

Manfred Baues<sup>1)</sup>, Udo Kraatz und Friedhelm Korte

## Zur Synthese von 1-Oxo-2-alkyl-1.2.3.5.6.7-hexahydro-pyrrolo[3.4-*b*]pyranen und -thiopyranen

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Universität Bonn

(Eingegangen am 7. Dezember 1971)

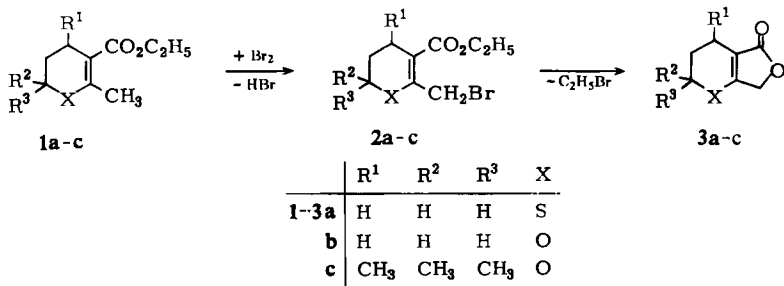
Die 2-Brommethyl-3-äthoxycarbonyl-5.6-dihydro-4*H*-pyrane und -thiopyrane **2** reagieren mit primären oder sekundären Aminen über die thermisch instabilen 2-Alkylaminomethyl-Produkte **4** unter Cyclisierung zu  $\alpha,\beta$ -ungesättigten  $\gamma$ -Lactamen **5**. Die Strukturen werden durch NMR- und IR-Spektren bewiesen.

### Synthesis of 2-Alkyl-1-oxo-1.2.3.5.6.7-hexahydro-pyrrolo[3.4-*b*]pyrans and -thiopyrans

The 2-bromomethyl-3-ethoxycarbonyl-5.6-dihydro-4*H*-pyrans and -thiopyrans **2** react with primary or secondary amines to give the thermally instable 2-alkylaminomethyl products **4** which undergo cyclization to the  $\alpha,\beta$ -unsaturated  $\gamma$ -lactams **5**. The structures are elucidated on the basis of the n.m.r. and i.r. spectra.

In jüngster Zeit sind die durch Acyllacton-Umlagerung leicht zugänglichen 2-Methyl-3-äthoxycarbonyl-5.6-dihydro-4*H*-pyran- und -thiopyran-Derivate<sup>2,3)</sup> Ausgangsprodukte zur Synthese neuer Heterocyclen geworden<sup>4,5)</sup>.

Mit Brom setzen sich die 2-Methyl-3-äthoxycarbonyl-5.6-dihydro-pyran- und -thiopyran-Derivate **1a–c** nur unter Substitution zu den 2-Brommethyl-Verbindungen **2a–c** um, während eine Addition an die C=C-Doppelbindung überraschenderweise ausbleibt<sup>4)</sup>. Auf Grund der Allylstellung des Broms sind die erhaltenen Verbindungen sehr reaktiv und cyclisieren beim Erhitzen zu den Butenoliden<sup>4)</sup> **3a–c**.



<sup>1)</sup> Aus der Diplomarbeit M. Baues, Univ. Bonn 1971.

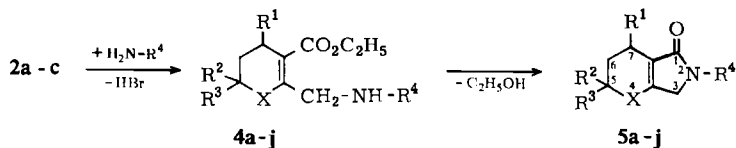
<sup>2)</sup> F. Korte und K. H. Büchel, Neuere Methoden der Präparativen Org. Chemie, Bd. III, S. 136, Verlag Chemie, Weinheim 1961.

<sup>3)</sup> F. Korte und K. H. Büchel, Angew. Chem. **71**, 709 (1959).

<sup>4)</sup> W. Ehrenstein und F. Korte, Chem. Ber. **104**, 734 (1971).

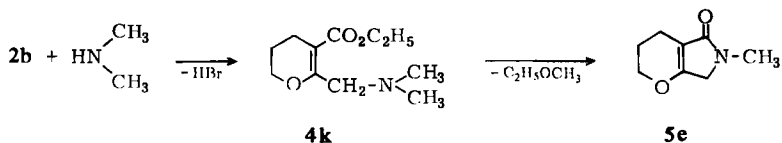
<sup>5)</sup> I. Emde, Diplomarbeit, Univ. Bonn 1971.

Bei der Einwirkung primärer Amine auf **2a – c** werden die entsprechenden 2-Alkylaminomethyl-Derivate **4a – j** gebildet, die im Gegensatz zu den Bromiden **2a – c** thermisch sehr instabil sind und unter den Reaktionsbedingungen zu  $\alpha,\beta$ -ungesättigten  $\gamma$ -Lactamen (**5a – j**) cyclisieren.



	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	X
<b>5a</b>	H	H	H	CH <sub>3</sub>	S
<b>b</b>	H	H	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	S
<b>c</b>	H	H	H	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	S
<b>d</b>	H	H	H	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	S
<b>e</b>	H	H	H	CH <sub>3</sub>	O
<b>f</b>	H	H	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	O
<b>g</b>	H	H	H	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	O
<b>h</b>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	O
<b>i</b>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	O
<b>j</b>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	O

Diese intramolekulare Aminolyse von **4** nach **5** verläuft so leicht, daß auch bei vorsichtiger Aufarbeitung des Reaktionsgemisches die Amine **4a – j** nur im Gemisch mit **5a – j** erhalten wurden. Über eine ähnliche Reaktion, die zum Pyrrolo[3.4-*b*]-benzofuran-System führt, ist erst kürzlich berichtet worden<sup>6)</sup>. Erstaunlicherweise konnte auch mit Dimethylamin das labile Zwischenprodukt **4k** nicht gefaßt werden. In diesem Fall erfolgt hier die Lactambildung zu **5e** unter Abspaltung von Methyläthyläther, der in einer Kühlfalle kondensiert und spektroskopisch identifiziert wurde.

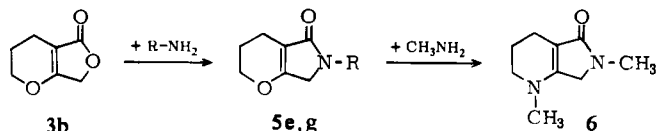


Durch IR- und NMR-spektroskopische Messungen des Rohproduktes von **4k** konnte gesichert werden, daß zuerst das Brom in Allylstellung durch Dimethylamin substituiert wird, bevor eine Aminolyse der Estercarbonylgruppe eintritt. Ammoniak oder aromatische Amine liefern in der Umsetzung mit **2a – c** keine definierten Verbindungen. Offensichtlich reagieren nur stark basische Amine in eindeutiger Weise. Mit Aminen, die raumerfüllende Gruppen tragen, wie tert.-Butyl- oder Diisopropylamin, wird die sonst nur in geringem Maße als Nebenreaktion beobachtete Butenolidbildung zu **3a – c** zur Hauptreaktion.

Der Weg zu den Lactamen **5a – j** sollte auch durch Einwirkung primärer Amine auf die Butenolide **3a – c** möglich sein. Tatsächlich erhält man aus **3b** mit Methyl-

<sup>6)</sup> H. E. Zaugg und R. W. De Net, J. org. Chemistry **35**, 3567 (1970).

oder Benzylamin unter milden Bedingungen das entsprechende Lactam **5e, g**. Bei weiterer Einwirkung von Methylamin auf **5e** wird unter drastischen Bedingungen sogar der Ringsauerstoff im Pyranring substituiert, und man erhält das auf anderem Wege nicht zugängliche Hexahydro-1*H*-pyrrolo[3.4-*b*]pyridinsystem **6**.

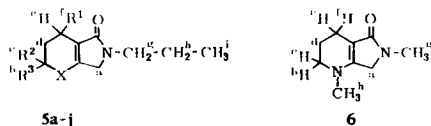


In der Acyllacton-Umlagerung entstehen durch Umlagerung der Acyllactame<sup>7)</sup> keine Tetrahydropyridine vom Typ 1, so daß eine Synthese von **6** nur auf oben beschriebenen Wege erfolgt.

Die Strukturen der Verbindungen **5a–j** und **6** werden durch IR- und NMR-Spektren gestützt. Im IR-Spektrum erscheint die sehr intensive Lactamcarbonylbande bei 1650–1670/cm und verdeckt die ebenfalls in diesem Bereich liegende C=C-Doppelbindungsbande<sup>4)</sup>.

Die NMR-Daten sind der Tabelle zu entnehmen.

NMR-Daten der dargestellten Verbindungen **5** und **6** ( $\tau$ -Werte, Kopplungskonstanten in Hz in Klammern, Lösungsmittel CDCl<sub>3</sub>)



Verbindung	H <sup>a</sup>	H <sup>b</sup> + H <sup>c</sup>	H <sup>d</sup>	H <sup>e</sup> + H <sup>f</sup>	H <sup>g</sup>	H <sup>h</sup>	H <sup>i</sup>
<b>5a</b>	6.2 (2)	7.0 (6)	8.0 (6)	7.7	7.0	—	—
<b>b</b>	6.2 (2)	7.1 (6)	8.1 (6)	7.8	6.6 (7)	8.9 (7)	—
<b>c</b>	6.2 (2)	7.1 (6)	8.1 (6)	7.8	6.6 (7)	8.5 (7)	9.1
<b>d</b>	6.3 (2)	7.2 (5)	8.1 (6)	7.7	5.5	2.8	—
<b>e</b>	6.3 (1)	5.8 (5)	8.1 (6)	7.9 (5)	7.1	—	—
<b>f</b>	6.2 (1)	5.8 (5)	8.1 (6)	7.9 (5)	6.6 (7)	8.9 (7)	—
<b>g</b>	6.4 (2)	5.9 (7)	8.1 (7)	7.9 (6)	5.6	2.8	—
<b>h</b>	6.3 (1)	—	*)	*)	7.1	—	—
<b>i</b>	6.3 (1)	—	*)	*)	6.6 (7)	*)	—
<b>j</b>	6.3 (1)	—	*)	*)	6.7 (7)	*)	9.1 (8)
<b>6</b>	6.3 (1)	6.9 (6)	8.0		7.1	7.2	—

\*) Zuordnung nicht möglich.

Wie bei den Butenoliden<sup>3)</sup> **3a** – **c** wird auch bei den Lactamen **5a** – **j** und **6** eine Homoallyl-Kopplung der Protonen H<sup>a</sup> und H<sup>e</sup> + H<sup>f</sup> mit einer Kopplungskonstanten von 1–2 Hz beobachtet.

### Beschreibung der Versuche

Die IR-Spektren wurden in Chloroform mit den Perkin-Elmer-Spektrophotometern 237 bzw. 221 (mit Gitter-Prismen-Austauscheinheit), die NMR-Spektren (CDCl<sub>3</sub>, τ = 10 für TMS) mit dem Varian-A-60-Spektrometer gemessen. Die Schmelzpunkte sind nicht korrigiert. Die Analysen wurden ausgeführt vom Mikroanalytischen Labor A. Bernhardt, Elbach über Engelskirchen.

Die Herstellung der Verbindungen **2a** – **c** und **3a** – **c** erfolgte nach I. c.<sup>4)</sup>

*1-Oxo-2-methyl-1.2.3.5.6.7-hexahydro-pyrrolo[3.4-b]thiopyran (5a)*: In 70 ccm 33proz. wäßrige *Methylamin*-Lösung werden 50 mMol **2a** getropft und 2 Stdn. bei Raumtemp. gerührt. Das überschüssige Amin und Lösungsmittel werden dann i. Wasserstrahlvak. entfernt, der Rückstand wird in Chloroform aufgenommen. Nach Abfiltrieren von unlöslichem Aminhydrobromid und Entfernen des CHCl<sub>3</sub> wird der Rückstand an der Ölpumpe destilliert. Das *Lactam 5a* geht bei 85–87°/0.05 Torr als farbloses Öl über, Ausb. 77%.

C<sub>8</sub>H<sub>11</sub>NOS (169.2) Ber. N 8.28 Gef. N 8.21

*1-Oxo-2-äthyl-1.2.3.5.6.7-hexahydro-pyrrolo[3.4-b]thiopyran (5b)*: Analog **5a** arbeitet man hier mit 50proz. wäßriger *Äthylamin*-Lösung. Ausb. 57%, Sdp.<sub>0.05</sub> 120°, Schmp. 104° (Petroläther).

C<sub>9</sub>H<sub>13</sub>NOS (183.2) Ber. N 7.65 Gef. N 7.73

*1-Oxo-2-propyl-1.2.3.5.6.7-hexahydro-pyrrolo[3.4-b]thiopyran (5c)*: Man kocht 50 mMol **2a** in 50 ccm *Propylamin* 2 Stdn. unter Rückfluß und arbeitet wie bei **5a** auf. Ausb. 48%, Sdp.<sub>0.05</sub> 125°, Schmp. 109° (Petroläther 40–60°).

C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>NOS (197.2) Ber. N 7.10 Gef. N 6.96

*1-Oxo-2-benzyl-1.2.3.5.6.7-hexahydro-pyrrolo[3.4-b]thiopyran (5d)*: 50 mMol **2a** werden 90 Min. in 100 g *Benzylamin* auf dem Wasserbad erhitzt. Die anschließende Aufarbeitung erfolgt wie bei **5a**. Ausb. 87%, Sdp.<sub>0.05</sub> 230–235°, Schmp. 182° (CHCl<sub>3</sub>/Petroläther).

C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>NOS (245.3) Ber. N 5.71 Gef. N 5.71

*1-Oxo-2-methyl-1.2.3.5.6.7-hexahydro-pyrrolo[3.4-b]pyran (5e)*

*Methode A*: Die Umsetzung von **2b** mit wäßriger *Methylamin*-Lösung erfolgt analog wie bei **5a**. Ausb. 77%, Sdp.<sub>0.05</sub> 85–87°.

C<sub>8</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>2</sub> (153.2) Ber. N 9.14 Gef. N 8.90

*Methode B*: Auch die Umsetzung von **2b** mit wäßriger *Dimethylamin*-Lösung und entsprechende Aufarbeitung wie bei **5a** liefern das *Lactam 5e* mit einer Ausb. von 65%.

*Methode C*: Bei der Einwirkung äthanolischer *Methylamin*-Lösung auf das *Butenolid 3b* im Autoklaven bei 50° und einstündiger Reaktionsdauer entsteht **5e** mit 80% Ausb.

Die nach den Methoden A, B und C erhaltenen Produkte stimmen in ihren physikalischen und spektroskopischen Daten völlig überein.

*1-Oxo-2-äthyl-1.2.3.5.6.7-hexahydro-pyrrolo[3.4-b]pyran (5f)*: Aus 100 mMol **2b** und 100 ccm 50proz. wäßriger *Äthylamin*-Lösung erhält man bei analoger Arbeitsweise wie bei **5a** eine Ausb. von 60%, Sdp.<sub>0.15</sub> 121°.

C<sub>9</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub> (167.2) Ber. C 64.65 H 7.84 Gef. C 64.56 H 7.90

*1-Oxo-2-benzyl-1.2.3.5.6.7-hexahydro-pyrrolo[3.4-b]pyran (5g)*

a) Bei Raumtemp. trägt man in 400 mMol *Benzylamin* 40 mMol **2b** ein, wobei die Temp. auf 70° ansteigt. Nach 2stdg. Rühren bei dieser Temp. wird analog **5a** aufgearbeitet. Ausb. 92%, Sdp.<sub>0.05</sub> 180–185°, Schmp. 174°.

C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub> (229.3) Ber. C 73.34 H 6.59 N 6.11 Gef. C 73.03 H 6.85 N 6.07

b) Die Einwirkung äthanolischer *Benzylamin*-Lösung auf das *Butenolid 3b* im Autoklaven bei 150° liefert in 1 Stde. das *Lactam 5g* mit 60% Ausb. Beide Substanzen stimmen in ihren physikalischen und spektroskopischen Daten völlig überein.

*1-Oxo-2.5.5.7-tetramethyl-1.2.3.5.6.7-hexahydro-pyrrolo[3.4-b]pyran (5h)*: 50 mMol **2c** und 100 ccm 33proz. wäßrige *Methylamin*-Lösung werden 3 Std. bei 40° gerührt und analog **5a** aufgearbeitet. Ausb. 50%, Sdp.<sub>0.05</sub> 87°.

C<sub>11</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub> (195.2) Ber. N 7.17 Gef. N 6.63

*1-Oxo-5.5.7-trimethyl-2-äthyl-1.2.3.5.6.7-hexahydro-pyrrolo[3.4-b]pyran (5i)*: Wie voranstehend beschrieben, aus 20 mMol **2c** und 50 ccm 50proz. wäßriger *Äthylamin*-Lösung; Ausb. 55%, Sdp.<sub>0.05</sub> 95–97°.

C<sub>12</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>2</sub> (209.3) Ber. N 6.69 Gef. N 6.59

*1-Oxo-5.5.7-trimethyl-2-propyl-1.2.3.5.6.7-hexahydro-pyrrolo[3.4-b]pyran (5j)*: 20 mMol **2c** werden in 30 ccm *Propylamin* 4 Std. unter Rückfluß erhitzt und wie bei **5a** aufgearbeitet. Ausb. 58%, Sdp.<sub>0.05</sub> 110–112°.

C<sub>13</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>2</sub> (223.2) Ber. N 6.27 Gef. N 6.13

*1-Oxo-2.4-dimethyl-2.3.4.5.6.7-hexahydro-1H-pyrrolo[3.4-b]pyridin (6)*: 10 g (70 mMol) **3b** werden mit 50 ccm 30proz. äthanolischer *Methylamin*-Lösung 4 Std. in einem Autoklaven auf 250° erhitzt. Nach dem Abkühlen wird das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und der Rückstand an der Ölpumpe destilliert. Bei Sdp.<sub>0.05</sub> 130° gehen 10 g (87%) farblose Flüssigkeit von **6** über, die sich an der Luft durch Oxydation sehr bald braun färbt.

C<sub>9</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O (166.2) Ber. N 16.85 Gef. N 16.86

[471/71]