

## 160. Über den Einfluss der $pK_a^*$ -Werte von Anilinen auf die Bildung und Folgereaktionen von substituierten Butadienen aus Cumalinsäure-methylester<sup>1)</sup>

von Vratislav Kvita<sup>a)</sup>\*, Hanspeter Sauter<sup>b)</sup> und Grete Rihs<sup>b)</sup>

Zentrale Forschungslaboratorien<sup>a)</sup> und Zentrale Funktion Forschung Physik<sup>b)</sup> der *Ciba-Geigy AG*,  
CH-4002 Basel

(24.I.85)

### The Influence of Aniline $pK_a^*$ Values on the Formation and Reactivity of Substituted Butadienes from Methyl Coumalate

The product of the reaction between 2 equiv. of methyl coumalate (**1**) and 1 equiv. of a substituted aromatic amine depends on the  $pK_a^*$  value of the latter. Aromatic amines with  $pK_a^*$  values between 1.05 and 2.8 produce bicyclic lactones **4**, whereas those with higher  $pK_a^*$  values also give 2-azabicyclo[3.3.1]nona-3,7-diene-9-carboxylic acids **9**. The latter, products of the intramolecular *Diels-Alder* reaction **8**→**9**, may in certain cases even prevail.

**1. Einleitung.** – In der ersten Mitteilung [1] dieser Reihe wurde über die nukleophile Öffnung des 2-Pyron-Ringes des Cumalinsäuremethylesters (**1**) durch verschiedene substituierte aromatische Amine berichtet. Es wurde gezeigt, dass die Nukleophilie der Aminogruppe eine wichtige Rolle bei der Bildung der 4-Arylamino-3-(methoxycarbonyl)butadien-1-carbonsäure **2** spielt.

In dieser Arbeit wird gezeigt, dass die unterschiedliche Nukleophilie der Aminogruppe noch stärker ins Gewicht fällt, wenn 1 Äquiv. eines primären aromatischenamins mit 2 Äquiv. Cumalinsäure-methylester in MeOH zum Sieden erhitzt werden. Je nach Nukleophilie entstehen zwei verschiedene Produkte.

**2. Ergebnisse.** – Um die Abhängigkeit zwischen Nukleophilie und Reaktivität der mit Cumalinsäure-methylester (**1**) umgesetzten Aniline approximativ zu veranschaulichen, wurden letztere in *Tab. 1* nach steigenden  $pK_a^*$ -Werten geordnet. Die Nukleophilie der Aniline der *Gruppe 1* ( $pK_a^*$ -Wert bis 1,05) ist so schwach, dass sie mit **1** nicht reagieren. Die meisten Aniline der *Gruppen 2* und *3* geben mit 1 Äquiv. **1** in MeOH unter Ringöffnung eine kristalline 4-Arylamino-3-(methoxycarbonyl)butadien-1-carbonsäure **2** [1] (*Schema 1*). Die 4- und 3,5-(Trifluormethyl)aniline bilden unter diesen Bedingungen kein kristallines **2**, reagieren aber mit 2 Äquiv. **1** über das Decarboxylierungsprodukt **3** weiter<sup>2)</sup>.

Die Umsetzung der Aniline der *Gruppe 2* mit 2 Äquiv. **1** in einer Eintopfreaktion (*Methode 1*, s. *Exper. Teil*) führt ebenfalls zu Decarboxylierung. Der entstandene 1-

<sup>1)</sup> 2. Mitt. über Chemie der Cumalinsäurederivate; 1. Mitt. [1].

<sup>2)</sup> Die Öffnung des 2-Pyron-Rings von **1** ist eine Gleichgewichtsreaktion. In den meisten Fällen kristallisiert **2** aus, wodurch sich das Gleichgewicht bis zum fast vollständigen Verbrauch von **1** verschiebt. Bei den (Trifluormethyl)anilinen ist das Gleichgewicht wegen der guten Löslichkeit von **2** mehr auf der Seite von **1**. Erst, wenn das in kleiner Konzentration in MeOH-Lösung vorhandene **2** beim Rückfluss nach und nach zu **3** decarboxyliert, verschiebt sich das Gleichgewicht bis zum vollständigen Verbrauch von **1** (*Schema 1*).

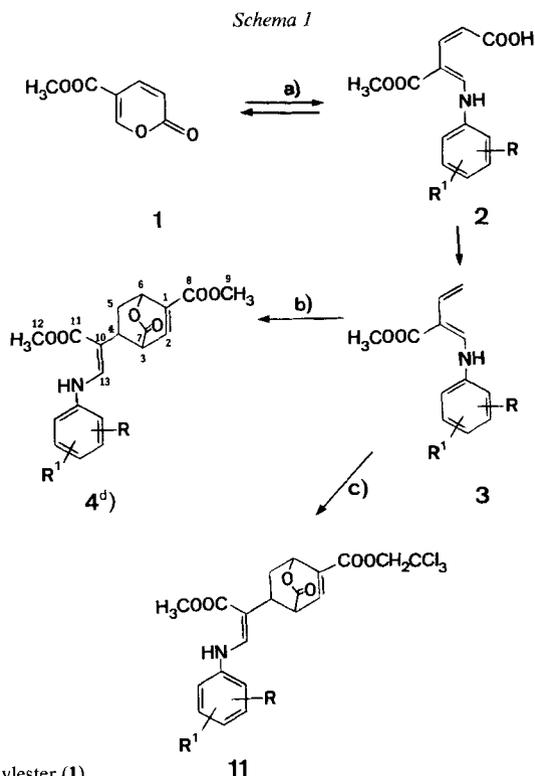
Tab. 1. Zusammenstellung der umgesetzten Aniline nach steigenden  $pK_a^*$ -Werten

Gruppe <sup>a)</sup>	Anilin	$pK_a^{*b)}$	Gruppe <sup>a)</sup>	Anilin	$pK_a^{*b)}$
1	2-Nitroanilin	-0,28	3	2-(Trifluormethyl)anilin	2,85 <sup>c)</sup>
	2,6-Dichloranilin	0,00		2-Chlor-4-methylanilin	2,95
	4-Nitroanilin	1		5-Chlor-2-methoxyanilin	3,30
2	3,5-Bis(trifluormethyl)anilin	1,15 <sup>c)</sup>	3-Chloranilin	3,46	
	3,5-Dichloranilin	1,85	3-(Trifluormethyl)anilin	3,49	
	2,4-Dichloranilin	2,05	4-Chlor-2-methylanilin	3,75	
	3-Nitroanilin	2,46	4-Chloranilin	4,15	
	4-(Trifluormethyl)anilin	2,57 <sup>c)</sup>	2,6-Dimethylanilin	4,25	
	2-Chloranilin	2,65	2-Methylanilin	4,44	
	3,4-Dichloranilin	2,75	Anilin	4,6	
			3-Methylanilin	4,73	
			4-Methylanilin	5,08	

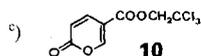
<sup>a)</sup> Aniline der Gruppe 1 reagieren nicht mit **1**. Aniline der Gruppe 2 bilden mit 2 Äquiv. **1** ausschliesslich **4**. Aniline der Gruppe 3 bilden mit 2 Äquiv. **1** überwiegend **9**.

<sup>b)</sup>  $pK_a^*$ -Bestimmungen siehe *Exper. Teil*.

<sup>c)</sup> Aniline, die mit 1 Äquiv. **1** nicht kristallines **2** bilden.



<sup>b)</sup> Cumarsäure-methylester (**1**).

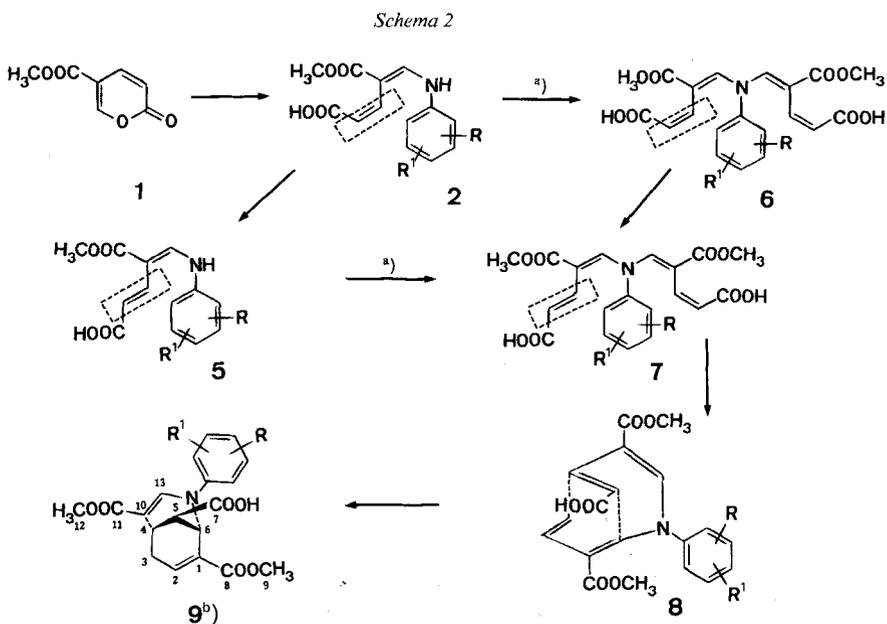


<sup>d)</sup> Willkürliche Numerierung der C-Atome.

Tab.2. Umsetzung von Anilinen der Gruppe 2 zu den bicyclischen Lactonen 4

Lacton 4	R	R <sup>1</sup>	Ausbeute [%]		Schmp. [°C]
			Methode <sup>a)</sup>		
			1	2	
a	3-CF <sub>3</sub>	5-CF <sub>3</sub>	53		176
b	3-Cl	5-Cl	45	47	158
c	2-Cl	4-Cl	42		172
d	3-NO <sub>2</sub>	H	45	47	171
e	4-CF <sub>3</sub>	H	40		168
f	2-Cl	H	60		180
g	3-Cl	4-Cl	47	52	138

a) Nach Methode 2 wurden auch aus den folgenden Anilinen der Gruppe 3 entsprechende Lactone 4 hergestellt: aus 3-(Trifluormethyl)anilin, 47% **4h**, Schmp. 110°; aus 4-Chloranilin, 50% **4i**, Schmp. 168°; aus 4-Methylanilin, 66% **4j**, Schmp. 152°.



a) Cumalinsäure-methylester (1).

b) Willkürliche Numerierung der C-Atome.

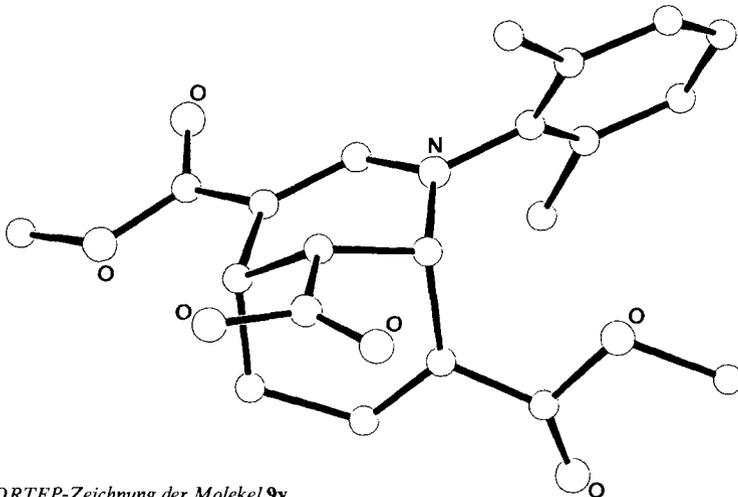
(Arylamino)butadien-2-carbonsäureester **3** reagiert dann als Dienophil mit überschüssigem **1** unter Bildung eines bicyclischen Lactons **4** weiter (Tab. 2).

Die Aniline der Gruppe 3 bilden mit 2 Äquiv. **1** (Methode 1) ausser **4** auch Azabicyclononadiencarbonsäuren **9** (Schema 2). In mehreren Fällen (s. Tab. 3) ist **9** das einzige Produkt. Die Struktur von **9y** ist durch eine Röntgenstrukturanalyse belegt (vgl. Figur). Sie entspricht der bicyclischen Grundstruktur der Morphinalkaloide [2]. Der von uns vorgeschlagene Mechanismus für die Bildung von **9** (Schema 2) kann vom Mechanismus

Tab. 3. Umsetzung von Anilinen der Gruppe 3 zu den Lactonen 4 und Azabicyclononancarbonsäuren 9 nach Methode 1

R	R <sup>1</sup>	Lacton 4	Ausbeute [%]	Schmp. [°C]	Carbonsäure 9	Ausbeute [%]	Schmp. [°C]
H	H	–	–	–	k	30	122
2-CF <sub>3</sub>	H	–	–	–	l	20	a)
3-CF <sub>3</sub>	H	–	–	–	m	22	170
3-Cl	H	–	–	–	n	31	a)
4-Cl	H	l	46	158	o	13	216
2-CH <sub>3</sub> O	5-Cl	p	22	161	q	15,7	162
2-CH <sub>3</sub>	4-Cl	r	64	167	s	2,4	173
2-Cl	4-CH <sub>3</sub>	t	38	148	u	13	a)
2-CH <sub>3</sub>	H	–	–	–	v	56	163
4-CH <sub>3</sub>	H	–	–	–	w	64	218
3-CH <sub>3</sub>	H	–	–	–	x	45,5	139
2-CH <sub>3</sub>	6-CH <sub>3</sub>	–	–	–	y	42	213

a) Amorph.



Figur. ORTEP-Zeichnung der Molekel 9y

der Decarboxylierung der Carbonsäuren 2 [1], welcher durch eine <sup>1</sup>H-NMR-Analyse belegt ist, abgeleitet werden.<sup>3)</sup>

Wie aus Tab. 3 ersichtlich, ist die Eintopfreaktion (*Methode 1, Exper. Teil*) zur Herstellung von Lactonen 4 aus Anilinen der Gruppe 3 nur in einigen Fällen anwendbar. Es wurde daher eine zweistufige Methode (*Methode 2*) entwickelt, die sich für alle Aniline

<sup>3)</sup> Im Unterschied zu aprotischen Lösungsmitteln wie DMF, Dimethylacetamid, Hexamethylphosphortriamid oder DMSO, in welchen die Decarboxylierung bereits bei 25–40° erfolgt [1], verläuft die Decarboxylierung in siedendem MeOH so langsam, dass sich 2 sogar aus MeOH umkristallisieren lässt. Wegen der in MeOH stark verlangsamten Geschwindigkeit der Decarboxylierung 2→3 besitzt das Primärprodukt 2 offensichtlich genügend Lebensdauer, um noch mit einem weiteren Äquiv. 1 zu reagieren. Es ist unwesentlich, ob sich 2 zuerst zu 5 isomerisiert und dann mit 1 zu 7 reagiert, oder ob aus 2 zuerst 6 entsteht, das sich zu 7 isomerisiert. Die Decarboxylierung muss in jedem Fall erst nach der Entstehung von 7 erfolgen. Dabei spaltet sich die zum Rest an der Doppelbindung *cis*-ständige COOH-Gruppe ab. Eine Decarboxylierung von 2 zu 3 (*Schema 1*) vor der Reaktion mit dem zweiten Äquiv. 1 würde die Entstehung von 4 zur Folge haben. Bei den eben beschriebenen Reaktionen bildet sich als ständige Verunreinigung in geringer Menge der 1-Aryl-2-oxo-2H-pyridin-5-carbonsäure-methylester.

eignet, die mit 1 Äquiv. **1** eine kristalline Carbonsäure **2** (s. *Tab. 1*) bilden. Danach wird **2** zuerst in DMSO decarboxyliert und der entstandene Ester **3** *in situ* mit einem weiteren Äquiv. **1** versetzt. In *Tab. 2* sind einige Beispiele aufgeführt. Aus 3,5-Bis(trifluormethyl)- und 4-(Trifluormethyl)anilin (keine kristalline Carbonsäuren **2**) lassen sich die Lactone **4** nur nach *Methode 1* herstellen. Bei 2-(Trifluormethyl)anilin (kein kristallines **2**) versagen beide Methoden, denn *Methode 1* führt ausschliesslich zu **9** (s. *Tab. 3*).

Die zweistufige Methode ermöglicht auch die Synthese von Lactonen **11**, die zwei verschiedene Estergruppen tragen (s. *Schema 1*). So lässt sich **11a** (R = 4-Cl, R' = H) aus **1** und *p*-Chloranilin und durch Umsetzung des entsprechenden Zwischenproduktes **3** mit Cumalinsäure-trichlorethylester **10** in 50% Ausbeute erhalten.

**3. Strukturzuordnungen.** – Die Verbindungen **4** und **9** wurden mittels <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR-Spektroskopie untersucht. Ausführliche Daten für **4j**, **9w** und **9y** sind in *Tab. 4* und *5* zu finden. Die übrigen Lactone **4** zeigen ähnliche <sup>1</sup>H-NMR-Daten wie **4j** (s. *Tab. 4*).

Die Carbonsäuren **9** lassen sich in zwei Untergruppen A und B unterteilen, und zwar je nachdem, ob das N-Atom einen *o*-substituierten aromatischen Rest trägt oder nicht. Vertreter der Untergruppe A (*o*-Substitution) weisen für H–C(5), H–C(6), H–C(9) und H–C(13) deutlich andere Verschiebungen auf, als Vertreter der Untergruppe B (s. *Tab. 5*). Die Lage des Estersignals CH<sub>3</sub>(12) ist in beiden Untergruppen fast gleich im Gegensatz zum Signal von CH<sub>3</sub>(9). Tatsächlich liegt die CH<sub>3</sub>(9)-Estergruppe von **9y** (Untergruppe A) über dem Benzolring (s. *Figur*), d. h. im abschirmenden Bereich des aromatischen Ringstroms. In Verbindungen der Untergruppe B ist zu erwarten, dass der Benzolring wegen der Möglichkeit ausgedehnter Delokalisierung annähernd koplanar mit der Ebene N–C(13)–C(10) ist, wodurch sich für die CH<sub>3</sub>(9)-Estergruppe eine andere Lage relativ zum Benzolring (geringere Abschirmung) ergibt. Im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum können die Signale von CH<sub>3</sub>(12) und CH<sub>3</sub>(9) eindeutig zugeordnet werden: Durch selek-

Tab. 4. <sup>1</sup>H-NMR- und <sup>13</sup>C-NMR-Daten (CDCl<sub>3</sub>) von **4j** (R = 4-CH<sub>3</sub>, R' = H) sowie <sup>1</sup>H-NMR-Bereich und J(H,H) von **4a–4i**, **4p**, **4r** und **4t**

Gruppe <sup>a)</sup>	<b>4y</b>		<b>4a–4i, 4p, 4r und 4t</b>	
	$\delta_{\text{H}}$ [ppm]	$\delta_{\text{C}}$ [ppm]	Bereich von $\delta_{\text{H}}$ [ppm]	$J_{\text{H,H}}$ [Hz] <sup>b)</sup>
H–C(1)	–	136,4	–	–
H–C(2)	7,25	141,9	7,24–7,30	$J_{2,3} = 6,4$
H–C(3)	3,83	47,8	3,83–3,92	$J_{2,4} = 0,9$
H–C(4)	3,57	30,9	3,57–3,61	$J_{2,6} = 2,4$
2 H–C(5)	2,68	32,9	2,68–2,75	$J_{3,4} = 2,4$
	1,65	–	1,65–1,71	–
H–C(6)	5,77	73,9	5,77–5,83	$J_{4,5} = 10,0, 4,6$
C(7)	–	162,7	–	$J_{5,6} = 3,7, 1,5$
C(8)	–	172,0	–	$J_{5,5} = 14,3$
3 H–C(9)	3,86	52,3	3,86–3,91	$J_{13,\text{NH}} = 12,5$
C(10)	–	97,7	–	–
C(11)	–	169,4	–	–
3 H–C(12)	3,79	51,3	3,79–3,84	–
H–C(13)	6,80	140,3	6,69–6,84	–
NH	10,03	–	10,03–10,52	–

<sup>a)</sup> Willkürliche Numerierung, s. *Schema 1*.

<sup>b)</sup> Die Kopplungskonstanten gelten auch für **4y**.

Tab. 5 <sup>1</sup>H-NMR- und <sup>13</sup>C-NMR-Daten (CDCl<sub>3</sub>) von **9y** (R = 2-CH<sub>3</sub>, R<sup>1</sup> = 6-CH<sub>3</sub>) und **9w** (R = 2-CH<sub>3</sub>, R<sup>1</sup> = H) sowie <sup>1</sup>H-NMR-Bereiche für **9l**, **9q**, **9s**, **9u**, **9v** sowie **9k**, **9m**, **9n**, **9o** und **9x**

Gruppe <sup>a)</sup>	Untergruppe A		9l, 9q, 9s, 9u, 9v	Untergruppe B		9k, 9m, 9n, 9o, 9x	J <sub>H,H</sub> [Hz]
	9y	9y		9w	9w		
	δ <sub>H</sub> [ppm]	δ <sub>C</sub> [ppm]	Bereich von δ <sub>H</sub> [ppm]	δ <sub>H</sub> [ppm]	δ <sub>C</sub> [ppm]	Bereich von δ <sub>H</sub> [ppm]	
C(1)	–	128,4	–	–	127,8	–	J <sub>2,3</sub> = 2,5, 4,5
H–C(2)	7,26	143,1	7,17–7,27	7,17	142,4 <sup>c)</sup>	7,17–7,23	J <sub>3,3</sub> = 20,5
2 H–C(3)	2,84	33,0	2,76–2,84	2,72	31,8	2,72–2,78	J <sub>3,4</sub> = 5,0, 0,5
	2,56	–	2,46–2,56	2,51	–	2,50–2,54	J <sub>4,5</sub> = 3,0
H–C(4)	3,58	26,4	3,55–3,58	3,53	27,0	3,52–3,56	J <sub>5,6</sub> = 2,5
H–C(5)	3,13	42,0	3,03–3,22	2,93	42,0	2,91–2,94	J <sub>4,6</sub> = 2,0
H–C(6)	4,91	50,6	4,91–5,19	5,36	51,0	5,34–5,42	H–C(13) koppelt mit keinem anderen Proton
C(7)	–	175,2	–	–	172,6	–	
C(8)	–	166,0	–	–	166,2	–	
3 H–C(9)	3,39	51,0 <sup>b)</sup>	3,30–3,39	3,55	50,9 <sup>d)</sup>	3,52–3,62	
C(10)	–	101,7	–	–	106,3	–	
C(11)	–	168,1	–	–	167,5	–	
3 H–C(12)	3,69	51,5 <sup>b)</sup>	3,67–3,70	3,74	51,4 <sup>d)</sup>	3,67–3,77	
H–C(13)	7,35	144,2	7,35–7,47	7,69	140,6 <sup>c)</sup>	7,66–7,72	

<sup>a)</sup> Willkürliche Numerierung, s. *Schema 2*.

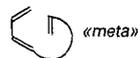
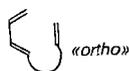
<sup>b)</sup> <sup>c)</sup> <sup>d)</sup> Signale jeweils vertauschbar.

tive <sup>1</sup>H-Entkoppelung wird zunächst das mit einer CH<sub>3</sub>O-Gruppe verknüpfte Ester-CO im <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum bestimmt. Durch eine zweite selektive <sup>1</sup>H-Entkoppelung wird dasjenige Ester-CO ermittelt, das mit H–C(4) koppelt und daher diesem Proton benachbart ist.

**4. Diskussion.** – Während die Aniline der *Gruppe 2* mit 2 Äquiv. **1** ausschliesslich zum bicyclischen Lacton **4** führen, ergeben die Aniline der *Gruppe 3* neben der Carbonsäure **9** je nach Nucleophilie des Anilins noch Anteile an **4**. Beim Anilin selbst verläuft die Umsetzung ausschliesslich im Sinne der *Diels-Alder*-Reaktion zu **9k**. Auch eindeutig, jedoch in geringeren Ausbeuten, reagieren das 2- und 3-(Trifluormethyl)anilin (→**9l** bzw. **9m**). Im gleichen Sinne reagiert 3-Chloranilin (→**9n**). Die Anwesenheit eines Cl-Atoms in *p*-Stellung hingegen ändert das Ergebnis vollkommen: Während das Lacton **4l** als Hauptprodukt in 46% Ausbeute entsteht, lässt sich **9o** nur zu 13% isolieren. Auch beim 4-Chlor-2-methylanilin, 2-Chlor-4-methylanilin bzw. 5-Chlor-2-methoxyanilin führt die Reaktion zu beiden Produkten (s. *Tab. 3*). Von allen untersuchten Anilinderivaten sind die methyl-substituierten Aniline am stärksten nucleophil, was durch ihre eindeutige Reaktion zu den Carbonsäuren **9v–y** zum Ausdruck kommt.

Die hier beschriebene Reaktionsweise des Decarboxylierungsproduktes **3** als Dienophil lässt sich seiner Reaktionsweise als Enophil [1] gegenüberstellen. Diese unterschiedliche Reaktivität ist offensichtlich durch die Anwesenheit der COOCH<sub>3</sub>-Gruppe bedingt, die das System je nach Reaktionspartner in ein 'push-pull'-System und in eine Vinylgruppe umfunktionieren kann [3].

Im Zusammenhang mit der Bildung der Carbonsäuren **9** sei bemerkt, dass intramolekulare *Diels-Alder*-Reaktionen wohl bekannt sind. Aus den kürzlich in zwei Übersichts-



referaten [4] diskutierten experimentellen Daten geht hervor, dass bisher fast ausschliesslich der quasi 'ortho'-Typ der Reaktion beobachtet wurde, während der ganz seltene 'meta'-Typ als untergeordneter Weg auftrat. Die Bildung der Carbonsäuren **9** ist eine intramolekulare *Diels-Alder*-Reaktion, die unter milden Bedingungen verläuft und ausschliesslich das Produkt des 'meta'-Typs ergibt.

Wir danken Herrn Dr. R. Kübler für die Messung der  $pK_a^*$ -Werte.

### Experimenteller Teil

*Allgemeines.* Schmp. wurden mit dem Schmelzpunktbestimmungsapparat nach Dr. Tottoli durchgeführt und sind nicht korrigiert. Alle Elementaranalysen der in Tab. 2 und 3 angegebenen Produkte ergaben auf  $\pm 0,3\%$  korrekte Werte.

*Röntgenstrukturanalyse.* Kristalldaten von 4,8-Bis(methoxycarbonyl)-2-(2,6-dimethylphenyl)-2-azabicyclo[3.3.1]nona-3,7-dien-9-carbonsäure (**9y**).  $C_{21}H_{23}NO_6$ , MG. = 385,42. Kristallsystem: orthorhombisch; Raumgruppe:  $P_{bc21}$ ; Zellkonstanten:  $a = 8,871$ ,  $b = 20,112$ ,  $c = 22,193$  Å;  $z = 8$ . Im Bereich von  $6^\circ \leq 2\theta \leq 100^\circ$  wurden auf einem Philips-PV-1100-Diffraktometer 2164 Reflexe vermessen ( $CuK\alpha$ -Strahlung, Graphit-Monochromator). Daraus resultierten nach der Datenreduktion 2003 signifikante Intensitäten ( $I > 2\sigma(I)$ ). Die Struktur wurde mit direkten Methoden gelöst (Programm Multan 78). Blockdiagonale Verfeinerung nach der Methode der kleinsten Quadrate mit anisotropen Temperaturfaktoren konvergierten bei  $R = 0,093$  für die 56 nicht-H-Atome. Innerhalb der Messgenauigkeit sind keine Unterschiede zwischen den beiden Molekülen der asymmetrischen Einheit festzustellen.

$pK_a^*$ -Werte wurden anhand einer Korrelation von gemessenen Halbneutralisationspotentialwerten und bekannten  $pK_{aH_2O}$ -Werten von ausgewählten Vergleichssubstanzen (2-Aminopyridin, Anilin, 4-(Trifluormethyl)anilin, Diphenylamin und 2-Nitroanilin) bestimmt. Die Halbneutralisationspotentiale, die durch potentiometrische Titration in MeCN mit 0,1N  $HClO_4$  in AcOH bestimmt worden sind, wurden auf 2-Aminopyridin (= 0 mV) bezogen.

*Methode 1<sup>4</sup>*. In 5–10 ml MeOH werden 0,01 mol eines Anilins und 0,02 mol Cumalinsäure-methylester (= 2-Oxo-2H-pyran-5-carbonsäure-methylester; **1**) 24 bis 48 h (DC-Kontrolle:  $CHCl_3$ /Aceton 19:1) zum Rückfluss erhitzt. Entweder kristallisiert das Produkt nach Abkühlung der Lsg. aus oder das Gemisch wird im Wasserstrahlpumpenvakuum eingedampft und der ölige Destillationsrückstand mit  $Et_2O$  verrührt. Nach kurzer Zeit wird das auskristallisierte Produkt abgesaugt. Aniline der Gruppe 2 ergeben ausnahmslos  $\alpha$ -(Arylamino)methyliden-7-methoxycarbonyl-3-oxo-2-oxabicyclo[2.2.2]oct-7-en-5-essigsäure-methylester **4**. Auch bei einigen Anilinen der Gruppe 3 (4-Cl, 2- $CH_3O$ /5-Cl, 2- $CH_3$ /4-Cl, 2-Cl/4- $CH_3$ ) kristallisiert zuerst **4** aus, während das für die Gruppe 3 charakteristische Produkt 4,8-Bis(methoxycarbonyl)-2-aryl-2-azabicyclo[3.3.1]nona-3,7-dien-9-carbonsäure **9** aus den Mutterlauge durch Kristallisation aus  $Et_2O$  oder Chromatographie (Kieselgel, Toluol/MeOH/Aceton 7:2:1) isoliert wird<sup>5</sup>). Die übrigen Aniline der Gruppe 3 ergeben direkt **9**.

*Methode 2<sup>6</sup>*. Anwendbar nur für Amine, die eine kristalline 4-Arylamino-3-(methoxycarbonyl)butadien-1-carbonsäure **2** bilden (s. Tab. 1). Bei RT. werden 0,04 mol einer 4-Arylamino-3-(methoxycarbonyl)butadien-1-carbonsäure (**2**<sup>7</sup>) in 48 ml DMSO über Nacht gerührt, dann mit 0,04 mol **1** versetzt und weitere 24 h bei RT. gerührt. Das DMSO wird dann im Wasserstrahlpumpenvakuum bei 80–90° abdestilliert. Der Rückstand wird in  $CHCl_3$  aufgenommen und mit  $H_2O$  ausgeschüttelt. Die  $CHCl_3$ -Lsg. wird zur Trockne eingengt und der Rückstand mit  $Et_2O$  oder  $Et_2O$ /MeOH vermischt. Dabei scheidet sich **4** kristallin aus.

<sup>4</sup>) Anwendbar sowohl für die Herstellung von **4** als auch **9**.

<sup>5</sup>) Zur Isolierung von **9k** und **9q** wird erst das Reaktionsgemisch mit  $CHCl_3$ /Aceton 19:1 chromatographiert. Die erhaltenen Produkte werden dann mit  $Et_2O$  zur Kristallisation gebracht.

<sup>6</sup>) Anwendbar ausschliesslich für die Herstellung von **4**.

<sup>7</sup>) Eine Arbeitsvorschrift und die Eigenschaften von **2** sind in [1] beschrieben.

*Daten von 4.* Ausbeuten und Schmp.: *Tab. 2* und *3*. IR (CHCl<sub>3</sub>): 3300 (NH), 1760–80 (Lacton), 1720–25 (Ester), 1675–95 (Ester des 'push-pull'-Systems), 1635–40 (C=C des 'push-pull'-Systems). <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR: *Tab. 4*.

*Daten von 9.* Ausbeuten und Schmp.: *Tab. 3*. IR (CHCl<sub>3</sub>): 1715–20 (Ester, Säure), 1675 (Ester des 'push-pull'-Systems), 1620 (C=C des 'push-pull'-Systems). <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR: *Tab. 5*.

*2-Oxo-2H-pyran-5-carbonsäure-(2,2,2-trichlorethyl)ester (10).* Zu 29,87 g (0,2 mol) CCl<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>OH und 20 g (0,253 mol) Pyridin in 120 ml Dioxan werden innerhalb 30 min 31,7 g (0,2 mol) 2-Oxo-2H-pyran-5-carbonylchlorid in 80 ml Dioxan bei 10–15° getropft. Das ausgeschiedene Pyridinium-hydrochlorid wird abgesaugt und die Dioxanlösung i. V. eingeengt. Der Rückstand wird in 150 ml CHCl<sub>3</sub> gelöst, mit 5% wässr. HCl-Lsg. und nachher bis zu neutraler Reaktion mit H<sub>2</sub>O ausgeschüttelt. Die mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknete Lsg. wird eingedampft und der feste Rückstand in 350 ml MeOH heiss gelöst. Nach Abkühlen kristallisiert die erste Fraktion. Nach 2fachem Einengen der Mutterlauge werden weitere Portionen gewonnen. Gesamtausbeute 26,4 g (48,7%) **10**, Schmp. 122°. IR (CHCl<sub>3</sub>): 3020 (CH), 1765 (Lacton), 1745 (Ester). Anal. ber. für C<sub>8</sub>H<sub>5</sub>Cl<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (271,40): C 35,39, H 1,86, Cl 39,18; gef.: C 35,62, H 1,98, Cl 39,02.

*α-(p-Chlorphenylamino)methyliden-7-(2,2,2-trichlorethoxy)carbonyl-3-oxo-2-oxabicyclo[2.2.2]oct-7-en-5-essigsäure-methylester (11a).* Unter Rühren werden 2,81 g (0,01 mol) 4-(p-Chlorphenylamino)-3-(methoxycarbonyl)butadien-1-carbonsäure<sup>8)</sup> in DMSO gelöst, 12 h bei 25° stehengelassen und schliesslich mit 2,71 g (0,01 mol) **10** versetzt. Nach 2 Tagen Stehen bei 25° wird mit 200 ml H<sub>2</sub>O versetzt, das ausgeschiedene Produkt abgesaugt und bei 50°/100 Torr getrocknet. Kristallisation aus MeCN ergibt 2,51 g (49%) **11a**. Schmp. 168°. IR (CHCl<sub>3</sub>): 3300 (NH), 1770 (Lacton), 1735 (Ester), 1680 (Ester), 1625 (C=C). Anal. ber. für C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>Cl<sub>4</sub>NO<sub>6</sub> (509,17): C 47,18, H 3,37, Cl 27,85, N 2,75; gef.: C 47,44, H 3,46, Cl 27,50, N 2,74.

#### LITERATURVERZEICHNIS

- [1] V. Kvita, H. Sauter, G. Rihs, *Helv. Chim. Acta* **1983**, *66*, 2769.
- [2] M. W. Cronyn, *J. Org. Chem.* **1949**, *14*, 1013; D. Ginsburg, *ibid.* **1950**, *15*, 1003.
- [3] A. S. Onishchenko, 'Diene Syntheses', Israel Program of Scientific Translations, Jerusalem, 1964; H. Wollweber, 'Diels-Alder-Reaktion', G. Thieme Verlag, Stuttgart, 1972; N. P. Shusharina, N. D. Dmitrieva, E. A. Luk'yanets, R. Ya. Levina, *Russ. Chem. Rev.* **1967**, *36*, 175.
- [4] W. Oppolzer, *Angew. Chem.* **1977**, *89*, 10; G. Brieger; J. M. Bennett, *Chem. Rev.* **1983**, *83*, 63; C. Ciganek, 'The Intramolecular Diels-Alder Reaction', in *Organic Reactions* **1984**, *32*, 1.

<sup>8)</sup> Herstellung s. [1].