

Heterocyclische β -Enaminoester, 15¹⁾

Zur Addition von 2-Amino-4,5-dihydro-3-furancarbonsäure-äthylestern an Acetylen-carbonsäureester

Heinrich Wamhoff* und Jürgen Hartlapp²⁾

Organisch-Chemisches Institut der Universität Bonn,
D-5300 Bonn, Max-Planck-Str. 1

Eingegangen am 4. August 1975

2-Amino-4,5-dihydro-3-furancarbonsäure-äthylester (1a–d) reagieren mit Propiolsäure-methylester (2a) zu den Cyclopropanen 11a–c, den Oxepinen 4a, b und den Furo[2,3-*b*]pyridinen 7a–c, 9a–c. Acetylen-carbonsäure-dimethylester (2b) reagiert in einer 1:2-Umsetzung zu den Addukten 5a–d und gleichfalls zu Furo[2,3-*b*]pyridinen (7d–k, 9d–f). Die Bildungsmechanismen werden erörtert und die Strukturen mit Hilfe der Spektren, durch Abbaureaktionen (zu 15–24) sowie durch unabhängige Synthese (9f) gesichert.

Heterocyclic β -Enamino Esters, 15¹⁾

The Addition of Ethyl 2-Amino-4,5-dihydro-3-furancarboxylates to Acetylenecarboxylates

Ethyl 2-amino-4,5-dihydro-3-furancarboxylates (1a–d) react with methyl propiolate (2a) to give the cyclopropanes 11a–c, the oxepines 4a, b, and the furo[2,3-*b*]pyridines 7a–c, 9a–c. Dimethyl acetylenedicarboxylate (2b) reacts with 1a–d to yield the 1:2-adducts 5a–d and the furo[2,3-*b*]pyridines 7d–k, 9d–f. The mechanisms of these reactions are discussed. The structures are proved unambiguously by their spectra as well as by decomposition reactions (to 15–24). An independent synthesis of 9f has been performed.

Propiolsäure- und Acetylen-carbonsäureester sind vielseitige Reaktionspartner in zahlreichen, präparativ wertvollen Additions- und Cyclisierungsreaktionen³⁾, Umsetzungen mit Enaminen⁴⁾, Enaminoestern⁵⁾ und heterocyclischen Aminen^{5,6)}, den Strukturelementen heterocyclischer β -Enaminoester⁷⁾, wurden in der neueren Literatur mehrfach beschrieben.

¹⁾ 14. Mittel.: H. Wamhoff und B. Wehling, Chem. Ber. 108, 2107 (1975).

²⁾ Aus der Dissertation J. Hartlapp, Univ. Bonn 1975.

³⁾ E. Winterfeldt, in W. Foerst, Neuere Methoden der präparativen organischen Chemie, Bd. VI, S. 230, Verlag Chemie, Weinheim/Bergstr. 1971; M. Baumgarth, Chem.-Ztg. 96, 361 (1972).

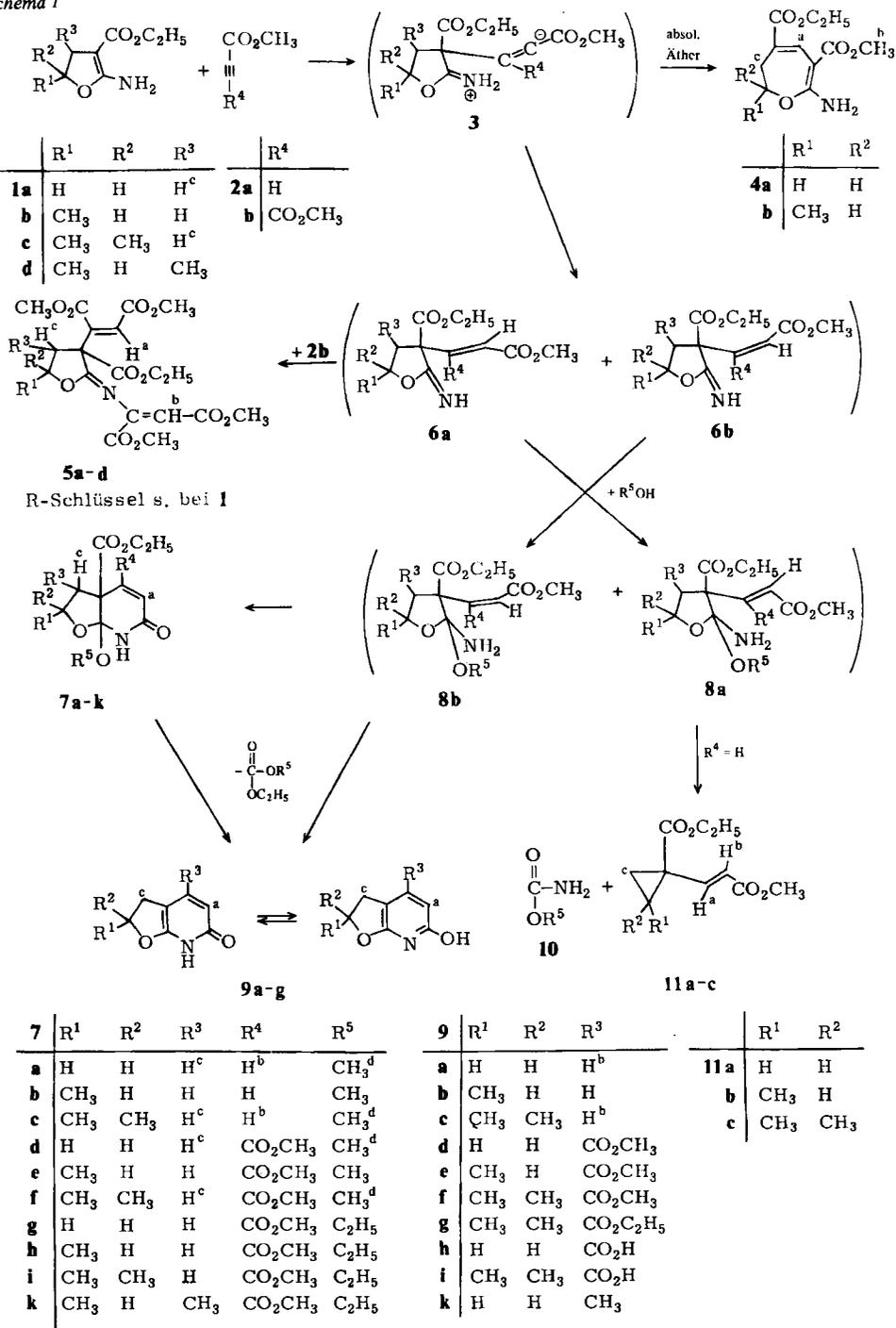
⁴⁾ ^{4a)} A. G. Cook, Enamines, Synthesis, Structure and Reactions, Marcel Dekker, New York 1969. — ^{4b)} K. C. Brannock, R. D. Burpitt, V. W. Goodlett und J. G. Thweatt, J. Org. Chem. 29, 818 (1964). — ^{4c)} C. F. Huebner, L. Dorfman, M. M. Robinson, E. Donoghue, W. G. Pierson und P. Strachan, ebenda 28, 3134 (1963). — ^{4d)} G. A. Berchtold und G. F. Uhlig, ebenda 28, 1459 (1963).

⁵⁾ W. Bottomely, Tetrahedron Lett. 1967, 1997; J. G. Wilson und W. Bottomely, J. Heterocycl. Chem. 4, 360 (1967).

⁶⁾ ^{6a)} H. Reimlinger, M. A. Peiren und R. Merényi, Chem. Ber. 105, 103 (1972). — ^{6b)} G. R. Lappin, J. Org. Chem. 26, 2350 (1961). — ^{6c)} F. Troxler, H. P. Weber, A. Jaunen und H. R. Loosli, Helv. Chim. Acta 57, 3750 (1974). — ^{6d)} D. W. Dunwell und E. Delme, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1 1973, 1588. — ^{6e)} Y. Iwanami, Bull. Chem. Soc. Japan 44, 1314 (1971) [C. A. 75, 4799 (1971)].

⁷⁾ H. Wamhoff, Chem. Ber. 101, 3377 (1968).

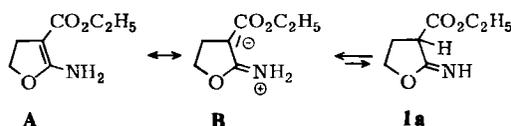
Schema 1



In der vorliegenden Arbeit wird die Reaktionsbereitschaft von 2-Amino-4,5-dihydro-3-furancarbonsäure-äthylestern, typischen Vertretern aus der Reihe heterocyclischer β -Enaminoester ⁷⁾, gegenüber Acetylen-mono- und -dicarbonsäureestern untersucht.

Bei der Einwirkung der Acetylenester **2a, b** auf die Dihydrofurane **1a–d** setzt eine unkontrollierte, stark exotherme Reaktion ein, die zum heftigen Aufsieden des Reaktionsgemisches führt und ein unübersichtliches Gemisch aus Zerfalls-, Umlagerungs-, Dimerisierungs- und Additionsprodukten liefert.

Aus der Umsetzung von Propiolsäureestern (**2a**) mit β -Aminoacrylsäureestern ist bekannt ⁵⁾, daß die Addition stets am elektronenreichen C ^{β} erfolgt. Auch bei den heterocyclischen β -Enaminoestern resultiert aus Protonierungsexperimenten ^{8a)}, daß das C-3-Atom der Ort größter Elektronendichte ist. Daher kann man der Grenzform **B** einen hohen Anteil in der elektronischen Beschreibung des Dihydrofurans **1** einräumen ⁸⁾:



Offenbar greift dieses nucleophile C ^{β} -Atom die aktivierte Dreifachbindung der Acetylenester an (Phenylpropiolsäure und Tolan reagieren nicht mit **1a–d**). Dabei läßt sich zunächst eine Entstehung der Primärstufen **3, 6** und **8** mutmaßen, die jedoch nicht faßbar sind. Ferner ist an der entstehenden Doppelbindung die Bildung von *cis*- und *trans*-Isomeren diskutierbar. Deren Folgeprodukte sind **4, 5, 7, 9** und **11** (siehe Schema 1).

Untersuchungen zum sterischen Verlauf der Addition an die aktivierte Dreifachbindung liegen für die Reaktionen vor, in welchen durch Anlagerung von Alkoholen oder Aminen heterosubstituierte Malein- oder Fumarsäure-Derivate resultieren ⁹⁾. Bei der thermischen Addition von Alkoholen und sek. Aminen entstehen Maleinsäure-Derivate. Katalysierte Addition von Alkoholen sowie thermische Addition primärer Amine liefert hingegen überwiegend Fumarsäure-Derivate ⁹⁾. Addition von Propiolsäure an CH-acide Nitrile ergibt stets *cis*- und *trans*-Produkte ¹⁰⁾.

Orientierende Versuche zur Addition von **2b** an die α -Cyanlactone **12** liefern ein Gemisch aus *cis*- und *trans*-Produkten **13**, deren Produktverhältnis von den Reaktionsbedingungen (thermisch, Katalyse mit Triäthylamin) und von der Substitution am Lactonring abhängt (s. Tab. 1).

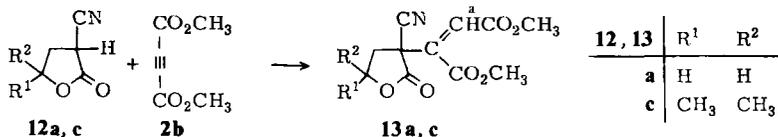
Tab. 1. *cis-trans*-Verhältnis bei **13a, c** und chemische Verschiebung des Vinylprotons H^a (TMS $\tau = 10$)

Addition	13	<i>cis</i> : <i>trans</i>	τ_{cis}	τ_{trans}
therm.	a	1 : 3	3.38	3.05
therm.	c	7 : 1	3.31	3.10
katalyt.	a	3 : 1	3.38	3.05
katalyt.	c	10 : 1	3.31	3.10

⁸⁾ ^{8a)} H. Wamhoff, Tetrahedron **26**, 3849 (1970). — ^{8b)} F. Korte und K. Trautner, Chem. Ber. **95**, 281 (1962). — ^{8c)} F. Korte und H. Wamhoff, ebenda **97**, 1970 (1964).

⁹⁾ ^{9a)} K. Herbig, R. Huisgen und H. Huber, Chem. Ber. **99**, 2547 (1966). — ^{9b)} E. Winterfeldt und H. Preuss, ebenda **99**, 450 (1966). — ^{9c)} J. E. Dolfini, J. Org. Chem. **30**, 1298 (1965).

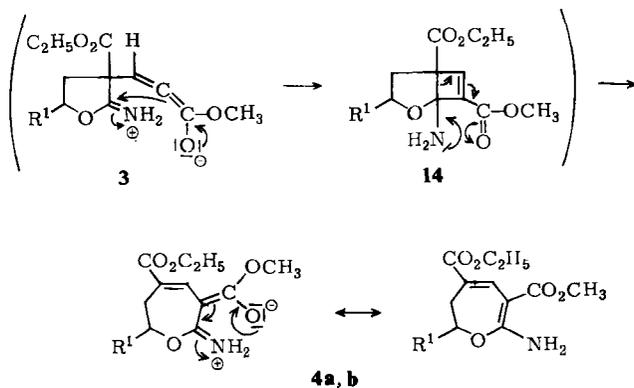
¹⁰⁾ ^{10a)} E. Urech, E. Tagmann, E. Sury und K. Hoffmann, Helv. Chim. Acta **36**, 1809 (1953). — ^{10b)} R. Paul, R. P. Williams und E. Cohen, J. Med. Chem. **17**, 539 (1974).



cis-Addition von 1a–d an 2a und Folgeprodukte

Kontrollierte Addition der 2-Amino-4,5-dihydro-3-furancarbonsäure-äthylester **1a–c** an Propiolsäure-methylester (**2a**) ergibt in 10proz. Ausbeute die 1-[2-(Methoxycarbonylvinyl)]-1-cyclopropanecarbonsäure-äthylester **11a–c**. Bei Reaktion in Äthanol isoliert man ferner Äthylurethan (**10**). **11a–c** zeigen im ¹H-NMR-Spektrum durchweg eine *trans*-Anordnung des 2-(Methoxycarbonyl)vinyl-Teiles ($J_{H,H} = 15.5–16.0$ Hz). Ein ähnlicher 2,2-Dimethyl-1-vinyl-1-cyclopropanecarbonsäure-methylester wurde vor kurzem bekannt¹¹⁾.

Bei der Reaktion von **1a, b** mit **2a** in absol. Lösungsmitteln (Äther, Aceton, Toluol) werden zusätzlich die Oxepinderivate **4a, b** isoliert. Verbindungen dieses Typs sind bekannt¹²⁾. So entstehen Benzoxepine durch Cycloaddition von Acetylendicarbonsäureestern an Benzofuran und nachfolgende Ringöffnung¹³⁾. Für die Bildung des Oxepins **4** diskutieren wir daher den folgenden Weg:



Obgleich wir bei dieser Reaktion kein Zwischenprodukt nachweisen konnten, wurden derartige 2-Oxabicyclo[3.2.0]hept-6-ene (wie z. B. **14**) bereits gefaßt^{13, 14)} und werden heute bei der Cycloaddition von **2a, b** an Enamine allgemein als Primäraddukte angenommen^{4, 15)}.

¹¹⁾ A. Schmidt und G. Köbrich, *Tetrahedron Lett.* **1974**, 2561.

¹²⁾ E. E. Schweizer und W. E. Parham, *J. Amer. Chem. Soc.* **82**, 4085 (1960); J. Meinwald, D. W. Dicker und N. Danieli, ebenda **82**, 4087 (1960).

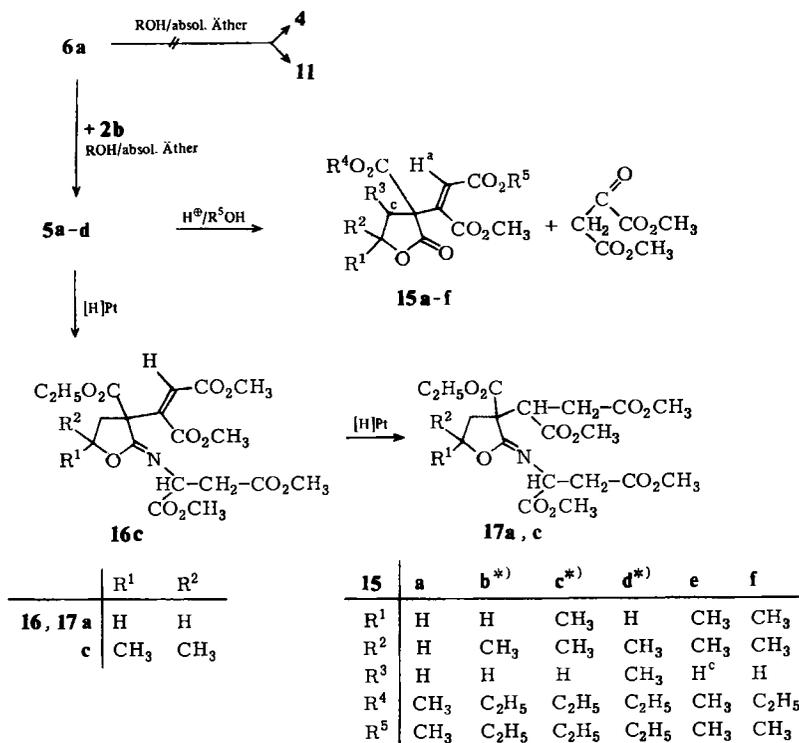
¹³⁾ D. N. Reinhoudt und C. G. Kouwenhoven, *Tetrahedron Lett.* **1972**, 5203; *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas* **93**, 129 (1974); vgl. auch K. C. Brannock, R. D. Burpitt, V. W. Goodlett und J. G. Thweatt, *J. Org. Chem.* **28**, 1464 (1963).

¹⁴⁾ L. A. Paquette, J. H. Barret, R. P. Spitz und R. Pitcher, *J. Amer. Chem. Soc.* **87**, 3417 (1965); M. P. Servé und H. M. Rosenberg, *J. Org. Chem.* **35**, 1237 (1970).

¹⁵⁾ R. M. Acheson und G. Paglietti, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1973**, 665; D. N. Reinhoudt und C. G. Leliveld, *Tetrahedron Lett.* **1972**, 3119; D. N. Reinhoudt und C. G. Kouwenhoven, *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas* **92**, 865 (1973); M.-S. Lin und V. Snieckus, *J. Org. Chem.* **36**, 645 (1971).

Die Cyclopropane **11 a–c** entstehen durch Fragmentierung der intermediären Iminotetrahydrofurane **6**, die jedoch mit mäßiger Geschwindigkeit abläuft; denn als Nebenreaktion beobachtet man Ringschlußreaktionen (s. **6 b** \rightarrow **8 b** \rightarrow **7, 9**; *trans*-Additionsprodukte) und Hydrolysen zu nicht näher identifizierten γ -Lactonen.

Im Gegensatz zu **2 a** reagiert der reaktionsfähigere Acetylendicarbonsäureester **2 b** mit dem intermediären Iminotetrahydrofuran **6 a** zu den 1:2-Addukten **5 a–d**. Daneben lassen sich weder Ringerweiterungsprodukte vom Typ **4** nachweisen, noch wird eine Fragmentierung zu Cyclopropanen **11** beobachtet.



^{*)} Siehe Exper. Teil bei **15c**.

Die Strukturen von **5 a–d** werden durch ihre spektroskopischen Daten sowie durch Abbaureaktionen gesichert. Im IR-Spektrum findet man neben Esterbanden bei 1720 bis 1735 cm^{-1} eine C=N-Schwingung bei 1680–1695 und eine C=C-Bande bei 1620 bis 1630 cm^{-1} . Im ¹H-NMR-Spektrum beobachtet man erwartungsgemäß zwei Vinylsignale (Vinyliminogruppierung $\tau = 2.7\text{--}2.9$; Vinylrest $\tau = 3.7\text{--}3.9$). – Siehe Tab. 2.

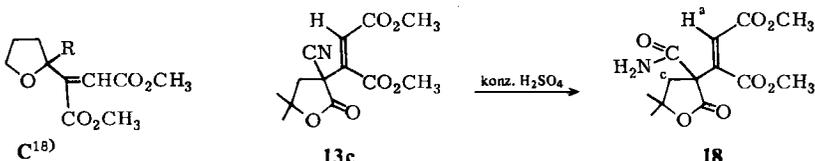
Saure Hydrolyse von **5 a–d** führt zu den Lactonen **15 a–f**, Oxalessigsäure-dimethylester und Ammoniumchlorid. Im ¹H-NMR-Spektrum liegt das Vinylsignal bei $\tau = 3.6$ bis 3.7. Dies weist auf ein Vorliegen in der (*Z*)-Konfiguration hin (vgl. Tab. 2).

5 a–d sind in zwei Stufen hydrierbar und ergeben die Produkte **17 a, c** (Zwischenstufe **16**), welche im NMR-Spektrum keine Vinylsignale und im IR-Spektrum keine C=C-Banden mehr aufweisen (C=N-Bande: 1690 cm^{-1}).

Tab. 2. Vergleich der chemischen Verschiebungen des Vinylsignals substit. Malein- und Fumarsäureester (in CDCl_3 ; für TMS $\tau = 10$)

	ber. Werte ¹⁶⁾	Malein-säure-dimethylester ¹⁷⁾	Fumar-säure-	$\text{C}^{18)}$	18 (H^a)	15a-f (H^a)	5a-d (H^a)
<i>cis</i>	3.76	3.84	—	3.85	3.80	3.62–3.70	3.69–3.89
<i>trans</i>	3.24	—	3.14	3.3–3.45	—	—	—

Neben den Vergleichssubstanzen $\text{C}^{18)}$ sowie Malein- und Fumarsäureestern¹⁷⁾ kann auch das analog gebaute Lacton **18** zum Beweis der Konfiguration an der exocyclischen Doppelbindung bei **15a-f** und **5a-d** herangezogen werden.



Bei der katalysierten Addition von **2b** an die Cyanlactone **12a, c** wird zumindest für **13c** nahezu vollständig die *cis*-Konfiguration beobachtet (s. Tab. 1). Daher läßt sich für das aus **13c** in hoher Ausbeute entstehende Lacton **18** gleichfalls eine Maleinsäurekonfiguration ((*Z*)-Konfiguration) erwarten.

trans-Addition von **1a-d** an **2a, b** und Folgeprodukte

Die *trans*-Addition von **1a-d** an **2a, b** führt stets zum Ringschluß unter Bildung der Furo[2,3-*b*]pyridine **7a-k**, **9a-f**, vornehmlich in Alkoholen (Methanol ergibt höhere Ausbeuten als Äthanol) bei höheren Temperaturen (s. Schema 1). **7a-k** bilden sich in wechselnden Ausbeuten (**7a-c**: 4%; **7d-k**: 20–40%) und sind trotz ihrer Orthoester-Struktur in neutralen Lösungsmitteln bemerkenswert stabil. Methylierungs- und Hydrierungsversuche sowie Substitutionsversuche an der Carbonylgruppe führen zu keiner Veränderung des Moleküls, während unter alkalischen Bedingungen völlige Zersetzung eintritt.

Die säurekatalysierte Hydrolyse kann zum Strukturbeweis herangezogen werden (s. Schema 2): In HCl /Äthanol oder in Essigsäure wird der Furanring geöffnet unter Entstehung von **20a, b**. Ringschluß der endständigen Hydroxygruppe führt zum Gerüst der Furo[3,2-*c*]pyridine **22b, c** bzw. der Pyrano[4,3-*c*]pyridine **23a, c**. Bei Einwirkung von Phosphoroxychlorid auf **7d-f** resultiert eine chlorierende Ringspaltung des Furanringes zu den (Chloralkyl)pyridinen **19a-c**. Das tertiäre Alkylhalogenid **19c** läßt sich unter diesen Bedingungen glatt in das Spirolacton **21c** überführen. Derartige Spirolactone, wie z. B. **21a, c**, sind nach *Prelog* bzw. *Hoffmann*^{10,19)} auf unabhängigem Wege durch

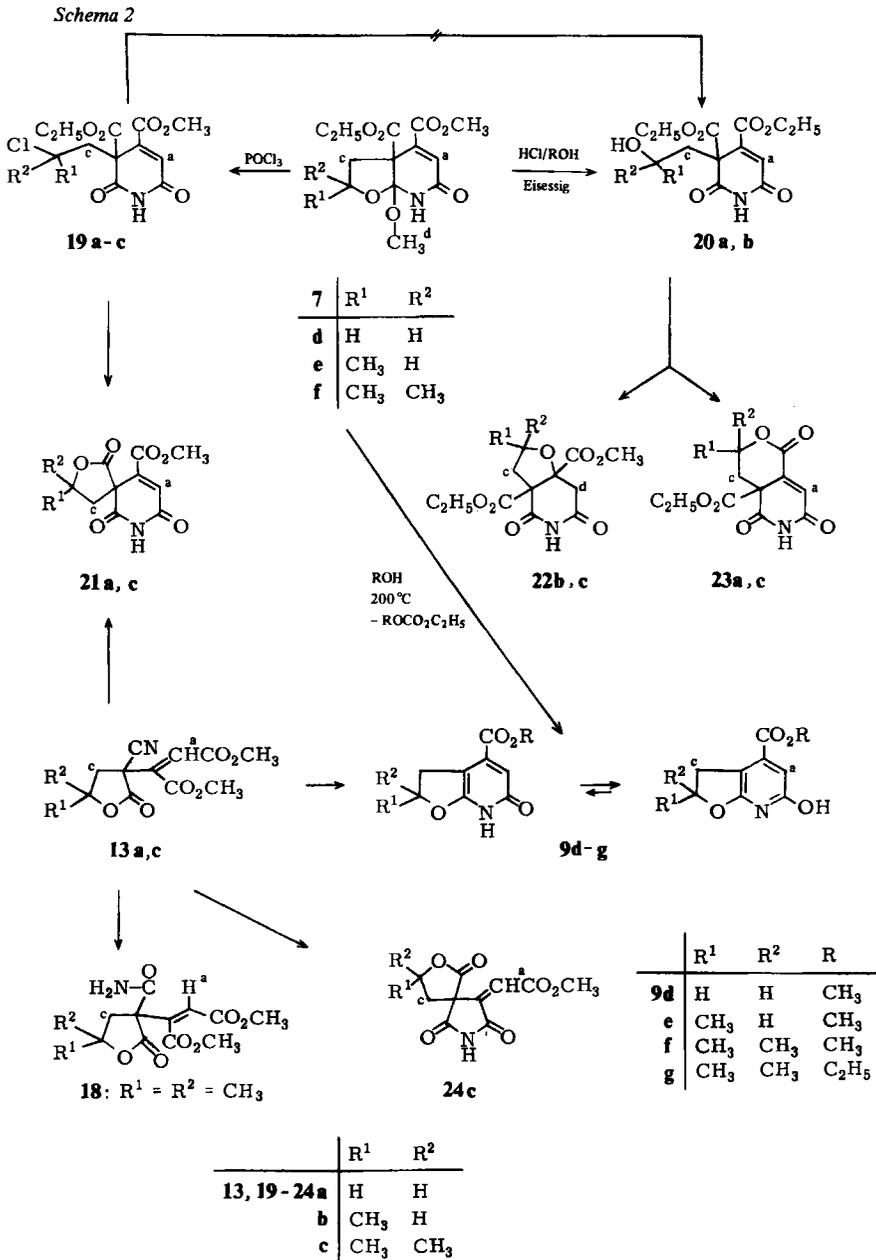
¹⁶⁾ T. Clerc und E. Pretsch, Kernresonanzspektroskopie, 2. Aufl., Teil I, S. 79, Akad. Verlagsges., Frankfurt/Main 1970.

¹⁷⁾ *Sadtler Standard-Spectra* Nr. 723 M, Nr. 110 M, Philadelphia.

¹⁸⁾ P. Singh, J. Org. Chem. **37**, 836 (1972); G. Ahlgren, ebenda **38**, 1369 (1973).

¹⁹⁾ V. Prelog und O. Metzler, Helv. Chim. Acta **29**, 1163 (1946); E. Tugmann, E. Sury und K. Hoffmann, ebenda **35**, 1235 (1952).

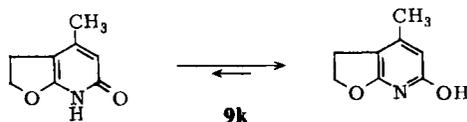
Kondensation geeigneter Vorstufen (13a, c) zugänglich. Auf diesem Wege ist jedoch nur 21a in reiner Form erhältlich; 21c läßt sich im Gemisch mit 18 durch fraktionierte Kristallisation so weit anreichern, daß es NMR- und IR-spektroskopisch identifiziert werden kann.



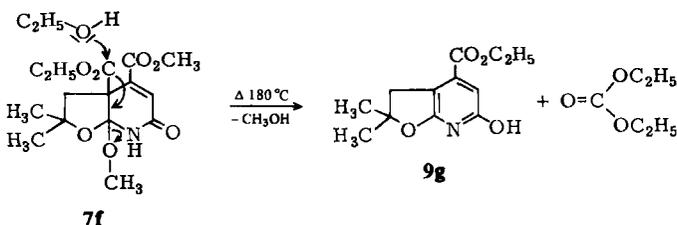
Ein Ringschluß zum 6-gliedrigen Imid ist nur aus der Fumarsäurekonfiguration realisierbar; im Unterschied zu **13a** überwiegt bei **13c** die Maleinsäurekonfiguration (s. Tab. 1).

Die Furo[2,3-*b*]pyridine **9a–f** fallen in Ausbeuten von 10–20% (**9a–c**) und 1–4% (**9d–f**) an.

9k, der einzig bekannte Vertreter dieses Strukturtyps wurde bereits mehrfach untersucht^{20–22}. Studien der tautomeren Strukturen ergaben, daß vorwiegend die Hydroxyform vorliegt²². Dies stellt eine Besonderheit dar, da 2-Hydroxypyridine stets die Lactamform bevorzugen²³. Die an **9a–f** durchgeführten Messungen zeigen ein völlig analoges Verhalten und lassen sich mit den Literaturdaten²² gut in Einklang bringen (s. spektroskop. Teil).

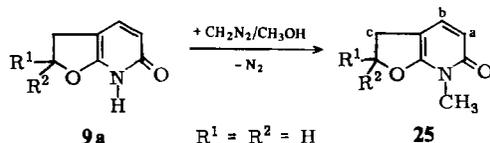


Offenbar stellen **9a–f** Folgeprodukte von **7a–f** dar; in der Tat können **7d–f** durch Erhitzen der alkoholischen Lösungen in **9d–f** übergeführt werden.



Nucleophiler Angriff des Lösungsmittels führt zur Abspaltung von Kohlensäure-diäthylester, der im Falle der Reaktion **7f** → **9g** mit GC eindeutig nachzuweisen ist.

Das Furo[2,3-*b*]pyridin-Gerüst erweist sich als auffallend stabil. Die 4-ständige Estergruppierung in **9d, f** läßt sich mit Alkali glatt zur Carbonsäure **9h, i** verseifen. Eine anschließende Decarboxylierung zu **9a, c** ist nicht gelungen. Mit Diazomethan erfolgt *N*-Methylierung von **9a** zu **25**.



²⁰) J. R. Stevens, R. H. Beutel und E. Chamberlin, *J. Amer. Chem. Soc.* **64**, 1093 (1942).

²¹) L. N. Yakhontov, D. M. Krasnokutskaya, E. M. Peresleni, Y. N. Sheinker und M. V. Rubtsov, *Dokl. Akad. Nauk SSSR* **176**, 613 (1967) [*C. A.* **68**, 78170 (1968)]; E. Ritchie, *Aust. J. Chem.* **9**, 244 (1956).

²²) E. Spinner und G. B. Yeoh, *Tetrahedron Lett.* **1968**, 5691; *J. Chem. Soc. B* **1971**, 279.

²³) ^{23a}) H. Wamhoff, in F. Korte (ed), *Methodicum Chemicum*, Bd. 1, Teil 1, S. 637, Thieme, Stuttgart 1973/Academic Press, New York 1974. — ^{23b}) A. R. Katritzky und J. M. Lagowski, *Advances of Heterocyclic Chemistry*, Bd. I, S. 311, 339ff.; Bd. II, S. 1, 20ff., Academic Press, New York 1963.

Tab. 3. UV- und IR-Spektren

	UV in Methanol, λ [nm] (lg ϵ)		ν_{NH} , ν_{OH}	ν_{CN}	Lacton- C=O	Imid-C=O + Ester-C=O	C=N + Lactam-C=O	C=C	Cyclopropan ν -Deform.
4a	327 (4.31), 275 (3.15)	KBr	3370, 3290, 3260, 3200			1730, 1720	1670, 1660, 1620, 1590		
5a		KBr				1735, 1720	1690	1620	
5c		CHCl ₃				1745, 1720	1680	1620	
7a	220 (sh), 210 (sh)	KBr	3190, 3120, 3070			1745	1685	1625	
7c		CHCl ₃	3400			1725	1675	1615	
7d	250 (sh), 220 (4.17)	CHCl ₃	3375			1735	1680	1630	
7f		KBr	3170, 3050			1750, 1725	1685	1630	
9a	332 (3.44), 297 (3.90), 229 (3.74)	KBr	3300 - 2100				1620, 1600		
9c	331 (3.58), 298 (3.86), 231 (3.75)	CHCl ₃	3200 - 2300				1620, 1600		
9d	370 (sh), 339 (3.71), 235 (sh), 207 (4.24)	KBr	3500 - 2300			1720	1655	1615, 1580	
9f	370 (sh), 339 (3.70), 235 (sh), 207 (4.21)	KBr	3400 - 2200			1720	1630, 1590		
11a	283 (3.85), 224 (3.93)	CHCl ₃				1715 - 1710	1640	1640	1020, 860
11c	283 (3.86), 224 (3.94)	CHCl ₃				1720 - 1700	1640	1640	1020, 860
13a		CHCl ₃					1650	1650	
13c		CHCl ₃		2260	1795	1740 (sh), 1730, 1720		1650	
15e		CHCl ₃		2240	1785	1740 (sh), 1730		1650	
18		CHCl ₃			1765	1740 - 1730		1640	
19a		KBr	3340, 3360		1760	1742, 1725	1685	1645, 1610	
19c		CHCl ₃	3340, 3000			1760, 1730 - 1695	1635	1635	
20a		KBr	3450, 3200, 3080			1765, 1740 - 1695	1635	1635	
21c		KBr	3520, 3180, 3080			1760, 1720 - 1690	1625	1625	
22c		KBr	3200, 3090			1775 (sh), 1770, 1740 (sh), 1730, 1690	1640	1640	
23c		KBr	3200, 3070			1750, 1740, 1720, 1685	1630	1630	
24c		KBr	3440, 3040			1730	1660	1630, 1590	
25	331 (4.00), 238 (3.78)	KBr	3175, 3100			1765 (sh) 1785, 1755, 1740 (sh), 1732, 1710, 1670	1660	1630, 1580	

Tab. 4. ¹H-NMR-Spektren (τ (TMS) = 10)

	NH, OH	H ^b	H ^a	Methylester	H ^d	Äthylester	R ¹	R ²	CH ₃
4a	CDCl ₃		2.16 s	6.29 s		5.86 q, 8.71 t		5.69 t	7.20 t
5a	CDCl ₃	2.75 s	3.89 s	6.22 s (9H), 6.33 s (3H)		5.72 q, 8.72 t		5.35–6.0 m	J = 5 Hz 6.4–7.1 m 7.2–7.8 m
5c	CDCl ₃	2.59 s	3.78 s	6.20 s, 6.21 s, 6.31 s (12H)		5.72 q, 8.73 t	8.54 s (3H)	8.62 s (3H)	6.80 d J = 14 Hz
7a	CDCl ₃	2.87	3.70 d J = 9.5 Hz	6.65 s (3H)		5.88 q, 8.79 t		5.7–6.4 m	6.6–7.3 m 7.7–8.3 m
7c	CDCl ₃	2.25	3.80 d	4.08 dd		5.90 q, 8.80 t	8.61 s (3H)	8.77 s (3H)	7.06 d J = 13.5 Hz
7d	CDCl ₃	1.33	3.28 d	6.18 s (3H)		5.80 q, 8.78 t	5.6–6.4 m		6.5–7.2 m 7.6–8.2 m
7f	CDCl ₃	2.00	3.28 d	6.21 s (3H)		5.88 q, 8.81 t	8.55 s	8.81 s	6.38 d J = 14 Hz
9a	CDCl ₃		2.69 d J = 7 Hz	4.10 d			5.51 t		6.98 t
9c	CDCl ₃		2.79 d J = 8 Hz	3.91 d			8.53 s (6H)		7.15 s
9d	[D ₆]DMSO		3.60 s	6.20 s			5.48 t		6.71 t
9f	[D ₆]DMSO		3.57 s	6.19 s			8.53 s (6H)		6.87 s
	CDCl ₃		3.22 s	6.10 s			8.47 s (6H)		6.79 s
11a	CDCl ₃		2.48 d J = 15.5 Hz	4.32 d		5.81 q, 8.71 t		8.15–8.45 m (4H) 8.70–9.10 m	
11c	CDCl ₃		2.83 d J = 15.5 Hz	4.30 d		5.87 q, 8.73 t	8.80 s	8.89 s	8.39 d J = 5.0 Hz
13a	CDCl ₃		3.05 s 3.38 s (1H)	6.20 s, 6.21 s			5.3–5.8 m		6.8–7.4 m
13c	CDCl ₃		3.10 s 3.31 s (1H)	6.25 s (6H)			8.36 s (3H)	8.46 s (3H)	7.31 s
15c	CDCl ₃		3.65 s	6.21 s, 6.22 s, 6.24 s			8.55 s (6H)		7.00 d
18c	CDCl ₃		3.80 s	6.22 s, 6.30 s			8.51 s (3H)	8.59 s (3H)	6.87 d J = 13.5 Hz
19a	CDCl ₃		2.87 d	6.11 s		5.79 q, 8.79 t		6.3–6.6 m	7.05–7.4 m
19c	CDCl ₃		3.00 s	6.20 s		5.88 q, 8.80 t	8.45 s	8.51 s	6.90 s
20a	CDCl ₃		2.90 s			5.69 q, 8.67 t, 5.81 q, 8.80 t	6.1–6.6 m		7.1–7.7 m
	[D ₆]DMSO		3.06 s	6.10 s		5.72 q, 8.72 t, 5.88 q, 8.87 t	6.6–6.9 m		7.4–7.7 m
21c	CDCl ₃		2.92 s	6.21 s			8.28 s	8.35 s	7.45 d
	[D ₆]DMSO		3.15 s	6.21 s			8.40 s	8.47 s	7.2–7.8 m
22c	CDCl ₃		3.10 s	6.21 s		6.75 q (2H)	8.60 s	8.81 s	7.16 s
23c	CDCl ₃		3.10 s	6.21 s		5.81 q, 8.72 t	8.50 s	8.67 s	7.10 d J = 15 Hz
24c	[D ₆]DMSO		3.10 s	6.30 s			8.44 s (6H)		7.19 d J = 14 Hz
25	CDCl ₃		2.90 d J = 8.5 Hz	4.10 d			5.32 t		6.93 t

Spektroskopischer Teil

Die beschriebenen Strukturen werden durch ihre IR- und $^1\text{H-NMR}$ -Spektren gestützt.

Cyclopropanderivate 11

Im IR-Spektrum treten die typischen Cyclopropan-Deformationsschwingungen²⁴⁾ bei 1020 und 860 cm^{-1} auf. Die NMR-Spektren weisen auf *trans*-Konfiguration der Doppelbindung hin ($J = 16\text{ Hz}$). Bei 11 c bilden CH_2 ein AB-System ($J = 5.5\text{ Hz}$) (s. Tab. 3, 4).

Oxepinderivate 4 a, b

4 a, b besitzen für heterocyclische β -Enaminoester typische spektroskopische Eigenschaften²⁵⁾: Das UV-Spektrum deutet auf eine erhebliche Delokalisierung des Enaminocarbonyl-Chromophors hin. Durch Erweiterung der Konjugation um eine weitere Doppelbindung und Estergruppe erscheint im UV-Spektrum neben dem bekannten²⁶⁾ Maximum bei 275 nm ($\lg \epsilon = 3.15$) eine weitere bathochrom verschobene Bande bei 327 nm ($\lg \epsilon = 4.31$). Auch die IR-Spektren belegen diese starke Konjugation. Typische Esterschwingungen (um $1700\text{--}1730\text{ cm}^{-1}$) fehlen. Ähnlich früheren Vorschlägen^{25, 26)} bezeichnen wir die Banden bei 1680–1650, 1620–1610 und 1590 cm^{-1} als gekoppelte Enaminoesterbanden I, II und III.

Bei 4 a, b läßt sich eine intramolekulare Chelatisierung diskutieren: In CHCl_3 findet man die symmetrischen Aminbanden der freien Aminogruppe bei 3490 und zusätzlich die der verbrückten bei 3290 cm^{-1} . Die $\text{NH}_{2\text{ass}}$ -Banden bilden Schultern bei 3400 und 3200 cm^{-1} .

Hexahydrofuro[2,3-b]pyridine 7 a–k

In den NMR-Spektren von 7 a–k tritt eine Kopplung von NH und H^a auf ($J = 1.65\text{ Hz}$). Diese Kopplung kann durch Doppelresonanz oder durch Deuteriumaustausch aufgehoben werden. Auch die durch Ringöffnung entstandenen Abbauprodukte 19, 20 weisen entsprechende Kopplungen auf.

Abbauprodukte der Furopyridine 7 d–f

Formal kann man die Abbauprodukte 19, 20 als 2,6-Dioxotetrahydropyridine oder Glutaconsäure-Derivate auffassen. Strukturen dieses Typs wurden mehrfach untersucht^{10, 27)}; dabei nehmen die 3,3-disubstituierten Derivate stets eine Sonderstellung ein, da hier eine Tautomerie beider Oxo-Gruppen nicht möglich ist. Kehrle^{27b)} und Katritzky^{27c)} weisen eine reine Imid-Gruppierung nach. Kehrle^{27b)} fand eine starke Absorption bei 210 nm, die von Katritzky^{27c)} bestätigt wurde. Eine Schulter bei ca. 240 nm wird hierbei auf die Absorption der Imidgruppe bezogen.

Ähnliche Werte finden wir auch bei 19–23. Die Absorptionsmaxima liegen bei 220–230 nm ($\lg \epsilon = 3.9\text{--}4.1$), jedoch läßt die Bandenbreite stets ein zweites Maximum bei $\lambda = 240\text{ nm}$ vermuten. Auch die IR-Spektren zeigen deutliche Imid-Banden bei 1740–1760 und 1690–1720 cm^{-1} . Weitere Daten s. Tab. 3.

Tetrahydrofuro[2,3-b]pyridine 9 a–g

Hochsubstituierte 2-Pyridonderivate liegen besonders in Lösungsmitteln niederer Polarität zum erheblichen Anteil in der Pyridinolform vor, vgl. l. c.^{22, 27c)}. Spinner und Yeoh²²⁾ konnten aufzeigen, daß die Tautomerie ferner durch die Größe des am Pyridinring anellierten Ringes beeinflusst wird. So verschiebt sich das Tautomeriegleichgewicht des 6-Oxotetrahydrofuro[2,3-b]-

²⁴⁾ ^{24a)} L. J. Bellamy, Ultrarot-Spektrum und chemische Konstitution, 2. Aufl., Steinkopff-Verlag, Darmstadt 1966. — ^{24b)} H. Weitkamp in l. c.^{23a)}, S. 274.

²⁵⁾ H. Wamhoff, H. W. Dürbeck und P. Sohár, Tetrahedron 27, 5873 (1971).

²⁶⁾ J. Dabrowski, Spectrochim. Acta 19, 475 (1963).

²⁷⁾ ^{27a)} J. F. Thorpe, J. Chem. Soc. 1905, 1669. — ^{27b)} J. Kehrle und K. Hoffmann, Helv. Chim. Acta 39, 767 (1956). — ^{27c)} A. R. Katritzky, F. D. Popp und J. D. Rowe, J. Chem. Soc. B 1966, 562.

pyridins **9k** zugunsten der Hydroxyform; hingegen überwiegt bei 7-Oxo-3,4,7,8-tetrahydro-2H-pyrano[2,3-*b*]pyridinen die Lactamform²²⁾.

Die UV-Spektren beweisen für **9a–c** analog zu **9k**²²⁾ ein Vorliegen beider tautomerer Formen. Die Absorption bei 292–297 nm ist auf die Lactimform zurückzuführen. *O*-Methylderivate absorbieren bei 290, 230 nm ($\lg \epsilon = 3.89; 3.73$)²²⁾. Die Absorption bei 325–332 nm zeigt die Oxofom an, denn die *N*-methylierte Verbindung **25** hat $\lambda_{\max} = 331, 238$ nm ($\lg \epsilon = 4.00, 3.78$) [**9k**, *N*-methyliert²²⁾: $\lambda_{\max} = 323, 239$ nm ($\lg \epsilon = 4.00, 3.74$)].

Im IR-Spektrum der Chloroformlösung erkennt man die Oxofom an ihrer Lactamabsorption bei 1660 cm^{-1} ²²⁾.

Die spektroskopischen Daten der Furo[2,3-*b*]pyridin-4-carbonsäure-alkylester **9d–g** lassen im Vergleich zu **9a–c, k** eine noch weitere Verschiebung des Tautomeriegleichgewichtes zugunsten der Hydroxyform mutmaßen, wie ein Intensitätsvergleich der entsprechenden UV- und IR-Banden zeigt. Die UV-Spektren zeigen eine starke Absorption des α, β -ungesättigten Estercarbonylchromophors bei 207 nm. Die Bande bei 230 nm wird dadurch überlagert und tritt nur noch als Schulter hervor. Die gegenüber **9a–c, k** durch die 4-ständige Estergruppierung bathochrom verschobene Bande bei 339 nm ist auf die Lactimform zurückzuführen. Eine schwache Schulter bei ca. 370 nm deutet auf einen geringen Anteil an Lactamform hin. Die Lactamabsorption im IR-Spektrum tritt bei den in Chloroform genügend löslichen Vertretern **9e, g** bei 1660 cm^{-1} auf. Ihre Intensität ist jedoch im Vergleich zu **9a–c, k** deutlich geringer. Im KBr-Spektrum oder in Dioxanlösung verschwinden diese typischen Lactamabsorptionen.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie danken wir für Sachbeihilfen. J. H. ist dem Lande Nordrhein-Westfalen für ein Promotionsstipendium zu Dank verpflichtet. Der Bayer AG sei für die Überlassung von Buten- und Isobutenoxid, den Chemischen Werken Hüls AG für Äthylenoxid, gedankt.

Experimenteller Teil

Spektroskopische Messungen: IR: Perkin-Elmer 237 und 221; NMR: Varian A-60 und Bruker Spektroskop 60/90 MHz; MS: MS 9 der AEI; UV: Cary-15.

Die Schmelzpunkte sind nicht korrigiert. Wenn nicht anders erwähnt, wurden die Substanzen aus Äthanol umkristallisiert. Analysen wurden ausgeführt von den Laboratorien Dr. F. Pascher, Bonn, und A. Bernhardt, Elbach/Engelskirchen.

1a–d wurden nach l. c.⁸⁾ erhalten.

3-[1,2-Bis(methoxycarbonyl)vinyl]-2-[1,2-bis(methoxycarbonyl)vinylimino]tetrahydrofuran-3-carbonsäure-äthylester (**5a**): 1.7 g (10 mmol) 2-Amino-4,5-dihydro-3-furancarbonsäure-äthylester (**1a**) werden in 25 ml Äthanol gelöst und auf 0°C abgekühlt. Im Verlauf von ca. 1 h tropft man unter Rühren 2.8 g (20 mmol) Acetylendicarbonsäure-dimethylester (**2b**) in der gleichen Menge Äthanol zu. Man rührt 10 h in der Kälte und läßt nach Einengen der Lösung bei 0°C kristallisieren. Ausb. 1.1 g (25%), Schmp. 109–112°C.

$\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NO}_{11}$ (441.4) Ber. C 51.70 H 5.25
Gef. C 52.25 H 5.26 Mol.-Masse 434 (osmometr.)

3-[1,2-Bis(methoxycarbonyl)vinyl]-2-[1,2-bis(methoxycarbonyl)vinylimino]-5-methyltetrahydrofuran-3-carbonsäure-äthylester (**5b**): Analog **5a** aus 1.7 g (10 mmol) **1b** und 2.8 g (20 mmol) **2b**. Ausb. 1.8 g (40%), Schmp. 118–121°C.

$\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{NO}_{11}$ (455.4) Ber. C 52.75 H 5.54
Gef. C 52.42 H 5.35 Mol.-Masse 455 (MS)

3-[1,2-Bis(methoxycarbonyl)vinyl]-2-[1,2-bis(methoxycarbonyl)vinylimino]-5,5-dimethyltetrahydrofuran-3-carbonsäure-äthylester (5c): Analog 5a aus 1.8 g (10 mmol) 1c und 2.8 g (20 mmol) 2b. Ausb. 1.5 g (32%), Schmp. 75–78°C.

$C_{21}H_{27}NO_{11}$ (469.4) Ber. C 53.73 H 5.80
Gef. C 53.70 H 5.88 Mol.-Masse 434 (osmometr.); 469 (MS)

3-[1,2-Bis(methoxycarbonyl)vinyl]-2-[1,2-bis(methoxycarbonyl)vinylimino]-4,5-dimethyltetrahydrofuran-3-carbonsäure-äthylester (5d): Analog 5a aus 1.8 g (10 mmol) 1d und 2.8 g (20 mmol) 2b. Ausb. 1.6 g (35%), Schmp. 88–91°C.

$C_{21}H_{27}NO_{11}$ (469.4) Ber. C 53.73 H 5.80 Gef. C 53.76 H 5.74

2-Amino-6,7-dihydro-3,5-oxepindicarbonsäure-5-äthylester-3-methylester (4a): 1.7 g (20 mmol) 2a in 70 ml absol. Äther läßt man bei Raumtemp. zu 3.2 g (20 mmol) 1a unter Rühren tropfen. Nach 4–5 d engt man die gelbliche Lösung ein, versetzt mit Alkohol und läßt bei 0°C kristallisieren. Ausb. 500 mg (10%), Schmp. 151°C.

$C_{11}H_{15}NO_5$ (241.2) Ber. C 54.77 H 6.27
Gef. C 54.86 H 6.34 Mol.-Masse 241 (MS)

2-Amino-7-methyl-6,7-dihydro-3,5-oxepindicarbonsäure-5-äthylester-3-methylester (4b): Analog 4a aus 1.7 g (20 mmol) 2a und 3.4 g (20 mmol) 1b. Ausb. 220 mg (4.3%), Schmp. 140–143°C.

$C_{12}H_{17}NO_5$ (255.3) Ber. C 56.46 H 6.71 Gef. C 56.75 H 6.70

7a-Methoxy-6-oxo-2,3,3a,6,7,7a-hexahydrofuro[2,3-b]pyridin-3a-carbonsäure-äthylester (7a): Man tropft unter Rühren 1.7 g (20 mmol) 2a in 100 ml Methanol zu einer Lösung von 3.14 g (20 mmol) 1a in 100 ml Methanol, rührt 10 h bei Raumtemp. und engt i. Vak. ein. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel; Petroläther/Aceton/Essigester 20:5:1) erhält man neben 9a und 11a 200 mg 7a (Ausb. 4%). Schmp. 142–144°C.

$C_{11}H_{15}NO_5$ (241.2) Ber. C 54.77 H 6.27 Gef. C 54.82 H 6.17

7a-Methoxy-2-methyl-6-oxo-2,3,3a,6,7,7a-hexahydrofuro[2,3-b]pyridin-3a-carbonsäure-äthylester (7b): Analog 7a aus 1.7 g (20 mmol) 2a und 3.4 g (20 mmol) 1b. Die eingeeengte Lösung versetzt man mit etwas Äthanol und läßt bei 0°C kristallisieren. Ausb. 120 mg. Weitere 250 mg erhält man neben 9b und 11b nach Chromatographie der Mutterlauge an Kieselgel. Gesamt-Ausb. 370 mg (7%), Schmp. 158°C.

$C_{12}H_{17}NO_5$ (255.3) Ber. C 56.46 H 6.72 Gef. C 56.56 H 6.73

7a-Methoxy-2,2-dimethyl-6-oxo-2,3,3a,6,7,7a-hexahydrofuro[2,3-b]pyridin-3a-carbonsäure-äthylester (7c): Analog 7a aus 1.7 g (20 mmol) 2a und 3.7 g (20 mmol) 1c. Ausb. 200 mg (4%), Schmp. 168°C.

$C_{13}H_{19}NO_5$ (269.3) Ber. C 57.98 H 7.11 N 5.20
Gef. C 57.84 H 7.08 N 5.19 Mol.-Masse 269 (MS)

7a-Methoxy-6-oxo-2,3,3a,6,7,7a-hexahydrofuro[2,3-b]pyridin-3a,4-dicarbonsäure-3a-äthylester-4-methylester (7d): Innerhalb 3–4 h läßt man Lösungen von 6.3 g (40 mmol) 1a in 200 ml und 5.7 g (40 mmol) 2b in 250 ml Methanol in 500 ml siedendes Methanol unter Rühren eintropfen. Dann erhitzt man weitere 8 h zum Rückfluß, engt ein und läßt bei 0°C kristallisieren. Neben wenig 5a und 9d isoliert man 2.8 g 7d (fraktionierte Kristallisation). Ausb. 23%, Schmp. 119°C.

$C_{13}H_{17}NO_7$ (299.3) Ber. C 52.09 H 5.72 Gef. C 52.13 H 5.63

7a-Methoxy-2-methyl-6-oxo-2,3,3a,6,7,7a-hexahydrofuro[2,3-b]pyridin-3a,4-dicarbonsäure-3a-äthylester-4-methylester (7e): Analog 7d aus 6.9 g (40 mmol) 1b und 5.7 g (40 mmol) 2b. Ausb. 5 g (40%), Schmp. 182°C.

$C_{14}H_{19}NO_7$ (313.3) Ber. C 53.67 H 6.11 Gef. C 53.77 H 6.11

7a-Methoxy-2,2-dimethyl-6-oxo-2,3,3a,6,7,7a-hexahydrofuro[2,3-b]pyridin-3a,4-dicarbonsäure-3a-äthylester-4-methylester (7f): Analog **7d** aus 7.4 g (40 mmol) **1c** und 5.7 g (40 mmol) **2b**. Von **9f** wird durch Lösen in kaltem Chloroform getrennt. Ausb. 4.2 g (32%), Schmp. 200–205°C (Zers.).

$C_{15}H_{21}NO_7$ (327.3) Ber. C 55.03 H 6.47 N 4.28 Gef. C 55.17 H 6.38 N 4.22

7a-Äthoxy-6-oxo-2,3,3a,6,7,7a-hexahydrofuro[2,3-b]pyridin-3a,4-dicarbonsäure-3a-äthylester-4-methylester (7g): Darstellung analog **7d**, jedoch in Äthanol. Die Produktzusammensetzung verschiebt sich zugunsten des 2:1-Adduktes **5a–d**, so daß in Äthanol die Ausbeuten an **7** deutlich niedriger liegen als in Methanol. Die Trennung von **5** erfolgt durch fraktionierte Kristallisation. Ausb. 1 g **7g** (10%), Schmp. 132°C.

$C_{14}H_{19}NO_7$ (313.3) Ber. C 53.67 H 6.11 Gef. C 53.60 H 6.06

7a-Äthoxy-2-methyl-6-oxo-2,3,3a,6,7,7a-hexahydrofuro[2,3-b]pyridin-3a,4-dicarbonsäure-3a-äthylester-4-methylester (7h): Darstellung analog **7e**, jedoch in Äthanol. Ausb. 650 mg (5%), Schmp. 144–147°C.

$C_{15}H_{21}NO_7$ (327.1) Ber. N 4.28 Gef. N 4.44 Mol.-Masse 327.1 (MS)

7a-Äthoxy-2,2-dimethyl-6-oxo-2,3,3a,6,7,7a-hexahydrofuro[2,3-b]pyridin-3a,4-dicarbonsäure-3a-äthylester-4-methylester (7i): Darstellung analog **7f**, jedoch in Äthanol. Ausb. 1 g (7.3%), Schmp. 165–168°C. $C_{16}H_{23}NO_7$ (341.4) Ber. C 56.29 H 6.79 Gef. C 56.23 H 6.85

7a-Äthoxy-2,3-dimethyl-6-oxo-2,3,3a,6,7,7a-hexahydrofuro[2,3-b]pyridin-3a,4-dicarbonsäure-3a-äthylester-4-methylester (7k): Darstellung analog **7g** aus 7.4 g (40 mmol) **1d** und 5.7 g (40 mmol) **2b**. Ausb. 300 mg (2.2%), Schmp. 154°C.

$C_{16}H_{23}NO_7$ (341.4) Ber. C 56.29 H 6.79 Gef. C 56.23 H 6.79

2,3-Dihydrofuro[2,3-b]pyridin-6-ol (9a): Analog **7a** aus 1.7 g (20 mmol) **2a** und 3.14 g (20 mmol) **1a**. Nach Einengen der Lösung und Anreiben mit Äthanol kristallisieren bei 0°C 350 mg **9a**. Chromatographie der Mutterlauge analog **7a** ergibt weitere 800 mg. Gesamt-Ausb. 1.1 g (30%), Schmp. 204°C.

$C_7H_7NO_2$ (137.1) Ber. C 61.32 H 5.15 N 10.21

Gef. C 61.39 H 5.23 N 10.01 Mol.-Masse 137 (MS) (starker M^+ + 1-Peak)

2-Methyl-2,3-dihydrofuro[2,3-b]pyridin-6-ol (9b): Analog **9a** erhält man aus 1.7 g (20 mmol) **2a** und 3.4 g (20 mmol) **1b** nach Chromatographie 200 mg **9b** (6%), Schmp. 162–164°C.

$C_8H_9NO_2$ (151.2) Ber. C 63.56 H 6.00 Gef. C 63.64 H 5.98

2,2-Dimethyl-2,3-dihydrofuro[2,3-b]pyridin-6-ol (9c): Analog **9b** aus 1.7 g (20 mmol) **2a** und 3.7 g (20 mmol) **1c**. Ausb. 250 mg (10%), Schmp. 172°C.

$C_9H_{11}NO_2$ (165.2) Ber. C 65.43 H 6.72

Gef. C 65.24 H 6.64 Mol.-Masse 165 (MS)

6-Hydroxy-2,3-dihydrofuro[2,3-b]pyridin-4-carbonsäure-methylester (9d)

1. Analog **7d** aus 4.7 g (30 mmol) **1a** und 4.25 g (30 mmol) **2b**. Ausb. 50 mg (1%).

2. 1 g **7d** (3.3 mmol) werden in 130 ml Methanol 10 h auf 180°C erhitzt. Die dunkle Lösung wird eingengt und mit Äthanol versetzt. Bei 0°C läßt man kristallisieren. Das erhaltene Produkt wird durch Sublimation gereinigt. Ausb. 200 mg (34%), Schmp. 240°C (Zers.).

$C_9H_9NO_4$ (195.2) Ber. C 55.39 H 4.65

Gef. C 55.21 H 4.60 Mol.-Masse 195 (MS)

6-Hydroxy-2-methyl-2,3-dihydrofuro[2,3-b]pyridin-4-carbonsäure-methylester (9e): Analog **9d** 2., jedoch bei 200°C aus 1 g (3.2 mmol) **7e**. Ausb. 50 mg (8%), Schmp. 223–225°C (Zers.).

$C_{10}H_{11}NO_4$ (209.2) Ber. C 57.41 H 5.29

Gef. C 57.42 H 5.21 Mol.-Masse 209 (MS)

6-Hydroxy-2,2-dimethyl-2,3-dihydrofuro[2,3-b]pyridin-4-carbonsäure-methylester (**9f**): 1. Analog **7f**. Man isoliert neben **7f** 300 mg (3,3%) **9f**. 2. Analog **9d**, 2.: 340 mg (50%). 3. 1.5 g (4.75 mmol) **13c** vermischt man mit 2 ml konz. H_2SO_4 und läßt 4 d stehen. Man hydrolysiert mit Eis und filtriert den Rückstand ab. **18** löst man in Chloroform und filtriert vom unlöslichen **9f** ab. Ausb. 40 mg (4,7%). Reinigung erfolgt durch Umkristallisation aus Methanol oder durch Sublimation. Schmp. 258–263°C (Zers.).

$C_{11}H_{13}NO_4$ (223.3) Ber. C 59.18 H 5.87 N 6.28

Gef. C 58.93 H 6.00 N 6.04 Mol.-Masse 223 (MS)

6-Hydroxy-2,2-dimethyl-2,3-dihydrofuro[2,3-b]pyridin-4-carbonsäure-äthylester (**9g**): Analog **9d**, 2., jedoch in Äthanol, aus 1 g (3 mmol) **7f**. Das Lösungsmittel wird bei Normaldruck entfernt. In der ersten Fraktion kann mit GC Kohlensäure-diäthylester nachgewiesen werden. Ausb. 500 mg **9g** (70%), Schmp. 230°C (Zers.).

$C_{12}H_{15}NO_4$ (237.2) Ber. C 60.75 H 6.37 Gef. C 60.65 H 6.36

6-Hydroxy-2,3-dihydrofuro[2,3-b]pyridin-4-carbonsäure (**9h**): 200 mg (1 mmol) **9d** werden in 20 ml 30proz. NaOH-Lösung 2 h bei Raumtemp. gerührt. Man neutralisiert mit H_2SO_4 und filtriert die ausfallende Säure ab. Ausb. 150 mg (80%), Schmp. >300°C.

IR (KBr): 1680, 1640, 1590 cm^{-1} . – NMR (DMSO): $\tau = 3.64$ s (1H), 5.5 t (2H), 6.71 t (2H), $J = 7$ Hz.

6-Hydroxy-2,2-dimethyl-2,3-dihydrofuro[2,3-b]pyridin-4-carbonsäure (**9i**): Analog **9h**. Ausb. 160 mg, Schmp. >300°C.

IR (KBr): 1680, 1625, 1585 cm^{-1} . – NMR (DMSO): $\tau = 3.56$ s (1H), 6.87 s (2H), 8.57 s (6H).

1-[2-(Methoxycarbonyl)vinyl]-1-cyclopropancarbonsäure-äthylester (**11a**): Man tropft unter Rühren 2.5 g (30 mmol) **2a** in 100 ml Äthanol zu einer Lösung von 4.7 g (30 mmol) **1a** in 100 ml Äthanol. Man rührt 10 h bei Raumtemp. und engt i. Vak. ein.

a) Vakuum-Destillation ergibt bei Sdp. 80–85°C/0.2 Torr ein leicht gelbliches Öl. Ausb. 800 mg (14%).

b) Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (Petroläther/Aceton 20:1) ergibt 550 mg (10%) **11a** als erste Fraktion neben **7a** und **9a**.

$C_{10}H_{14}O_4$ (198.2) Ber. C 60.59 H 7.12

Gef. C 60.42 H 7.14 Mol.-Masse 198.1 (MS)

1-[2-(Methoxycarbonyl)vinyl]-2-methyl-1-cyclopropancarbonsäure-äthylester (**11b**): Analog **11a** aus 0.84 g (10 mmol) **2a** und 1.7 g (10 mmol) **1b**.

a) Sdp. 90–95°C/0.2 Torr, Ausb. 400 mg (19%). Läßt man den Reaktionsansatz vor der Destillation 14 d stehen, isoliert man 700 mg (33%) **11b** neben 100 mg (10%) Äthylurethan **10**.

b) Analog **11a, b**, aus 1.7 g (20 mmol) **2a** und 3.4 g (20 mmol) **1b**. Ausb. neben **7b** und **9b** 1.8 g **11b** (42%).

$C_{11}H_{16}O_4$ (212.2) Ber. C 62.25 H 7.60 Gef. C 62.13 H 7.60

1-[2-(Methoxycarbonyl)vinyl]-2,2-dimethyl-1-cyclopropancarbonsäure-äthylester (**11c**): Analog **11a** in Methanol aus 1.7 g (20 mmol) **2a** und 3.7 g (20 mmol) **1c**. Destillation liefert ausschließlich Zersetzungsprodukte. Säulenchromatographie (System Petroläther/Aceton 20:1) ergibt neben **7c** und **9c** 800 mg **11c** (Ausb. 15%).

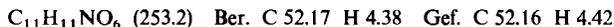
$C_{12}H_{18}O_4$ (226.3) Ber. C 63.70 H 8.00 Gef. C 64.10 H 7.96

Die α -Cyanlactone **12a, c** werden nach l. c.^{28b, 28c} hergestellt.

^{28b}) A. Feofilaktov und A. Onishchenko, Compt. Rend. (Dokl.) Acad. Sci. URSS **20**, 133 (1938) [C. A. **33**, 1725¹ (1939)]; J. Gen. Chem. URSS **9**, 304 (1939) [C. A. **34**, 378³ (1940)].

α -[1,2-Bis(methoxycarbonyl)vinyl]- α -cyan- γ -butyrolacton (**13a**): 2.2 g (20 mmol) **12a**²⁸⁾ werden mit 2.8 g (20 mmol) **2b** in 50 ml Methanol 5 h unter Rückfluß erhitzt. Die Lösung wird eingengt und der Rückstand destilliert. Neben Ausgangsprodukten erhält man 1.5 g (30%) einer hochsiedenden Fraktion. Sdp. 145–155°C/0.2 Torr.

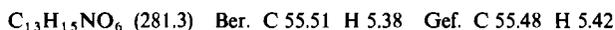
Die Intensität der CN-Bande (2260 cm⁻¹) ist sehr gering. Diesen „Löscheffekt“ zeigen viele in der Literatur bekannte²⁹⁾ α -substituierte α -Cyanlactone.



α -[1,2-Bis(methoxycarbonyl)vinyl]- α -cyan- γ -isocapro lacton (**13c**)

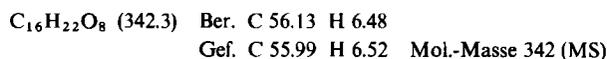
a) Ähnlich **13a** in 150 ml THF aus 5.5 g (40 mmol) **12c**²⁸⁾ und 5.7 g (40 mmol) **2b**. Ausb. 900 mg (8%).

b) 5.5 g (40 mmol) **12c** und 5.7 g (40 mmol) **2b** werden 10 h in 150 ml THF unter Zusatz von 500 mg (5 mmol) Triäthylamin bei Raumtemp. gerührt. Destillation ergibt beim Sdp. 137–145°C/0.2 Torr 6 g (54%) **13c**.



Allgemeine Vorschrift zur sauren Verseifung der Iminotetrahydrofuran-Derivate **5a–d** zu den Lactonen **15a–f**: 4.5 g (10 mmol) **5a–d** werden in 100 ml Äthanol bzw. methanol. Salzsäure unter Eiskühlung innerhalb 5–6 h gelöst. Anschließend rührt man 2 d bei Raumtemp. weiter, wobei sich allmählich ein farbloser Niederschlag von Ammoniumchlorid abscheidet. Man engt nun bei Raumtemp. auf die Hälfte ein, filtriert und wäscht mit Äthanol. Das Filtrat wird bei Raumtemp. so weit wie möglich eingengt, in Chloroform aufgenommen, mit Wasser gewaschen und erneut eingengt. Der Rückstand wird 3 d i. Vak. in einem mit KOH gefüllten Exsikkator belassen. Die Destillation ergibt neben Oxalessigsäure-dimethylester [100 mg (6.5%), Subl. 44°C/0.1 Torr, Hydrazon Schmp. 163°C (Lit.³⁰⁾ 161/159°C)] 2.5 g (ca. 70%) (Sdp. 160–170°C/0.1 Torr) des Lactongemisches **15**. Die anschließende säulenchromatographische Trennung dieses grünlichgelben Öles (Cyclohexan/Aceton 20:4) ergibt die Lactone **15a–f**. Bis auf die Lactone **15c** und **e** wurde auf Analysenreinheit verzichtet, da eine Identifizierung der Abbauprodukte schon mit Hilfe der Spektren möglich war.

α -[2-(Äthoxycarbonyl)-1-(methoxycarbonyl)vinyl]- γ -isocapro lacton- α -carbonsäure-äthylester (**15c**)^{*)}: Ausb. 520 mg (20%), Schmp. 58°C.



α -[1,2-Bis(methoxycarbonyl)vinyl]- γ -isocapro lacton- α -carbonsäure-methylester (**15e**): Ausb. 180 mg (11%), Sdp. 160–170°C/0.1 Torr.



Hydrierung der Iminotetrahydrofuran-derivate **5a, c** zu **16c** und **17a, c**: 1 g (2.1 mmol) **5a, c** werden in 30 ml Aceton bei Raumtemp. unter Katalyse von Pd/Aktivkohle hydriert. Innerhalb von 3 h werden 2 Äquivv. H₂ aufgenommen, und es entstehen die Verbindungen **17a, c**. Auf eine Reinigung wurde verzichtet, da schon das lösungsmittelfreie Rohprodukt keine Vinylsignale im ¹H-NMR-Spektrum mehr zeigte

*¹⁾ Dieses Produkt ist durch Umesterung des ursprünglichen α -[1,2-Bis(methoxycarbonyl)vinyl]-Teils in äthanolischer HCl entstanden. Eine Unterscheidung vom isomeren α -[(1-Äthoxycarbonyl)-2-(methoxycarbonyl)vinyl]- γ -isocapro lacton- α -carbonsäure-äthylester ist nicht möglich. erscheint uns in diesem Zusammenhang auch nicht notwendig.

²⁸⁾ R. Huisgen und F. Laschtuvka, Chem. Ber. **93**, 65 (1960); R. E. Kitson und N. L. Griffith, Anal. Chem. **24**, 334 (1952); P. Sensi und G. G. Gallo, Gazz. Chim. Ital. **85**, 224 (1955).

³⁰⁾ ^{30a)} R. M. Acheson und J. M. Vernon, J. Chem. Soc. **1962**, 1156. — ^{30b)} R. Huisgen und K. Herbig, Liebigs Ann. Chem. **688**, 98 (1965).

Wird die Hydrierung von **5c** nach Aufnahme von 1 Äquiv. H_2 abgebrochen, so kristallisiert nach Einengen der Reaktionslösung 2-[1,2-Bis(methoxycarbonyl)äthylimino]-3-[1,2-bis(methoxycarbonyl)vinyl]-5,5-dimethyltetrahydrofuran-3-carbonsäure-äthylester (**16c**), Ausb. 250 mg (25%), Schmp. 95–99°C.

IR (CHCl₃): 1740 (sh), 1730, 1720, 1685, 1625 cm⁻¹. – NMR (CDCl₃): τ = 3.75 s (1H), 5.4 bis 6.0 m (3H), 6.21 s, 6.27 s, 6.31 s, 6.33 s (12H), 6.8–7.6 m (3H), 7.95 d (1H), J = 14 Hz, 8.55 s, 8.61 s, 8.67 t (9H).

C₂₁H₂₉NO₁₁ (471.5) Ber. C 53.50 H 6.20 Gef. C 53.82 H 6.15

α -[1,2-Bis(methoxycarbonyl)vinyl]- γ -isocapro lacton- α -carboxamid (**18**): Der in Chloroform gelöste Rückstand aus **9f**, 3., enthält **18** neben sehr wenig **21c**. Das Lösungsmittel wird i. Vak. entfernt und das zurückbleibende Öl mit wenig Äthanol versetzt. Es kristallisieren 1.2 g (85%) **18**. Schmp. 118°C.

C₁₃H₁₇NO₇ (299.3) Ber. C 52.17 H 5.73 Gef. C 52.47 H 5.50

3-(2-Chloräthyl)-2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahydro-3,4-pyridindicarbonsäure-3-äthylester-4-methylester (**19a**): 1 g (3.3 mmol) **7d** werden in 20 ml POCl₃ 10 min zum Rückfluß erhitzt. Das POCl₃ wird abdestilliert, das zurückbleibende Öl mit Eis hydrolysiert und 20 h mit Wasser geschüttelt. Der entstandene Niederschlag wird abfiltriert und aus Äthanol umkristallisiert. Ausb. 500 mg (47%), Schmp. 74–76°C.

C₁₂H₁₄ClNO₆ (303.7) Ber. C 47.46 H 4.65 Cl 11.67 N 4.61
Gef. C 47.46 H 4.79 Cl 11.60 N 4.82

3-(2-Chlorpropyl)-2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahydro-3,4-pyridindicarbonsäure-3-äthylester-4-methylester (**19b**): Analog **19a**, ausgehend von **7e**. Ausb. 650 mg (65%), Schmp. 95–97°C.

C₁₃H₁₆ClNO₆ (317.7) Ber. C 49.14 H 5.08 Gef. C 49.11 H 5.17

3-(2-Chlor-2-methylpropyl)-2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahydro-3,4-pyridindicarbonsäure-3-äthylester-4-methylester (**19c**): 1 g (3.1 mmol) **7f** werden in 20 ml POCl₃ 10 h bei Raumtemp. gerührt. Das POCl₃ wird bei möglichst tiefer Temp. abdestilliert, das zurückbleibende Öl mit Eis hydrolysiert und 20 h mit Wasser geschüttelt. Es kristallisiert ein Gemisch aus **19c** und **21c**. (Tritt kein Niederschlag auf, so muß man die wäßrige Lösung mit Chloroform extrahieren, das CHCl₃ entfernen und das entstehende Öl mit Äthanol anreiben.) Ausb. 200 mg (20%), Schmp. 135°C.

C₁₄H₁₈ClNO₆ (331.8) Ber. C 50.68 H 5.47 Cl 10.67 Gef. C 50.63 H 5.45 Cl 10.79

3-(2-Hydroxyäthyl)-2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahydro-3,4-pyridindicarbonsäure-diäthylester (**20a**): 1 g (3.3 mmol) **7d** werden in 30 ml gesättigter Äthanol. HCl-Lösung 3 h bei Raumtemp. gerührt. Die Lösung wird eingeeengt und 40 h i. Vak. über KOH getrocknet. Bei 0°C läßt man kristallisieren. Ausb. 300 mg (30%), Schmp. 119°C.

C₁₃H₁₇NO₇ (299.3) Ber. C 52.17 H 5.73 Gef. C 52.17 H 5.73

3-(2-Hydroxypropyl)-2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahydro-3,4-pyridindicarbonsäure-diäthylester (**20b**): Darstellung analog **20a**, ausgehend von 1 g (3.2 mmol) **7e**. Ausb. 350 mg (35%), Schmp. 138 bis 140°C.

C₁₄H₁₉NO₇ (313.3) Ber. C 53.67 H 6.11
Gef. C 53.58 H 6.16 Mol.-Masse 313 (MS)

1,6,8-Trioxo-2-oxa-7-azaspiro[4,5]dec-9-en-10-carbonsäure-methylester (**21a**): 1 g (4 mmol) **13a** fügt man zu 1 ml konz. H₂SO₄ und läßt 2 d stehen. Man hydrolysiert mit Eis und schüttelt mit Wasser, der ausfallende Feststoff wird abfiltriert. Ausb. 150 mg (15%), Schmp. 194–197°C.

IR (KBr): 3200, 1770, 1740 (sh), 1725, 1710 (sh), 1700 (sh), 1640 cm⁻¹. – NMR (DMSO): τ = –1.7, 3.15 s (1H), 5.5 t (2H), 7.3 t (2H), J = 6.5 Hz, 6.22 s (3H).

C₁₀H₉NO₆ (239.2) Ber. C 50.21 H 3.79 Gef. C 50.29 H 3.72

3,3-Dimethyl-1,6,8-trioxo-2-oxa-7-azaspiro[4,5]dec-9-en-10-carbonsäure-methylester (21c): 1. Analog **19a**. Trennung von **19c** mittels fraktionierter Kristallisation. Ausb. 400 mg (50%), Schmp. 171°C. 2. Durch fraktionierte Kristallisation der Mutterlauge aus **18** kann **21c** im Gemisch mit **18** so weit angereichert werden, daß die IR-Banden und NMR-Signale im Spektrum des Gemisches sichtbar werden und Übereinstimmung mit der reinen Probe zeigen. Auch durch vergleichende GC kann **21c** im Gemisch nachgewiesen werden.

$C_{12}H_{13}NO_6$ (267.2) Ber. C 53.93 H 4.90 Gef. C 54.09 H 4.92

2-Methyl-4,6-dioxoperhydrofuro[3,2-c]pyridin-3a,7a-dicarbonsäure-3a-äthylester-7a-methylester (22b): 1 g (3.2 mmol) **7e** werden 10 h in 30 ml methanol. HCl gerührt. Aufarbeitung analog **20a**. Ausb. 20 mg (2%), Schmp. 100°C. — Identifizierung durch die Spektren im Vergleich zu **20c** (Gemisch aus *endo*- und *exo*-Produkt).

2,2-Dimethyl-4,6-dioxoperhydrofuro[3,2-c]pyridin-3a,7a-dicarbonsäure-3a-äthylester-7a-methylester (22c): Analog **20a** ausgehend von 1 g (3 mmol) **7f**. Ausb. 600 mg (62%), Schmp. 124°C.

$C_{14}H_{19}NO_7$ (313.3) Ber. C 53.67 H 6.11 Gef. C 53.47 H 6.10

1,5,7-Trioxo-3,4,4a,5,6,7-hexahydro-1H-pyrano[4,3-c]pyridin-4a-carbonsäure-äthylester (23a): 1. 1 g (3.3 mmol) **7d** werden in 30 ml methanol. HCl 3 h bei Raumtemp. gerührt. Aufarbeitung wie **20a**. Ausb. 200 mg (24%). 2. 1 g (3.3 mmol) **7d** wird in 20 ml Eisessig 10 h bei Raumtemp. gerührt. Der Eisessig wird i. Vak. abdestilliert und das zurückbleibende Öl mit Äthanol angerieben. Bei 0°C kristallisieren 250 mg (30%) **23a**. Schmp. 182°C.

$C_{11}H_{11}NO_6$ (253.2) Ber. C 52.17 H 4.38 Gef. C 52.18 H 4.38

3,3-Dimethyl-1,5,7-trioxo-3,4,4a,5,6,7-hexahydro-1H-pyrano[4,3-c]pyridin-4a-carbonsäure-äthylester (23c): Analog **23a**, 2., jedoch wird in Eisessig 8 d bei Raumtemp. gerührt. Ausb. 60 mg (7%), Schmp. 136°C.

$C_{13}H_{15}NO_6$ (281.3) Ber. C 55.51 H 5.38 Gef. C 55.41 H 5.27

9-Methoxycarbonylmethylen-3,3-dimethyl-1,6,8-trioxo-2-oxa-7-azaspiro[4,4]nonan (24c): 1 g (3.6 mmol) **13c** werden in 2 ml konz. H_2SO_4 1 h auf 50°C erhitzt. Die Lösung wird mit Eis hydrolysiert, 30 min mit Wasser geschüttelt, mit Natriumcarbonat auf pH 3 gebracht und der ausfallende Feststoff abfiltriert. Ausb. 50 mg (5%), Schmp. 226°C.

$C_{12}H_{13}NO_6$ (267.2) Ber. C 53.93 H 4.90 Gef. C 53.42 H 4.78

7-Methyl-6-oxo-2,3,6,7-tetrahydrofuro[2,3-b]pyridin (25): 300 mg (22 mmol) **9a** werden in 30 ml Methanol gelöst und portionsweise mit 15 ml einer ca. 30proz. äther. Diazomethanlösung unter Rühren in der Kälte versetzt. Nach 1–2 h Stehenlassen wird eingeeengt. Aus Äthanol bei 0°C 200 mg (60%) **25** vom Schmp. 117°C.

$C_8H_9NO_2$ (151.2) Ber. C 63.56 H 6.00 Gef. C 62.62 H 6.23

[362/75]