wird mit 2*n* H₂SO₄ neutralisiert, mit Essigester extrahiert und der Extrakt mit MgSO₄ getrocknet. Nach Abdestillieren des Essigesters erhält man 2.15 g **11** (93%), Schmp. 159° (Zers.) (Essigester/Hexan).

$C_{12}H_{10}ClNO_2$ (235.7) Ber. C 61.14 H 4.27 N 5.94 Gef. C 61.32 H 4.44 N 5.94

1-[*p*-Chlor-phenyl]-pyrrol (**15**): 4.00 g 6-Acetoxy-2-[*p*-chlor-phenyl]-3.6-dihydro-1.2-oxazin (**13**)³⁾ werden in 80 ccm Eisessig gelöst, 5 g Phenylhydrazin zugefügt und mit 20 g Zinkstaub unter heftigem Rühren bei 40° 3 Stdn. reduziert. Nach Absaugen des Zinks wird der Eisessig i. Vak. abdestilliert, der Rückstand mit 100 ccm Äther versetzt, 2 mal mit je 30 ccm 1*n* H₂SO₄ durchgeschüttelt, mit Na₂CO₃-Lösung säurefrei gewaschen und mit MgSO₄ getrocknet. Nach Abdestillieren des Äthers erhält man 2.41 g **15** (85%), Schmp. 88° (Hexan), 88–89°¹²⁾.

$C_{10}H_8ClN$ (177.6) Ber. C 67.61 H 4.54 N 7.88 Gef. C 67.81 H 4.58 N 7.46

2-Hydroxy-1-*p*-toluolsulfonyl-5-methyl-2-methoxycarbonyl-Δ³-pyrrolin (Isomerengemisch **16a**, **16b**): 3.00 g **4e** werden nach Verfahren B chromatographiert. Nach Eluieren mit Essigester und Abdampfen des Lösungsmittels erhält man 2.63 g **16a**, **b**-Gemisch (87%), Schmp. des Gemisches 92° (Essigester).

$C_{14}H_{17}NO_5S$ (311.3) Ber. C 54.02 H 5.55 N 4.50 Gef. C 54.13 H 5.52 N 4.35

Aus dem Gemisch wurde durch mehrfaches Umkristallisieren aus Essigester eine kristalline Fraktion erhalten, die nach dem NMR-Spektrum fast reines **16b** war. Im Rückstand war

¹²⁾ J. P. Wibaut und J. Dhout, Recueil Trav. chim. Pays-Bas **62**, 272 (1943); C. A. **38**, 2337 (1944).

die Komponente **16a** stark angereichert, so daß ein NMR-Spektrum und IR-Spektrum der beiden Isomeren erhalten werden konnte.

1-p-Toluolsulfonyl-5-methyl-pyrrol-carbonsäure-(2)-methylester (9h): Aus 1.00 g des **16a**, **16b**-Gemisches beim Versuch der Acetylierung mit überschüss. *Acetylchlorid*. Ausb. 0.87 g (95%), Schmp. 83° (Äthanol).

$C_{14}H_{15}NO_4S$ (293.3) Ber. C 57.33 H 5.16 N 4.78 Gef. C 57.46 H 5.26 N 4.55

Die oben beschriebene Fraktion mit **16b** gibt bei gleicher Behandlung quantitativ das identische Pyrrol.

2-Hydroxy-1.5-diphenyl-2-methoxycarbonyl- Δ^3 -pyrrolin (16c): 3.30 g **4f**³) werden mit 50 ccm Methanol versetzt und langsam 1.0 g KOH in 20 ccm Methanol zugegeben. Die Temperatur soll dabei nicht über 20° steigen. Das Addukt löst sich langsam auf, kurz nach der Lösung fallen farblose Kristalle aus. Nach 12 Stdn. Stehenlassen bei 20° werden 2.35 g **16c** (Stereoisomerengemisch?) isoliert. Ausb. 71%, Schmp. 97–100° (Zers.) (Äthanol).

$C_{18}H_{17}NO_3$ (295.4) Ber. C 72.07 H 6.05 N 4.94 Gef. C 72.39 H 5.93 N 4.47

3-Hydroxy-6-methyl-1-[p-chlor-phenyl]-pyridon-(2)(17): 2.50 g *3-Methyl-2-[p-chlor-phenyl]-6-methoxycarbonyl-3.6-dihydro-1.2-oxazin (4a)*³) in 25 ccm Methanol werden unter Eiskühlung zu einer Lösung aus 2.5 g KOH in 25 ccm Methanol getropft. Nach 3 Stdn. Stehenlassen bei Raumtemperatur wird das Methanol abdestilliert, mit 20 ccm Wasser versetzt, mit 2 n HCl angesäuert, dann mit Natriumcarbonat alkalisch gemacht, kurz erwärmt und die wäbr. Phase mit Essigester 2 mal extrahiert. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels erhält man 1.45 g **17** (63%), Schmp. 147° (Aceton).

$C_{12}H_{10}ClNO_2$ (235.7) Ber. C 61.14 H 4.27 N 5.94 Gef. C 61.26 H 4.30 N 5.81

Durch Ansäuern der wäbr. Phase gewinnt man 0.70 g *5-Methyl-1-[p-chlor-phenyl]-pyrrol-carbonsäure-(2) (11)* (30%).

Acetyl-Derivat von 17: Schmp. 142° (Isopropylalkohol).

$C_{14}H_{12}ClNO_3$ (277.7) Ber. C 60.55 H 4.35 N 5.05 Gef. C 60.75 H 4.41 N 4.82

Darstellung der α -Pyron-Derivate 19a–c aus 3-Alkoxycarbonyl-3.6-dihydro-1.2-oxazinen (5): Die Cumaline können analog der Vorschrift B zur Gewinnung der Pyrrolcarbonsäureester durch Chromatographie der Oxazine **5**³) an Al_2O_3 erhalten werden:

-pyron-(2) (Ausb.)	Schmp. (Lösungs- mittel)	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analyse C H N
3-[p-Chlor-anilino]-6-phenyl- (19a) (89%)	188° (Aceton)	$C_{17}H_{12}ClNO_2$ (297.7)	Ber. 68.59 4.07 4.71 Gef. 68.36 4.32 4.54
3-[p-Chlor-anilino]-6-[furyl-(2)]- (19b) (84%)	154° (Äthanol)	$C_{15}H_{10}ClNO_3$ (287.7)	Ber. 62.62 3.50 4.87 Gef. 62.23 3.46 4.91
3-[p-Chlor-anilino]-6-methoxy- carbonyl- (19c) (8.5%)	174° (Isopropyl- alkohol)	$C_{13}H_{10}ClNO_4$ (279.7)	Ber. 55.83 3.62 5.02 Gef. 55.68 3.62 5.03

[129/66]