

Reaktionen der 3,4-Dihydroxy-5-oxo- $\Delta^{2(5H),\alpha}$ -furan glycolsäure

Kurt Heyns* und Adolf Linkies

Institut für Organische Chemie und Biochemie der Universität Hamburg,
D-2000 Hamburg 13, Martin-Luther-King-Platz 6

Eingegangen am 14. April 1975

Die Titelsäure **1a** reagiert mit methanolischer Salzsäure zum Furan derivat **2a**. Die Methylierung von **1a** mit Diazomethan führt über **1c** und **1d** zu **1e**. Dieses reagiert mit Ammoniak zu **5a**, das leicht Wasser zu **8** eliminiert. Durch Hydrierung von **8** erhält man über verschiedene Zwischenstufen das Pyrrolidin-2-acetamid **19a**, dessen Ringöffnung mit Methanol und Salzsäure und anschließende Acetylierung den Adipinsäureester **18** liefert.

Reactions of 3,4-Dihydroxy-5-oxo- $\Delta^{2(5H),\alpha}$ -furan glycolic Acid

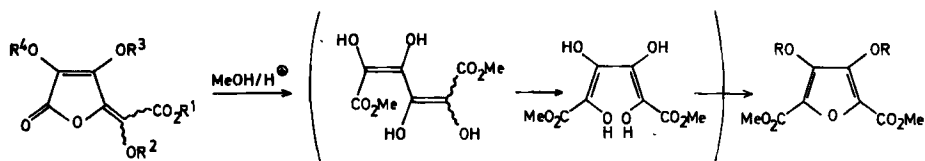
The title acid **1a** reacts with methanolic hydrogen chloride to give the furan derivative **2a**. Methylation of **1a** with diazomethane proceeds *via* **1c** and **1d** to **1e**. This reacts with ammonia to yield **5a**, which easily undergoes elimination of water with formation of **8**. By hydrogenation of **8** *via* some intermediates the pyrrolidine-2-acetamide **19a** is obtained. Ring cleavage of **19a** (with methanol and hydrogen chloride) followed by acetylation leads to the adipate **18**.

Durch Oxidation des D-Mannarsäure-1,4:6,3-dilactons mit KMnO_4 und anschließende Umlagerung ist 3,4-Dihydroxy-5-oxo- $\Delta^{2(5H),\alpha}$ -furan glycolsäure (**1a**) zugänglich¹⁾. Neben der Carboxylgruppe besitzt **1a** noch drei Hydroxylgruppen, die als vinyloge Carboxylgruppen ebenfalls sauren Charakter haben sollten. Tatsächlich erhält man in heftiger Reaktion mit Diazomethan den Tri-*O*-methyl-methylester **1e**. Bei vorsichtiger Reaktionsführung können als Zwischenprodukte die Methyl derivate **1c** und **1d** isoliert werden. **1c** reagiert noch als Redukton. In **1d** fehlt die Wasserstoffbrücke zwischen der Ketogruppe an C-5 und der Hydroxylgruppe an C-4, die bei dem isomeren Produkt mit an C-3 verätherter Hydroxylgruppe nachzuweisen sein sollte. Die Methylierung führt auch in wäßriger Lösung zu **1e**. Demnach ist der Lactonring von **1a** nicht nennenswert in saurer Lösung geöffnet. Versuche, den Ester **1b** durch Umsetzung von **1a** mit methanolischer HCl-Lösung darzustellen, führten nicht zum gewünschten Produkt, sondern, wie die Analysenwerte und das NMR-Spektrum ergaben, zum 3,4-Dihydroxy-2,5-furandicarbonsäure-dimethylester (**2a**). **1a** reagiert damit wie ein Derivat der 2,5-Dihydroxy muconsäure²⁾, das sich auf dem im Formelschema angegebenen Weg durch Hydratisierung und Isomerisierung bilden kann. **2a** ist identisch mit auf anderem Wege dargestellter Substanz³⁾. Auch die Eigenschaften des Diacetats **2b**, das durch Acetylierung aus **2a** gewonnen wurde, stimmen mit den Literaturangaben³⁾ überein.

¹⁾ K. Heyns und A. Linkies, Chem. Ber. 108, 3633 (1975), vorstehend.

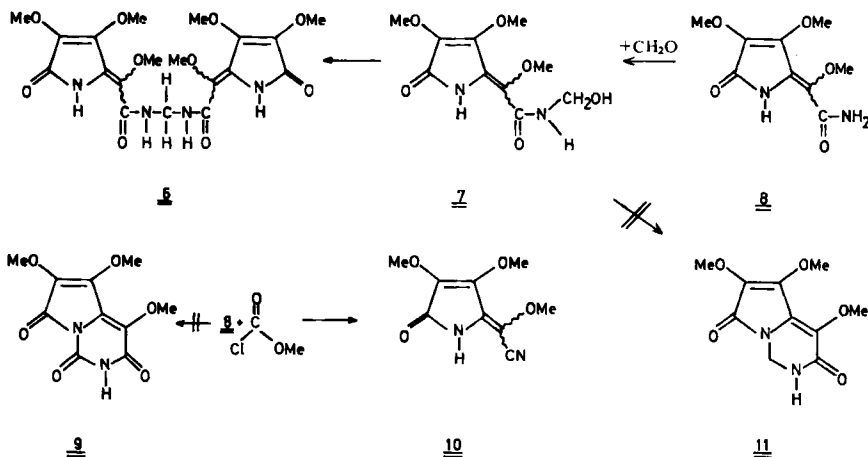
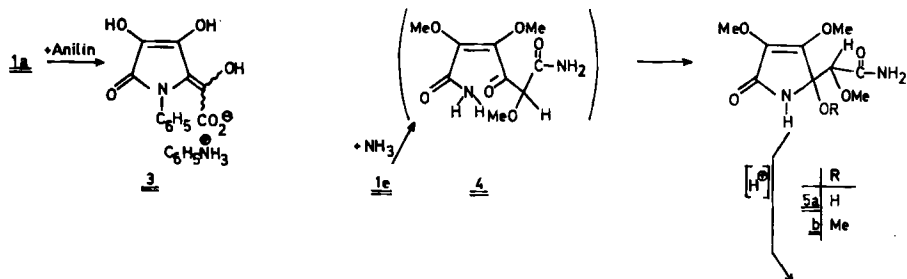
²⁾ R. Kuhn und K. Dury, Liebigs Ann. Chem. 571, 44 (1951).

³⁾ T. B. Johnson und C. O. Johns, Amer. Chem. J. 36, 290 (1906); G. Hinsberg, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 45, 2413 (1912).



	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
<u>1a</u>	H	H	H	H
<u>1b</u>	Me	H	H	H
<u>1c</u>	Me	Me	H	H
<u>1d</u>	Me	Me	H	Me
<u>1e</u>	Me	Me	Me	Me

	R
<u>2a</u>	H
<u>2b</u>	Ac



Setzt man 1a mit Ammoniak um, so führt dies zu einer Lösung, die eine Vielzahl von Reaktionsprodukten enthält und nicht weiter untersucht wurde. Mit Anilin reagiert 1a dagegen in glatter Reaktion zum einheitlichen Aniliniumsalz 3 der 3,4-Dihydroxy-5-oxo-1-phenyl-3-pyrrolin- $\Delta^{2,\alpha}$ -glycolsäure. Derartige Lactambildungen laufen immer dann schnell ab, wenn die Hydroxylgruppe, die bei der Öffnung des Lactonrings freigesetzt wird, enolischen Charakter besitzt⁴⁾.

⁴⁾ H. Kröper, Lactone in Methoden der Organ. Chemie (Houben-Weyl-Müller), 4. Aufl., Bd. 6/2, S. 792, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1963; G. Walton, J. Chem. Soc. 1940, 438.

Führt man die Reaktion mit Ammoniak nicht mit **1 a**, sondern mit **1 e** durch, so erhält man ein Gemisch der Diastereoisomeren **5 a**. Der Ringschluß des primär entstehenden Diamids **4** zu den Hydroxypyrrolinonen **5 a** ist für α,β -ungesättigte, α,β -disubstituierte γ -Ketosäureamide charakteristisch⁵⁾. Die Trennung der Diastereoisomeren gelingt durch Kristallisation, jedoch konnte ihre Stereochemie bisher nicht bestimmt werden. Die beiden Diastereoisomeren sind nur in neutralem Medium stabil. In alkalischer oder saurer Lösung tritt Äquilibrierung ein, die über die offene Form verlaufen muß, da sie nach Methylierung der freien Hydroxylgruppe mit Diazomethan zu **5 b** ausbleibt. Eine Acetylierung der Hydroxylgruppe ist nicht möglich, vielmehr erfolgt ebenso wie bei der Einwirkung von verd. Salzsäure Eliminierung zu **8**.

Die *E*-Form von **8** sollte stabiler sein, da sich hier wie bei den Aminoacrylsäureestern⁶⁾ eine intramolekulare Wasserstoffbrücke zwischen Lactamwasserstoff und Carbonamid-sauerstoff ausbilden kann. Die Löslichkeit in CCl_4 , CHCl_3 und C_2Cl_4 war allerdings zu gering, um infrarotspektroskopisch einen Effekt zu beobachten. Der Versuch, die *E*-Form durch Reaktion von **8** mit Formaldehyd über **7** zu **11** nachzuweisen, mißlang. Zwar bildete sich das *N*-(Hydroxymethyl)amid **7**; es reagierte aber weiter zum Methylenbisamid **6**.

Auch ein Cyclisierungsversuch mit Chlorameisensäure-methylester führte nicht zum gewünschten Produkt **9**, sondern zum Nitril **10**. Aus dem Ausbleiben der Ringschlußreaktionen kann man allerdings nicht auf das Vorliegen der *Z*-Form schließen.

Die katalytische Hydrierung von **1 a** gelang nicht, da diese Verbindung in noch stärkerem Maße mesomeriestabilisiert ist als Ascorbinsäure, deren Reduktionsresistenz bekannt ist⁷⁾. Hingegen war der Tri-*O*-methyl-methylester **1 e** der Hydrierung etwas zugänglicher. Er lieferte nach einwöchigem Schütteln im Autoklaven mit 10% Pt bei 100°C und 50 at eine Lösung, die neben unverändertem **1 e** eine Vielzahl von Produkten aufwies, von denen jedoch nur **12 a** mit 10% Ausbeute isoliert werden konnte. Seine Acetylierung gab **12 b**.

Übersichtlicher gestaltete sich die Hydrierung des Acetamids **8** mit Platin. Es konnte als Hauptprodukt **13** (50%) und als Nebenprodukt **14** (15%) gewonnen werden. In beiden Produkten liegen α,β -ungesättigte Säureamide mit unterschiedlichen Substituenten in β -Stellung vor. Der Vergleich mit den Modellsubstanzen **15**⁸⁾ und **16**⁹⁾, die statt des α,β -ungesättigten Amid-Chromophors einen α,β -ungesättigten Ester-Chromophor enthalten, aber gleiche Substituenten in β -Stellung tragen, läßt die vorgeschlagene Struktur glaubhaft erscheinen. Außerdem führt die Behandlung von **13** mit Alkali zum Eliminierungsprodukt **17**, während **14** alkali-stabil ist. Dies ist ein weiterer Hinweis, daß **13** durch Hydrierung der semicyclischen und **14** durch Hydrierung der cyclischen Doppelbindung in **8** entsteht. Nur für **13** kann als Zwischenstufe einer Methanol-Eliminierung ein mesomeriestabilisiertes Anion, das diese Reaktion begünstigen sollte, formuliert werden. Weder bei **13** noch bei **14** ist mit Hilfe der NMR-Spektren eine Zuordnung der erhaltenen Substanzen zur *threo*- oder *erythro*-Reihe möglich, jedoch sind beide Verbindungen einheitliche

⁵⁾ R. G. Lutz, J. Amer. Chem. Soc. **52**, 3405 (1930); R. G. Lutz und R. J. Taylor, ebenda **55**, 1593 (1933); R. E. Lutz und M. Couper, J. Org. Chem. **6**, 91 (1941); R. E. Lutz und C. T. Clark, ebenda **25**, 346 (1960).

⁶⁾ R. Huisgen, Chem. Ber. **98**, 3883 (1965); **99**, 2526 (1966).

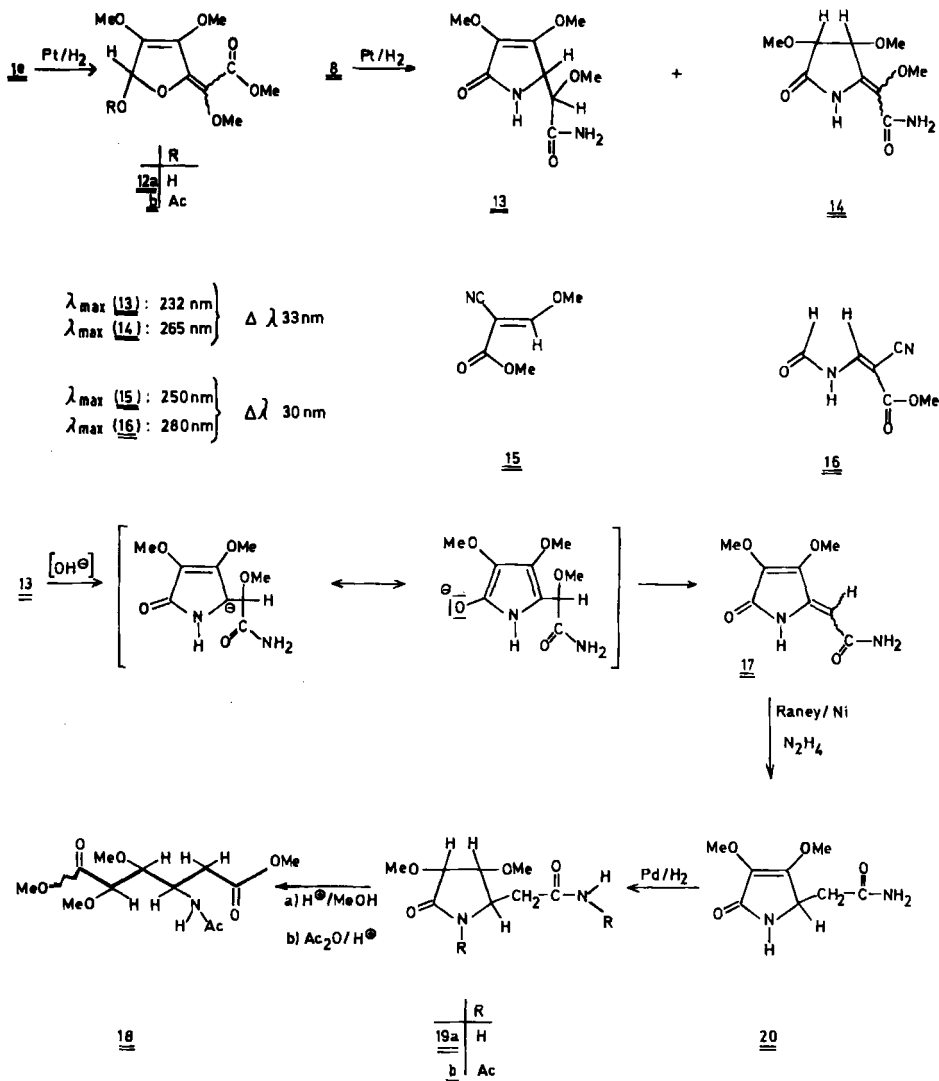
⁷⁾ F. Micheel und K. Kraft, Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem. **215**, 215 (1933).

⁸⁾ Takeda, Chemical Industries Ltd. (Erf. M. Nomura, K. Ito, M. Tsurujima und A. Inoue), Japan. Pat. 19409 (6. Dez. 1961) [C. A. **66**, 46 121f (1967)].

⁹⁾ F. Eiden, Arch. Pharm. (Weinheim) **295**, 516 (1962).

Racemate eines der Diastereomeren. Ebenso wie schon für **8** läßt sich für **17** wegen seiner Schwerlöslichkeit keine Angabe über die Stereochemie an der Doppelbindung machen. Stabiler sollte aber auch wieder das *Z*-Isomere sein, das eine intramolekulare Wasserstoffbrücke ausbilden kann⁸⁾.

Mit Raney-Nickel und Hydrazin als Wasserstoffquelle erhält man aus **8** nur **13**, in diesem Falle jedoch als Gemisch der *erythro*- und *threo*-Formen. Wird die Reduktion nicht rechtzeitig unterbrochen, so reagiert **13** unter Methanol-Eliminierung weiter zu **17**, das bei erneuter Hydrazinzugabe zu **20** reduziert wird. Mit Hydrazin und Raney-Nickel bleibt die Reaktion auf dieser Stufe stehen, mit Pd in Eisessig erhält man jedoch **19a**, das als kristallines, einheitliches Produkt bisher ungeklärter Konfiguration anfiel. Weder das



erhaltene NMR-Spektrum von **19a** selbst noch das seines Acetates **19b**, das mit Acetanhydrid und H_2SO_4 aus **19a** dargestellt wurde, erlaubte zweifelsfreie Aussagen über die Stereochemie des Moleküls. Hydrolyse von **19a** mit methanolischer HCl-Lösung und anschließende Acetylierung gab 4-Acetamido-2,3-dimethoxyadipinsäure-dimethylester (**18**), dessen Struktur durch das NMR-Spektrum belegt wird. Hiermit ist der γ -Lacton-Charakter der Ausgangssubstanz **1a** gesichert. Hätten **1a** bzw. dessen Folgeprodukte eine ebenfalls denkbare sechsgliedrige δ -Lacton-Struktur besessen, so wären andere Endprodukte zu erwarten gewesen.

Experimenteller Teil

Alle Reaktionen wurden dünnstichtchromatographisch an Kieselgel GF₂₅₄ (Merck) verfolgt. Anfärbung mit alkalischer Permanganatlösung. Säulenchromatographie an Kieselgel nach „Hermann“ standardisiert (0.15–0.30 mesh) oder an Cellulose für die Säulenchromatographie (Merck). – IR: Perkin-Elmer 257, NaCl-Küvette. – 1H -NMR: Varian T 60 und HA 100, Spinentkopplung nach der „Frequency-sweep“-Methode. – UV: Perkin-Elmer 137 UV.

3,4-Dihydroxy-2,5-furandicarbonsäure-dimethylester (2a): Zu 1 g **1a**¹⁾ gibt man 50 ml methanolische HCl-Lösung (12proz. an HCl) und rührt 24 h bei 50°C. Danach engt man zur Trockne ein und wiederholt die Prozedur. Der Rückstand wird in heißem Wasser gelöst. Die Lösung kristallisiert in der Tiefkühltruhe durch. Nach Umkristallisation aus Methanol Ausb. 0.50 g (48%), Schmp. 226°C (Lit.³⁾ 220°C). – NMR ($[D_6]$ DMSO): CH_3 δ = 3.96 ppm s.

$C_6H_8O_7$ (216.2) Ber. C 44.46 H 3.73 Gef. C 44.39 H 3.86

3,4-Diacetoxy-2,5-furandicarbonsäure-dimethylester (2b): Zu 100 mg **2a** werden 5 ml Acetanhydrid, 0.5 ml Acetylchlorid und eine Spur Schwefelsäure gegeben. Nach dreitägigem Stehenlassen wird an der Ölpumpe zur Trockne eingengt und der Rückstand aus Essigester/Methanol umkristallisiert. Ausb. 80 mg (58%), Schmp. 143°C (Lit.³⁾ 141°C).

$C_{12}H_{12}O_9$ (300.2) Ber. C 48.01 H 4.03 Gef. C 48.07 H 4.08

3,4-Dihydroxy- α -methoxy-5-oxo- $\Delta^{2(5H),\alpha}$ -furanessigsäure-methylester (1c) und **3-Hydroxy- α ,4-dimethoxy-5-oxo- $\Delta^{2(5H),\alpha}$ -furanessigsäure-methylester (1d)**: Zu 1.26 g **1a** in 100 ml Aceton und 20 ml Äther tropft man bei $-90^\circ C$ die Lösung von 12 mmol CH_2N_2 in Äther. Danach läßt man auf Raumtemp. kommen. Im Dünnschichtchromatogramm (Kieselgel, Toluol/Essigester 5 : 1) erscheinen zwei Hauptprodukte. Die Lösung wird eingengt und der Rückstand in heißem Methanol gelöst. **1d** kristallisiert zum Teil aus. Die Mutterlauge wird eingengt und über eine Cellulosesäule (Toluol/Essigester 5 : 1) getrennt. **1d** wird aus Methanol, **1c** aus Essigester umkristallisiert. **1c**: Ausb. 0.47 g (35%); Schmp. 195–196°C.

$C_8H_8O_7$ (216.2) Ber. C 44.46 H 3.73 Gef. C 44.55 H 3.78

1d: Ausb. 0.60 g (43%); Schmp. 148–149°C. – IR: 3700 cm^{-1} (3-OH) ($c = 10^{-4}$ in CCl_4).

$C_9H_{10}O_7$ (230.2) Ber. C 46.96 H 4.38 Gef. C 46.70 H 4.37

α ,3,4-Trimethoxy-5-oxo- $\Delta^{2(5H),\alpha}$ -furanessigsäure-methylester (1e): Zu 30 g **1a**, die in 100 ml Dioxan suspendiert werden, gibt man unter kräftigem Rühren und Kühlen mit Eiswasser so lange ätherische Diazomethanlösung, bis die Lösung nicht mehr sauer reagiert und ein Dünnschichtchromatogramm (Kieselgel/Benzol) ein einheitliches Produkt zeigt. Dabei geht **1a** in Lösung. Der nach Einengen verbleibende Sirup wird zur Befreiung von dunklen Verunreinigungen auf eine kurze Kieselgelsäule gegeben und **1e** mit Benzol extrahiert. Nach Einengen nimmt man in wenig Äther auf. Im Kühlschrank erfolgt Kristallisation. Ausb. 31 g (87%); Schmp. 36–37°C.

$C_{10}H_{12}O_7$ (244.2) Ber. C 49.19 H 4.95

Gef. C 49.37 H 4.94 Mol.-Masse 244 (MS)

Will man die Methylierung in Wasser vornehmen, so löst man 10 mg **1a** in 2 ml Wasser und gibt ätherische Diazomethanlösung hinzu, bis die wäbr. Phase vollständig entfärbt ist. Die ätherische Phase wird wie vorstehend dünnschichtchromatographisch auf Vollständigkeit des Umsatzes geprüft. Danach wird der Äther mit NaHCO_3 -Lösung gewaschen, mit Na_2SO_4 getrocknet, auf 1 ml eingengt und mit Pentan bis zur gerade wieder verschwindenden Trübung versetzt. Im Kühlschrank erfolgt Kristallisation. Ausb. 80 mg (70%). — NMR (CDCl_3): CH_3 δ = 3.83 ppm s, 3.88 s, 3.90 s, 4.10 s.

3,4-Dihydroxy-5-oxo-1-phenyl-3-pyrrolin- $\Delta^{2,\alpha}$ -glycolsäure, Aniliniumsalz (3): Zu 250 mg **1a** oder der äquivalenten Menge seines Pyridiniumsalzes¹¹ in 10 ml Methanol werden 1.5 g Anilin gegeben. Nach 2.5 stdg. Kochen wird das Methanol im Rotationsverdampfer entfernt. Auf CHCl_3 -Zugabe kristallisiert **3**. Aus wenig Acetonitril 0.35 g (81%) gelbe Kristalle, Schmp. 120–121°C.

$[\text{C}_6\text{H}_8\text{N}] \text{C}_{12}\text{H}_8\text{NO}_6$ (356.3) Ber. C 60.67 H 4.53 N 7.86 Gef. C 60.72 H 4.50 N 7.86

dl-2-Hydroxy- α ,3,4-trimethoxy-5-oxo-3-pyrrolin-2-acetamid (5a): Die Lösung von 31 g **1e** in 500 ml Methanol sättigt man mit Ammoniak. Nach 24 h wird zur Trockne eingengt und der Rückstand mit Methanol gelöst. Durch Behandlung mit Aktivkohle bringt man die Lösung auf eine hellgelbe Farbe und engt sie dann auf ca. 60 ml ein. Auf Zugabe von Äther erfolgt Kristallisation, die im Kühlschrank vervollständigt wird. Die Kristalle werden mehrfach aus Methanol umkristallisiert und dünnschichtchromatographisch auf Isomerenfreiheit geprüft (Kieselgel, CHCl_3 /Methanol/Wasser 81 : 15 : 4).

Isomeres A: Ausb. 9.4 g (30%), Schmp. 201–202°C. — NMR (D_2O): α -H δ = 4.00 ppm, CH_3 3.50 s, 3.72 s, 4.10 s.

$\text{C}_9\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_6$ (246.2) Ber. C 43.90 H 5.73 N 11.38 Gef. C 43.76 H 5.83 N 11.30

Zur Isolierung des 2. Isomeren B wird die Mutterlauge der ersten Kristallisation zum Sirup eingengt und dieser in wenig heißem Methanol aufgenommen. Die Kristalle werden mehrfach aus Methanol umkristallisiert und dünnschichtchromatographisch auf Isomerenfreiheit geprüft. Ausb. 6.3 g (20%), Schmp. 173–174°C. — NMR (D_2O): α -H δ = 3.97 ppm s, CH_3 3.40 s, 3.79 s, 4.10 s.

$\text{C}_9\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_6$ (246.2) Ber. C 43.90 H 5.73 N 11.38 Gef. C 44.04 H 5.74 N 11.17

dl- α ,2,3,4-Tetramethoxy-5-oxo-3-pyrrolin-2-acetamid (5b): Zu einer Lösung von 246 mg des betreffenden Isomeren A oder B von **5a** gibt man einen solchen Überschuß an Diazomethan, daß die Lösung nach Stehenlassen über Nacht noch gelb gefärbt ist. Sie wird eingengt und der Rückstand aus Methanol oder Essigester umkristallisiert. Dünnschichtchromatographische Prüfung auf Isomerenfreiheit (Aceton/Benzol 10 : 3 oder Essigester).

5b aus dem Isomeren A von **5a**: Ausb. 0.23 g (90%), Schmp. 188–189°C.

$\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_6$ (260.3) Ber. C 46.15 H 6.20 N 10.76 Gef. C 45.99 H 6.22 N 10.74

5b aus dem Isomeren B von **5a**: Ausb. 0.22 g (85%), Schmp. 186–187°C.

$\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_6$ (260.3) Ber. C 46.15 H 6.20 N 10.76 Gef. C 46.32 H 6.24 N 10.57

α ,3,4-Trimethoxy-5-oxo-3-pyrrolin- $\Delta^{2,\alpha}$ -acetamid (8): 30.5 g **5a** werden in 100 ml Pyridin gelöst. 200 ml Acetanhydrid werden hinzugefügt. Nach einer Woche engt man die Lösung zur Trockne ein und kristallisiert den Rückstand aus Methanol um. Ausb. 21 g (74%), Schmp. 182–184°C. — UV ($c = 10^{-3}$ in Methanol): λ_{max} 303 nm. — NMR ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): CH_3 δ = 3.61 ppm s, 3.90 s, 4.00 s.

$\text{C}_9\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_5$ (228.2) Ber. C 47.37 H 5.30 N 12.28 Gef. C 47.35 H 5.30 N 12.30

N-(Hydroxymethyl)- α ,3,4-trimethoxy-5-oxo-3-pyrrolin- $\Delta^{2,\alpha}$ -acetamid (7) und N,N'-Methylenbis(α ,3,4-trimethoxy-5-oxo-3-pyrrolin- $\Delta^{2,\alpha}$ -acetamid) (6): Zu 1.14 g **8** in 5 g Essigsäure werden 0.5 g

Formalin und 1 ml verd. Salzsäure gegeben. Beim Aufkochen geht alles in Lösung. Nach 10 h wird zur Trockne eingengt und der Rückstand in 20 ml Essigester aufgeköcht. 7 löst sich, 6 bleibt zurück. Der Essigester wird eingengt. Auf Pentanzugabe kristallisiert 7.

7: Ausb. 0.90 g (70%), Schmp. 163–164 °C.

$C_{10}H_{14}N_2O_6$ (258.2) Ber. C 46.51 H 5.46 N 10.85 Gef. C 46.40 H 5.44 N 10.95

6: Ausb. 0.12 g (5%), aus Essigester Schmp. 251–252 °C.

$C_{19}H_{24}N_4O_{10}$ (468.4) Ber. C 48.72 H 5.16 N 11.96 Gef. C 48.45 H 5.05 N 12.06

$\alpha,3,4$ -Trimethoxy-5-oxo-3-pyrrolin- $\Delta^{2,\alpha}$ -acetonitril (10): 0.30 g 8 werden 15 h mit 10 ml Chlorameisensäure-methylester gekocht. Der nach dem Einengen verbleibende Rückstand wird aus Cyclohexan umkristallisiert. Ausb. 0.15 g (54%), Schmp. 190–191 °C.

$C_9H_{10}N_2O_4$ (210.2) Ber. C 51.43 H 4.80 N 13.33 Gef. C 51.59 H 4.78 N 13.47

dl-5-Hydroxy- $\alpha,3,4$ -trimethoxy- $\Delta^{2(5H),\alpha}$ -furanessigsäure-methylester (12a): 3.5 g 1e werden in 270 ml Methanol gelöst. Nach Zugabe von 800 mg PtO₂ wird eine Woche bei 100 at und 50 °C hydriert. Im Dünnschichtchromatogramm (Methanol/Benzol 1 : 10) sind sehr viele Flecken zu erkennen. Über eine Kieselgelsäule (Benzol/Essigester 1 : 1) wird die Fraktion mit dem R_F-Wert 0.38 (bezogen auf 1e) abgetrennt. Sie wird eingengt und aus Äther/Pentan umkristallisiert. Ausb. 0.35 g (10%), Schmp. 149–150 °C. – NMR ([D₆]DMSO + D₂O): 5-H δ = 4.63 ppm s, CH₃ 3.64 s, 3.73 s, 4.10 s.

$C_{10}H_{14}O_7$ (246.2) Ber. C 48.78 H 5.73 Gef. C 48.94 H 5.86

dl-5-Acetoxy- $\alpha,3,4$ -trimethoxy- $\Delta^{2(5H),\alpha}$ -furanessigsäure-methylester (12b): 50 mg 12a werden in 1 ml Pyridin und 5 ml Acetanhydrid in Lösung gebracht. Nach 24 h wird zur Trockne eingengt. Der Sirup kristallisiert; er wird aus Äther/Pentan umkristallisiert. Ausb. 47 mg (80%), Schmp. 65–66 °C.

$C_{12}H_{16}O_8$ (288.2) Ber. C 50.00 H 5.59 Gef. C 50.36 H 5.66

dl- $\alpha,3,4$ -Trimethoxy-5-oxo- $\Delta^{2,\alpha}$ -pyrrolidinacetamid (14) und *dl*- $\alpha,3,4$ -Trimethoxy-5-oxo-3-pyrrolin-2-acetamid (13): Zu 2.0 g 8 in 270 ml Methanol werden 300 mg PtO₂ hinzugefügt. Es wird eine Woche bei 100 at und 50 °C hydriert. Der nach Einengen verbleibende, teilweise kristalline Rückstand wird in siedendem Methanol gelöst. 14 kristallisiert aus. Ausb. 0.30 g (15%), Schmp. 224–225 °C. – UV ($c = 10^{-3}$ in Methanol): $\lambda_{\max} = 265$ nm.

$C_9H_{14}N_2O_5$ (230.2) Ber. C 46.95 H 6.13 N 12.17 Gef. C 46.74 H 6.14 N 12.09

Darauf wird die Mutterlauge auf ein kleines Volumen eingengt und mit Äther versetzt. 13 kristallisiert aus. Ausb. 1.0 g (50%), Schmp. 157–158 °C. – UV ($c = 10^{-3}$ in Methanol): $\lambda_{\max} = 232$ nm.

$C_9H_{14}N_2O_5$ (230.2) Ber. C 46.95 H 6.13 N 12.17 Gef. C 46.81 H 6.07 N 12.10

13: 10 g 8 werden in 150 ml Äthanol suspendiert. 50 ml Hydrazinhydrat und unter gutem Rühren bei 40 °C innerhalb von 3 h 3.5 g Raney-Nickel werden hinzugegeben. Danach rührt man 1 g Aktivkohle ein, filtriert und engt die Lösung zur Trockne ein, zuletzt an der Ölpumpe. Beim Aufnehmen des Sirups in Aceton erfolgt Kristallisation. Aus Methanol/Äther Ausb. 7.5 g (74%), Schmp. 145–150 °C.

$C_9H_{14}N_2O_5$ (230.2) Ber. C 46.95 H 6.13 N 12.17 Gef. C 46.94 H 6.13 N 12.37

3,4-Dimethoxy-5-oxo-3-pyrrolin- $\Delta^{2,\alpha}$ -acetamid (17): Zu einer Lösung von 2.0 g 13 in 30 ml Äthanol gibt man 3 g Raney-Nickel und rührt 2 d bei 40 °C. Danach gibt man Aktivkohle zur Lösung, zentrifugiert und filtriert. Nach Einengen nimmt man den grünen Rückstand in Aceton auf und entfernt über eine kurze Kieselgelsäule (Aceton) die Nickelsalze. Die Lösung wird eingengt, und

die Kristalle werden aus Aceton umkristallisiert. Ausb. 0.80 g (47%), Schmp. 210–211°C. – UV ($c = 10^{-3}$ in Methanol): $\lambda_{\max} = 290$ nm.

$C_8H_{10}N_2O_4$ (198.2) Ber. C 48.49 H 5.09 N 14.14 Gef. C 48.68 H 5.21 N 14.07

Schneller und mit besserer Ausbeute verläuft die Reaktion, wenn man 2.0 g **13** in 10 ml heißem Methanol löst und die Lösung von 2 g Natrium in 5 ml Methanol hinzugibt. Nach 30 min wird auf die Hälfte eingeeengt und mit verd. Salzsäure angesäuert. Ausb. 1.38 g (80%). – NMR ($[D_6]$ DMSO): α -H $\delta = 5.60$ ppm s.

dl-3,4-Dimethoxy-5-oxo-3-pyrrolin-2-acetamid (**20**): Zu 6 g **17** in 100 ml Äthanol gibt man 10 g Raney-Nickel und tropft bei 40°C unter gutem Rühren innerhalb von 3 h 50 ml Hydrazinhydrat zu. Nach 6 h gibt man Aktivkohle zur Lösung und filtriert. Nach Einengen entfernt man über eine kurze Kieselsäule (Aceton) Nickelsalze. Aus Methanol/Äther Ausb. 4.5 g (74%), Schmp. 169°C.

$C_8H_{12}N_2O_4$ (200.2) Ber. C 48.00 H 6.04 N 13.99 Gef. C 48.03 H 6.04 N 13.69

Man kann **20** auch aus **8** herstellen, ohne die Zwischenstufen zu isolieren; Ausb. 73% (bezogen auf **8**). – NMR (D_2O): CH_2 $\delta = 2.23$ –3.11 ppm m, 2-H 4.20–4.43 q.

dl-3,4-Dimethoxy-5-oxopyrrolidin-2-acetamid (**19a**): Zu 600 mg **20** in 10 ml Eisessig gibt man 50 mg Palladiummohr und hydriert bei Raumtemp., bis die äquivalente Menge Wasserstoff absorbiert ist. Die Lösung wird filtriert und der Eisessig an der Ölpumpe entfernt. Der kristalline Rückstand wird aus Methanol umkristallisiert. Ausb. 0.540 g (89%), Schmp. 252°C.

$C_8H_{14}N_2O_4$ (202.2) Ber. C 47.52 H 6.98 N 13.85 Gef. C 47.40 H 6.94 N 13.83

dl-1,N-Diacetyl-3,4-dimethoxy-5-oxopyrrolidin-2-acetamid (**19b**): Zu 500 mg **19a**, suspendiert in 40 ml Acetanhydrid, gibt man unter Eiskühlung 1 ml Schwefelsäure. Unter Rühren tritt Lösung ein. Nach 3 h gießt man unter Rühren in ein Becherglas, das 5 g $NaHCO_3$, 20 ml Wasser, 20 g Eis und 50 ml $CHCl_3$ enthält, und rührt 5 min. Die $CHCl_3$ -Phase wird mit Wasser gewaschen und das $CHCl_3$ zusammen mit restlichem Acetanhydrid an der Ölpumpe entfernt. Der Sirup wird in Essigester aufgenommen. Auf Pentanzugabe erfolgt Kristallisation. Ausb. 600 mg (85%), Schmp. 114–115°C. – NMR (CD_3CN): $CH_3 + CH_2$ $\delta = 2.71$ –3.15 ppm, 3- und 4-H 3.94–4.08 m, 2-H 4.50–4.66 m.

$C_{12}H_{18}N_2O_6$ (286.3) Ber. C 50.35 H 6.34 N 9.79 Gef. C 50.49 H 6.32 N 9.65

dl-4-Acetamido-2,3-dimethoxyadipinsäure-dimethylester (**18**): Zu 1.0 g **19a** gibt man 60 ml methanolische HCl-Lösung (Methanol bei Raumtemp. mit HCl gesättigt) und rührt bei 55°C 17 h. Dann entfernt man das Lösungsmittel und rührt den Rückstand mit 20 ml Acetanhydrid und 1 ml Pyridin 10 h. Nach Einengen zur Trockne wird in $CHCl_3$ aufgenommen, mit Wasser gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Dann wird auf ein kleines Volumen eingeeengt und Pentan bis zur Trübung hinzugegeben. Ausb. 1.0 g (69%), Schmp. 110–111°C. – NMR (C_6D_6): CH_2 $\delta = 2.38$ bis 2.44 ppm d, 2- und 3-H 3.55–3.78 m, 4-H 4.78–5.05 m.

$C_{12}H_{21}NO_7$ (291.3) Ber. C 49.48 H 7.27 N 4.81 Gef. C 49.35 H 7.15 N 5.09

[162/75]