

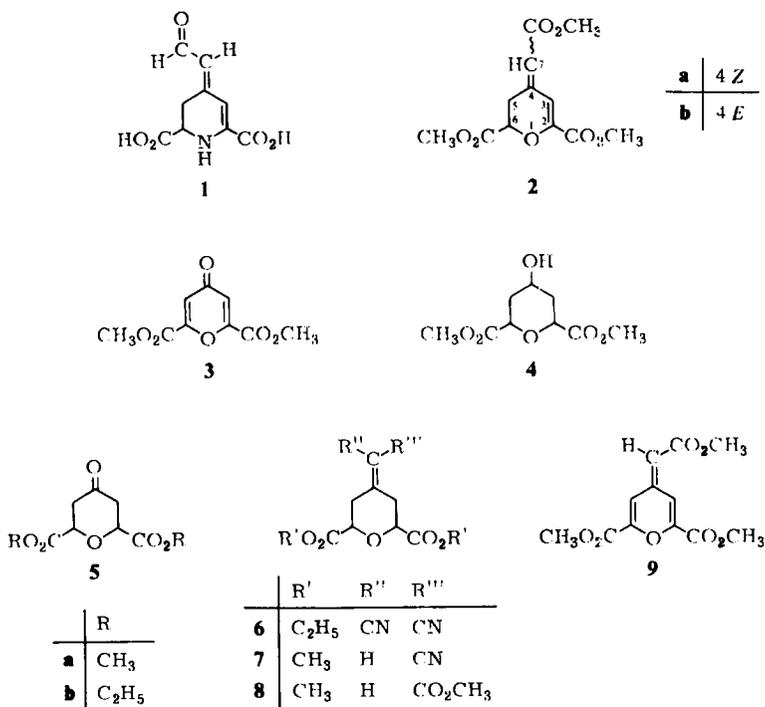
Notiz zur Synthese des [2,6-Bis(methoxycarbonyl)-5,6-dihydro-4H-pyran-4-yliden]essigsäure-methylesters

Dieter Kappler¹⁾ und Peter Rosenmund*

Institut für Organische Chemie der Universität Frankfurt am Main, Laboratorium Niederursel, Niederurseler Hang, D-6000 Frankfurt am Main 50

Eingegangen am 25. August 1975

Im Zusammenhang mit der Struktur der Betalaminsäure²⁾ (1) synthetisierten wir die Titelverbindung 2 auf folgende Weise: Chelidonsäure-dimethylester (3) wurde im Autoklaven zur Hexahydroverbindung 4 hydriert³⁾ und mittels *tert*-Butylchromat⁴⁾ in ca. 70proz. Ausbeute zum Keton



¹⁾ Aus der Dissertation D. Kappler, Univ. Frankfurt/M. 1974.

²⁾ Vgl. T. J. Mabry und A. S. Dreiding, *The Betalains in Recent Advances in Phytochemistry*, Vol. 1, North-Holland Publishers Company, Amsterdam; Appleton-Century-Crofts, New York 1968.

Inzwischen erschien eine Totalsynthese der Betalaminsäure: K. Hermann und A. S. Dreiding, *Helv. Chim. Acta* **58**, 1805 (1975).

³⁾ J. Attenburrow, J. Elks, D. F. Elliott, B. A. Hems, J. O. Harries und C. J. Brodrick, *J. Chem. Soc.* **1945**, 571; weitere Lit. siehe dort.

⁴⁾ K. Heusler und A. Wertstein, *Helv. Chim. Acta* **35**, 284 (1952).

5 oxidiert. Diese Rückoxidation von **4** wurde bislang vergeblich versucht, die Ausbeute an **5** lag bisher bei 10–15%³⁾. Die Ketogruppe in **5** ist aktiv genug, um gut jeweils mit Malononitril und Cyanessigsäure zu den Kondensaten **6** und **7** zu reagieren. Malonsäure dagegen versagte. Das symmetrische **6** ergab ein ¹H-NMR-Spektrum mit ausgeprägter ABX-Struktur der Ringprotonen. **5** läßt sich weiter erfolgreich mit Triphenylphosphoranylidenessigsäure-methylester zu **8** (87%) umsetzen. Im NMR wird das 3e-H durch die *cis*-ständige 7-Carboxylgruppe in den Bereich der 2,6-Ätherprotonen verschoben. Die Isomeren **2a**, **2b** wurden aus **8** über eine vorsichtige NBS-Dehydrierung erhalten. Hierbei ist das „aromatische“ **9** deutlich bevorzugt, wie aus dem isolierbaren Mengenverhältnis **2a**:**2b**:**9** = 1:2:6 hervorgeht. Die NMR-Daten der Verbindungen **2a**, **2b**, **9** sind dem exp. Teil zu entnehmen.

Beim Versuch, **2a**, **2b** durch Zusatz von Trifluoressigsäure zu isomerisieren (NMR-Kontrolle), trat rasch Zersetzung ein.

Experimenteller Teil

1. *4-Oxo-tetrahydro-4H-pyran-2,6-dicarbonsäure-dimethylester* (*Tetrahydrochelidonsäure-dimethylester*, **5a**): 1 mol Chelidonsäure-dimethylester (**3**)⁵⁾, bereitet aus Chelidonsäure⁶⁾, PCl₅ und Methanol, wird in 1.5 Liter Methanol im Rühr- oder Schüttelautoklaven bei Raumtemp. und 10 bis 15 atü H₂ (Pd–C, 10%, 1 g) bis zur Sättigung hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert, die Lösung i. Vak. möglichst vollständig eingengt und das rohe **4** ohne weitere Reinigung der folgenden Oxidation unterworfen.

Der aus 1 mol CrO₃ bereitete *tert*-Butylester⁴⁾ in 400 ml CCl₄ wird mit **4**, gelöst in 500 ml CCl₄, unter Zugabe von 10–20 ml Eisessig vereinigt. Nach ca. 10 min erhitzt man 1 h zum Sieden, fügt (um unverbrauchtes Chromat zu zerstören) 35 ml Isopropylalkohol hinzu und erwärmt weitere 30 min. Die heiße Lösung wird danach filtriert, das Filtrat eingengt und durch mehrmaliges Destillieren mit je 100 ml Benzol vollständig vom Eisessig befreit. Man extrahiert im Extraktor mit Äther und kühlt auf –80°C, wobei **5a** vollständig ausfällt. Umlösen aus Äther ergibt 156 g (73%) vom Schmp. 105–106°C, in allen Daten übereinstimmend mit Lit.³⁾.

Analog wird **5b** dargestellt. Schmp. 80–82°C³⁾.

2. *4-(Dicyanmethylen)-tetrahydro-4H-pyran-2,6-dicarbonsäure-diäthylester* (**6**): 30 g **5b**, 13 g Malononitril, 13 ml Eisessig und 3 g Ammoniumacetat werden in 300 ml Benzol so lange erhitzt, bis die Wasserabscheidung beendet ist. Nach ca. 3 h wird das Lösungsmittel entfernt, der Rückstand in ca. 300 ml Äther aufgenommen und dieser 2 mal mit jeweils 50 ml Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen und Einengen wird das Rohprodukt an einer kurzen Kieselgel-Säule (CH₂Cl₂/Essigester 20:1) chromatographiert und so von geringen Verunreinigungen befreit. Umlösen aus Äther/Petroläther (50–60°C) ergibt 30.5 g (86%), Schmp. 95–96°C.

IR (KBr): C≡N 2230 (4), C=O 1730 cm⁻¹ (8). – ¹H-NMR: (CDCl₃/TMS, Varian A 60): 2-, 6-H δ ≈ 4.1 ppm (X-Teil, überlagert vom Esterquartett), 3-, 5-H: δ = 3.4, 3.36, 3.15, 3.11, 2.85, 2.65, 2.6, 2.4 ppm (AB-Teil). J_{AB} = 15 Hz. Ester-CH₂ 4.22, Ester-CH₃ 1.32. – MS: M⁺ 292.1055 (ber. 292.1059).

C₁₄H₁₆N₂O₅ (292.3) Ber. C 57.53 H 5.52 N 9.59 Gef. C 57.97 H 5.41 N 9.65

3. *4-Cyanmethylen-tetrahydro-4H-pyran-2,6-dicarbonsäure-dimethylester* (**7**): 24.4 g **5a** und 10.2 g Cyanessigsäure werden zusammen mit 1 g Piperidin in 50 ml absol. Pyridin bis zur Beendigung der CO₂-Entwicklung im Wasserbad (90°C) erwärmt. Man gießt auf Eis/konz. Salzsäure und extrahiert die stark saure Mischung 2–3 mal mit je 250 ml Äther, trocknet die vereinigten Ätherauszüge (Na₂SO₄) und gibt den Rückstand hiervon über eine kurze Kieselgel-Säule (CH₂Cl₂/Essigester 20:1) Ausb. 21 g (78%). Schmp. 62–63°C (Äther/Petroläther).

⁵⁾ R. Willstätter und O. Pummerer, Ber. Deut. Chem. Ges. **37**, 3751 (1904); vgl. zur Darstellung auch l. c.³⁾.

⁶⁾ E. R. Riegel und F. Zwilgmeyer, Org. Synth., Coll. Vol. II, S. 126, J. Wiley & Sons, London 1943.

IR (KBr): $C\equiv N$ 2218, 2242 (2), $C=O$ 1720–1740 (9), $C=C$ 1640 cm^{-1} (5). – 1H -NMR ($CDCl_3/TMS$, Varian A 60): 7-H $\delta = 5.85$ ppm ($W_H = 7$ Hz).

$C_{11}H_{13}NO_5$ (239.2) Ber. C 55.22 H 5.48 N 5.85 Gef. C 55.25 H 5.45 N 6.32

4. [2,6-Bis(methoxycarbonyl)-tetrahydro-4H-pyran-4-yliden]essigsäure-methylester (8): 10 g **5a** in 250 ml absol. Benzol werden mit 15 g Triphenylphosphoranylideneessigsäure-methylester⁷⁾ versetzt und unter N_2 -Atmosphäre 20 h zum Sieden erhitzt. Nach Entfernen des Lösungsmittels wird der Rückstand mit CH_2Cl_2 /Essigester (10:1) an Kieselgel von geringen Verunreinigungen und dem Triphenylphosphinoxid befreit. Der erhaltene Tricarbonester wird in wenig Methylenchlorid gelöst und mit der 5–6fachen Menge Petroläther versetzt. Bei $-20^\circ C$ fallen 10.5 g (87%), Schmp. $87-88^\circ C$, R_F (CH_2Cl_2 /Essigester 10:1) 0.35.

IR (KBr): OCH_3 2960 (6), $C=O$ 1700–1740 (10), $C=C$ 1650 cm^{-1} (8). – 1H -NMR ($CDCl_3/TMS$, Varian A 60): 2-, 6-H $\delta = 3.9-4.2$ ppm, 3a-, 5a-, e-H 2–2.6, 3c-H 4.1–4.3. – MS: M^+ 272.086 (ber. 272.089).

$C_{12}H_{16}O_7$ (272.3) Ber. C 52.94 H 5.92 Gef. C 53.01 H 5.55

5. [2,6-Bis(methoxycarbonyl)-4H-pyran-4-yliden]essigsäure-methylester (9): 4.5 g **8** werden in 70 ml absol. CCl_4 mit 3.0 g *N*-Bromsuccinimid und einer Mikro-Spatelspitze Azoisobuttersäure-dinitril 30 min gekocht, danach mit 5 ml Triäthylamin versetzt und weitere 30 min erhitzt. Man kühlt, gießt auf Eis + 20 ml konz. Salzsäure und extrahiert 3–4 mal mit jeweils 30 ml Methylenchlorid. Die vereinigten Auszüge werden getrocknet und der nach dem Vertreiben des Lösungsmittels verbliebene Rückstand über eine ca. 70 cm lange Säule (Kieselgel) mit CH_2Cl_2 /Essigester (10:1) als Laufmittel aufgetrennt. Zunächst erscheint **9**, gefolgt von den Isomeren **2a** und **2b**, die mit diesem Laufmittel nicht trennbar sind. Ausb. 900 mg **9**, Schmp. $193^\circ C$ (Benzol/Petroläther), R_F 0.67.

IR (KBr): $C=O$ 1700, 1730 (9), $C=C$ 1650 cm^{-1} (8). – 1H -NMR ($CDCl_3/TMS$, Varian A 60): 3-H $\delta = 8.31$ ppm (dd, $J_{2,5} = 2.5$, $J_{5,7} = 1$ Hz), 5-H 6.88 (d, $J_{3,5} = 2.5$ Hz), 7-H 5.45 (d, angedeutet). 2-, 6- CO_2CH_3 3.88, 7- CO_2CH_3 3.69. – MS: M^+ 262.0568 (ber. 268.0583).

$C_{12}H_{12}O_7$ (268.2) Ber. C 53.74 H 4.59 Gef. C 53.77 H 4.56

6. (4*Z*)- und (4*E*)-[2,6-Bis(methoxycarbonyl)-5,6-dihydro-4H-pyran-4-yliden]essigsäure-methylester (**2a** und **2b**): **2a** erscheint zusammen mit **2b** als 2. Fraktion der Säulentrennung (R_F 0.56). Ausb. **2a** + **2b** = 450 mg. Schmp. des Gemisches $82.5^\circ C$, konstant aus Äther/Petroläther. Die Trennung erfolgt per Dickschichtchromatographie: 1.5 mm Kieselgel „Merck“ 60 PF 254, Belastung 0.8 mg/cm (Cyclohexan/Essigester 3:2). **2a**: R_F 0.31, Schmp. $114.5^\circ C$. **2b**: R_F 0.37, Schmp. $97.5^\circ C$. Das Isomeren-Verhältnis beträgt laut 1H -NMR **2a**: **2b** \approx 1:2.

1H -NMR ($CDCl_3$ -TMS): **2b**: 3-H $\delta = 6.75$ ppm (s), 5-H 3.45 (ABX \rightarrow A_2B), $J_{5,6} = 6$ Hz (4 Linien), 6-H 4.83 (t, $J_{5,6} = 6$ Hz), 7-H 5.83 ($W_H = 6$ Hz), Ester: 3.72, 3.78, 3.87 (s). **2a**: 3-H $\delta = 7.95$ ppm (d, $J_{3,7} \approx 1$ Hz), 5-H 2.98 (ABX \rightarrow A_2B), $J_{5,6} \approx 6$ Hz (4 Linien), 6-H 4.95 (t, $J_{5,6} = 6$ Hz), 7-H 5.68 ($W_H = 6$ Hz), Ester: 3.72, 3.78, 3.87 (s).

⁷⁾ O. Isler, H. Guttmann, M. Montavon, R. Ruegg, G. Ruser und P. Zeiler, Helv. Chim. Acta **40**, 1242 (1957).