

46. Herstellung von disubstituierten Maleinsäure-anhydriden mit Hilfe von reaktiven 2-Oxo-3*H*-imidazo[1,2-*a*]pyridinium-Verbindungen

von Marcus E. Baumann^{a)}*, Hans Bosshard^{a)}, Werner Breitenstein^{a)} und Günter Rist^{b)}

Zentrale Forschungslaboratorien^{a)} und Zentrale Funktion Forschung, Physik^{b)}, der Ciba-Geigy AG, CH-4002 Basel

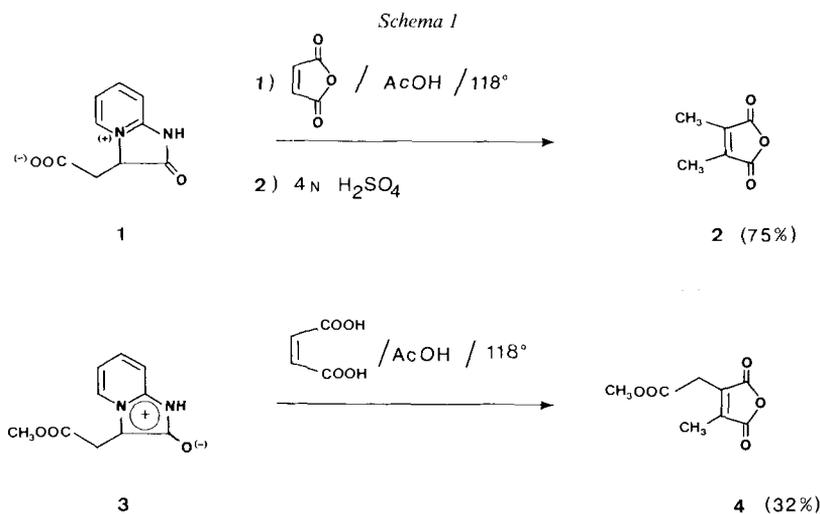
(27.XI.85)

Preparation of Disubstituted Maleic Anhydrides from Reactive 2-Oxo-3*H*-imidazo[1,2-*a*]pyridinium Compounds

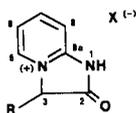
A new useful method for the preparation of disubstituted maleic anhydrides, most of them bearing additional functional groups in the side chain, is described. The key step of the synthesis consists of the addition of 2-oxo-3*H*-imidazo[1,2-*a*]pyridinium compounds to a variety of different *Michael* acceptors.

Einleitung. – Vor kurzem haben wir über eine neuartige Methode zur Herstellung der disubstituierten Maleinsäure-anhydride **2** und **4** ausgehend von den Imidazo[1,2-*a*]pyridinium-Verbindungen **1** resp. **3** berichtet [1] (vgl. *Schema 1*). Schlüsselschritt war dabei die *Michael*-Addition der Verbindungen **1** und **3** an Maleinsäure-anhydrid bzw. Maleinsäure.

Im Bestreben, dieses interessante Reaktionsprinzip zu verallgemeinern und auf die Herstellung von weiteren disubstituierten Maleinsäure-anhydriden zu übertragen, haben wir einige neue 2-Oxo-3*H*-imidazo[1,2-*a*]pyridinium-Verbindungen vom Typus **5**



synthetisiert und deren Überführung in die entsprechenden Anhydride untersucht¹⁾ (vgl. dazu auch [2]).

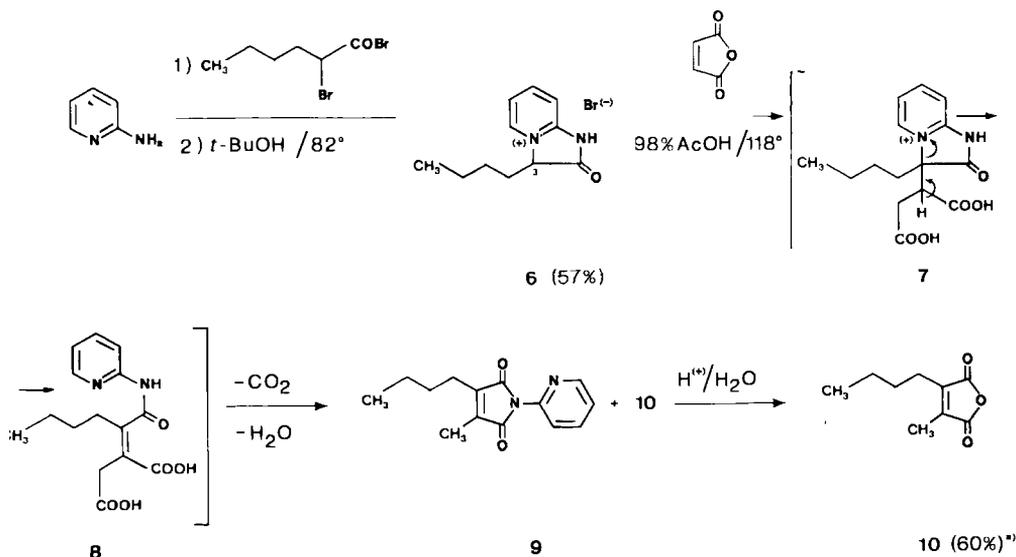


5

Ergebnisse. – Eine Möglichkeit zur Herstellung von 2-Oxo-3*H*-imidazo[1,2-*a*]pyridinium-Verbindungen vom Typus **5** besteht in der Umsetzung von 2-Aminopyridin mit α -Bromcarbonsäure-halogeniden. So führt beispielsweise die Reaktion von 2-Aminopyridin mit 2-Bromhexanoylbromid zum Pyridiniumsalz **6** (Schema 2)²⁾. Gemäss ¹³C-NMR-Spektrum liegt **6** in DMSO als (9:1)-Gemisch aus Ketoform und entsprechender Enolform vor. Die Resonanz von C(3) tritt in der Ketoform bei 65,0 ppm (*d*) auf, während das Signal von C(3) in der Enolform bei 105,0 ppm (*s*) erscheint.

Behandlung von **6** mit Maleinsäure-anhydrid in siedender AcOH lieferte nach saurer Hydrolyse in 60% Ausbeute Butylmethylmaleinsäure-anhydrid (**10**)³⁾. In Analogie zu ähnlichen, von uns früher untersuchten Umsetzungen [1] kann angenommen werden,

Schema 2



¹⁾ Ausbeute bezogen auf **6**.

¹⁾ Auszugsweise vorgetragen an der 5th International Conference on Organic Synthesis (27.-30. August 1984, Freiburg i. Br.) [3].

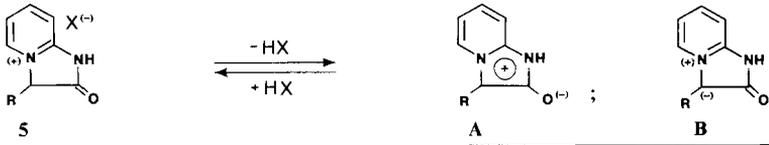
²⁾ Eine ähnliche Umsetzung von 2-Aminopyridin mit 2-Brompropionyl-bromid zu 3-Methyl-2-oxo-3*H*-imidazo[1,2-*a*]pyridinium-bromid (5; R = CH₃, X = Br) ist in [4] beschrieben worden.

³⁾ Für alternative Herstellungsmethoden von **10** vgl. [5].

dass die Reaktion über das in AcOH gebildete *Michael*-Addukt **7** verläuft⁴⁾. Diese Zwischenstufe ist unter den Reaktionsbedingungen allerdings instabil. Durch spontane Elimination (**7**→**8**) gefolgt von Decarboxylierung und Ringschluss entsteht daraus ein Gemisch aus Imid **9** und Anhydrid **10**. Die anschliessende Hydrolyse dieses Gemisches führt dann zum reinen Anhydrid **10**, wobei das zu Beginn eingesetzte 2-Aminopyridin unverändert zurückerhalten wird.

Das bei dieser Anhydrid-Synthese verwendete Pyridinium-Salz **6** gehört zu einer Klasse von Imidazo[1,2-*a*]pyridinium-Verbindungen **5**, welche ähnliche Aciditäten wie Carbonsäuren besitzen (vgl. *Tab.*). Die hohe Acidität hat zur Folge, dass solche Verbindungen bereits in saurem Milieu zu einem erheblichen Teil in deprotonierter Form vorliegen. Die bei der Deprotonierung gebildeten konjugaten Basen können als mesoionische Verbindungen **A**⁵⁾ bzw. Ylide **B** formuliert werden, wobei die Schreibweise als Ylid der Reaktivität dieser Verbindungen am besten gerecht wird.

Tabelle. pK^* -Werte von **5**

		
		$pK^{*a)}$
R = CH ₃ , X = Br	[4]	4,0
R = CH ₂ COOCH ₃ , X = Cl	[1]	3,6
R = (CH ₂) ₃ CH ₃ , X = Br	6	3,9
R = H, X = Cl	11	4,1

^{a)} Gemessen in Methylcellosolve/H₂O 8:2 durch Titration mit 0,1N NaOH bei 22°.

In der Folge haben sich die bicyclischen Pyridinium-Salze **5** als ausgezeichnete Donoren für *Michael*-Additionen erwiesen, wobei die Additionen teilweise bereits unter sauren Reaktionsbedingungen durchgeführt werden können. Diese ausgeprägte Eigenschaft konnte u. a. ausgenutzt werden, um substituierte Methylmaleinsäure-anhydride herzustellen, welche in der Seitenkette noch funktionelle Gruppen aufweisen. Ein Beispiel dafür ist in *Schema 3* wiedergegeben: Die Umsetzung des Imidazopyridinium-Salzes **11** [8] mit 3-Penten-2-on als *Michael*-Akzeptor ergab in Gegenwart von NaOH das Addukt **12**⁶⁾. Behandlung von **12** mit Maleinsäure-anhydrid in siedender AcOH und nachfolgende saure Hydrolyse führten zum Anhydrid **15**, wobei wir annehmen, dass hier ähnliche Zwischenstufen wie in *Schema 2* angegeben durchlaufen werden (s. **13** und **14**). Die Gesamtausbeute an Anhydrid **15** über die drei Reaktionsschritte ausgehend von **11** betrug 45%.

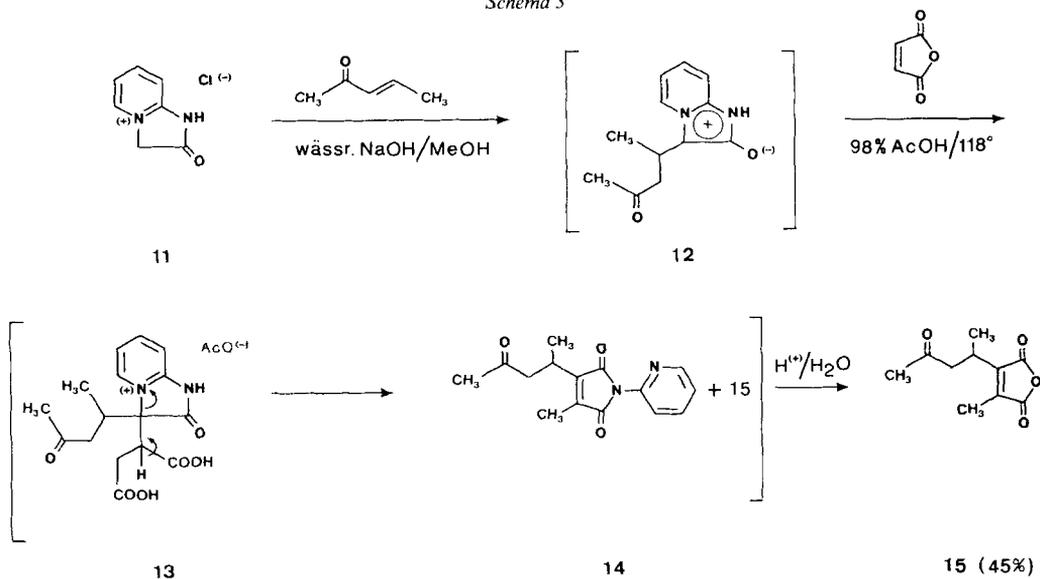
⁴⁾ Zur *Michael*-Addition von vergleichbaren, monocyclischen Pyridinium-Salzen **I** vgl. u. a. [6].

⁵⁾ Vergleichbare mesoionische Derivate von Imidazo[1,2-*a*]pyridinium-Verbindungen wurden kürzlich von *Newton* und *Ollis* [7] beschrieben.

⁶⁾ Zur Röntgenstrukturanalyse der vergleichbaren mesoionischen Imidazo[1,2-*a*]pyridinium-Verbindung **3**, vgl. [1].



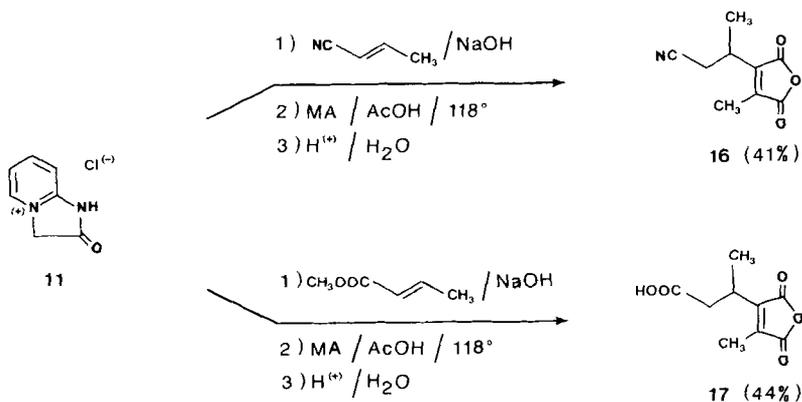
Schema 3



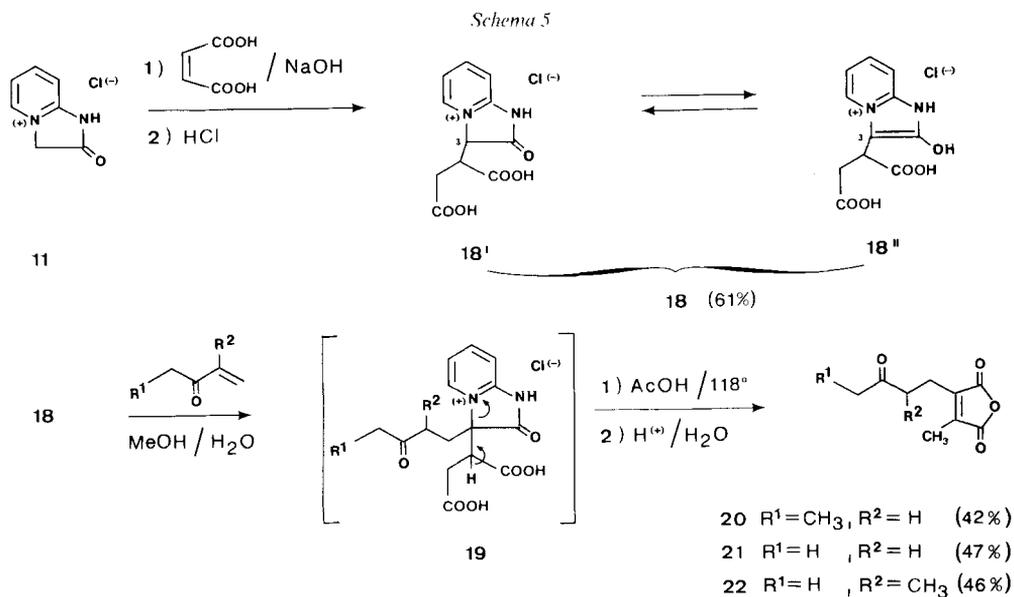
Dieses Syntheseprinzip lässt sich auch auf andere *Michael*-Akzeptoren wie α,β -unge-sättigte Nitrile oder Ester übertragen und erlaubt damit die Herstellung ungewöhnlich substituierter Maleinsäure-anhydride (vgl. **16** und **17**, *Schema 4*). Die verwendeten Akzeptoren müssen bei diesem Verfahren allerdings einen β -ständigen Substituenten aufweisen. Andernfalls wird das eingesetzte Pyridinium-Salz **11** im ersten Schritt zweifach alkyliert und damit die Weiterreaktion mit dem zweiten *Michael*-Akzeptor (Maleinsäure-anhydrid) unterbunden.

Durch eine Vertauschung der Reihenfolge der ersten beiden Reaktionsschritte können jedoch auch Akzeptoren mit endständigen Doppelbindungen verwendet werden.

Schema 4



MA = Maleinsäure-anhydrid



Drei Beispiele dazu sind in *Schema 5* wiedergegeben. Ausgehend vom Salz **11** wurde zunächst mit Maleinsäure in wässrigem Medium das Addukt **18** hergestellt. Gemäss NMR-Spektren liegt das erhaltene Produkt in DMSO-Lösung als (18:7:2)-Gemisch aus zwei diastereoisomeren Ketoformen **18'** und einer Enolform **18''** vor. Die charakteristischen Resonanzen von C(3) treten in den Ketoformen bei 63,7 ppm (*d*; Hauptkomponente) sowie 65,1 ppm (*d*; Nebenkompente) in Erscheinung. Das entsprechende Signal für die Enolform **18''** kann bei 102,3 ppm (*s*) lokalisiert werden. Die Umsetzung von **18** mit α -Methylidenketonen in wässrigem MeOH ergab Additionsprodukte vom Typus **19**, welche anschliessend ohne Isolierung auf dem im *Schema 5* angegebenen Weg in die Anhydride **20–22** übergeführt wurden.

Zusammenfassung. – Die Umsetzung der leicht zugänglichen Imidazopyridinium-Salze **11** resp. **18** mit geeigneten *Michael*-Akzeptoren ermöglicht die Herstellung einer breiten Palette disubstituierter Maleinsäure-anhydride mit zusätzlichen funktionellen Gruppen. Dabei tritt das C-Gerüst der als Akzeptoren verwendeten ungesättigten Nitrile, Ester oder Ketone jeweils in der Seitenkette der neugebildeten Anhydride in Erscheinung.

Von den so herstellbaren Anhydriden sind speziell diejenigen interessant, welche eine Carbonylgruppe in der Seitenkette aufweisen. Diese Verbindungen, welche auf anderem Weg nicht oder nur schwer zugänglich sind, stellen nützliche Bausteine für die Synthese von Heterocyclen dar. Über die Untersuchungen in dieser Richtung soll in einer späteren Arbeit berichtet werden.

Experimenteller Teil

(Unter Mitarbeit von Frl. A. Hölbling und Herrn G. Bartsch)

Allgemeines. S. [1]. Abweichend davon: Die pK^* -Werte wurden mit einer Glaselektrode Typ EA 120 (Metrohm) und einem Poly-Recorder Typ 120 mit Potentiometer-Einschub Typ 120.2 (Polymetron) bestimmt. Abkürzung: MA = Maleinsäure-anhydrid.

1. *3-Butyl-2-oxo-3H-imidazol[1,2-a]pyridinium-bromid (6)*. Zu einem Gemisch von 31,2 g (0,332 mol) 2-Aminopyridin und 46,2 ml (0,332 mol) Et_3N in 150 ml Et_2O wurde unter starkem Rühren innert 2 h bei 0–10° eine Lsg. von 85,6 g (0,332 mol) 2-Bromhexanoyl-bromid in 120 ml Et_2O getropft. Nach dem Entfernen des Kühlbads wurde noch 4 h bei RT. gerührt, der gebildete Festkörper durch Filtration abgetrennt und 3mal mit je 30 ml Et_2O gewaschen. Das Filtrat wurde i. V. eingedampft, der Rückstand in 100 ml *t*-BuOH aufgenommen und die Lsg. 18 h unter Rückfluss gekocht. Der nach dem Entfernen des Lösungsmittels i. V. verbliebene Rückstand (85 g gelbes Öl) kristallisierte beim Stehen. Der Festkörper wurde unter starkem Rühren 3mal in je ca. 200 ml Et_2O aufgeschlämmt und abfiltriert. Trocknen i. V. bei 50° ergab 51,4 g (57%) **6** als gelblichen Festkörper. IR (KBr): u. a. 1765, 1650, 1515, 1195, 770. 1H -NMR (250 MHz, $(D_6)DMSO$): 13,0 (br., NH); 8,88 (*d*, H–C(5)); 8,44 (*t*, H–C(7)); 7,63 (*d*, H–C(8)); 7,60 (*t*, H–C(6)); 5,34 (*t*, H–C(3)); 2,21 (*m*, CH_2); 1,26 (*m*, 4 H); 0,86 (*t*, CH_3). ^{13}C -NMR (75 MHz, $(D_6)DMSO$): 171,6 (C(2)); 152,3 (C(8a)); 147,2 (C(7)); 138,4 (C(5)); 119,3 (C(6)); 110,9 (C(8)); 65,0 (C(3)); 29,8 (CH_2); 24,6 (CH_2); 21,6 (CH_2); 13,6 (CH_3). Anal. ber. für $C_{11}H_{14}N_2O \cdot HBr$ (271,2): C 48,72, H 5,58, N 10,33; gef.: C 48,51, H 5,78, N 10,56.

2. *3-Butyl-4-methyl-1-(2-pyridyl)-1H-pyrrol-2,5-dion (9)* und *3-Butyl-4-methyl-2,5-furandion (10)*. Ein Gemisch aus 19 g (70 mmol) **6**, 6,86 g (70 mmol) MA, 5,74 g (70 mmol) AcONa und 100 ml AcOH wurde 2 h unter Rückfluss gekocht. Dann wurde das Lsgm. i. V. entfernt, das verbliebene Gemisch **9/10** mit 70 ml 6M H_2SO_4/THF 1:1 versetzt und 8 h zum Rückfluss erhitzt. Nach dem Entfernen von THF i. V. wurde mit H_2O verdünnt und 3mal mit je 200 ml CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten org. Extrakte wurden mit H_2O gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft. Das Rohprodukt (9,7 g dunkles Öl) wurde mit Et_2O an Kieselgel chromatographiert. Destillation der Hauptfraktion im Kugelrohr (90°/0,04 Torr) ergab 7,1 g (60%) **10** als farbloses Öl. IR (CH_2Cl_2): u. a. 1770, 920. 1H -NMR (250 MHz, $CDCl_3$): 2,47 (*t*, CH_2); 2,08 (*s*, CH_3); 1,57 (*m*, CH_2); 1,38 (*m*, CH_2); 0,95 (*t*, CH_3). ^{13}C -NMR (75 MHz, $CDCl_3$): 166,0, 165,6 (2 C=O); 144,3, 140,4 (C=C); 29,2 (CH_2); 23,7 (CH_2); 22,2 (CH_2); 13,3 (CH_2CH_3); 9,0 (CH_3). MS: 168 (M^+).

Zur Isolierung von **9** wurde eine Probe des oben beschriebenen Gemisches **9/10** mit Petrolether/ Et_2O an Kieselgel chromatographiert. Dabei resultierte reines **9** als blassgelbes Öl. 1H -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): 8,63 (*m*, 1 H); 7,82 (*m*, 1 H); 7,3 (*m*, 2 H); 2,50 (*t*, CH_2); 2,07 (*s*, CH_3); 1,23–1,80 (*m*, 2 CH_2); 0,98 (*t*, CH_3). MS: 244 (M^+).

3. *2-Oxo-3H-imidazol[1,2-a]pyridinium-chlorid (11)* [8]. Zu einer Lsg. von 800 g (8,46 mol) Chloressigsäure in 3,2 l H_2O wurde unter intensivem Rühren innerhalb 1 h eine Lsg. von 700 g K_2CO_3 in 1 l H_2O getropft. Nach beendeter CO_2 -Entwicklung wurde das Gemisch mit 800 g (8,50 mol) 2-Aminopyridin versetzt und 3 h auf 85–95° erhitzt. Dann wurde abgekühlt, mit 800 g Eis versetzt und das Produkt durch Filtration abgetrennt. Nach 3mal Waschen mit je 100 ml Eiswasser wurde das noch feuchte Rohprodukt in 4,6 l konz. HCl eingetragen. Das Lsgm. wurde i. V. bei kontinuierlich steigender Aussentemp. (max. 140°) bis zur beginnenden Kristallisation des Rückstands abdestilliert. Das Gemisch wurde auf 15° abgekühlt, das kristalline Produkt abfiltriert und mit wenig Aceton gewaschen. Das Filtrat wurde i. V. zur Trockene eingengt. Der Rückstand wurde in 300 ml Aceton aufgeschlämmt und filtriert. Trocknung der vereinigten Festkörper bei 90–100° i. V. ergab 889 g (62%) **11**. Schmp. > 230° (Zers.). IR (KBr): u. a. 1770, 1650, 1580, 1510, 1180. 1H -NMR (250 MHz, $(D_6)DMSO$): 13,54 (br., NH); 8,76 (*d*, H–C(5)); 8,40 (*t*, H–C(7)); 7,60 (*d*, H–C(8)); 7,56 (*t*, H–C(6)); 5,24 (*s*, CH_2). ^{13}C -NMR (75 MHz, $(D_6)DMSO$): 169,3 (C(2)); 153,5 (C(8a)); 146,5 (C(7)); 139,0 (C(5)); 118,4 (C(6)); 110,5 (C(8)); 55,1 (CH_2). Anal. ber. für $C_7H_6N_2O \cdot HCl$ (170,6): C 49,3, H 4,1, N 16,4; gef.: C 49,4, H 4,3, N 16,0.

4. *3-Methyl-4-(1-methyl-3-oxobutyl)-2,5-furandion (15)*. Zu einem Gemisch von 17 g (0,1 mol) **11** in 20 ml H_2O wurde unmittelbar nacheinander eine Lsg. von 4 g (0,1 mol) NaOH in 40 ml H_2O und eine Lsg. von 11,3 g (0,13 mol) frisch destilliertem 3-Penten-2-on [9] in 60 ml MeOH gegeben. Es wurde 24 h bei RT. gerührt und das Lsgm. bei 45° i. V. entfernt. Dann wurde mit Toluol versetzt und zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wurde in 80 ml AcOH aufgenommen und nach Zusatz von 10 g (0,1 mol) MA und 4 g AcONa 3 h unter Rückfluss gekocht. Das Lsgm. wurde i. V. abdestilliert, das Rohprodukt in 120 ml THF/6M H_2SO_4 1:1 aufgenommen und 6 h unter Rückfluss gekocht. Nach dem Entfernen von THF i. V. wurde mit H_2O verdünnt und mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die org. Phase wurde über $MgSO_4$ getrocknet, eingedampft und der Rückstand mit CH_2Cl_2 an Kieselgel chromatographiert. Zweimalige Destillation des Produkts über eine Vigreux-Kolonnen i. HV. (Sdp. 98–105°/0,06 Torr) ergab 8,8 g (45%) **15** als blassgelbes Öl. IR (CH_2Cl_2): u. a. 1840, 1770, 1720, 930, 905. 1H -NMR (250 MHz, $CDCl_3$): 2,75,

3,05, 3,20 (*ABX*, $J_{AB} = 18,5$, CHCH_2); 2,09 (*s*, 2CH_3); 1,20 (*d*, CH_3). ^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3): 206,5 (Keton-C=O); 166,1, 165,0 (2 C=O); 146,6, 140,8 (C=C); 47,2 (CH_2); 29,9 (CH_3CO); 26,4 (CH); 18,2 ($\text{CH}_3\text{-CH}$); 9,5 (CH_3). Anal. ber. für $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_4$ (196,2): C 61,22, H 6,17; gef.: C 61,00, H 6,23.

5. 3-(4-Methyl-2,5-dioxo-3-furyl)butannitril (**16**). Zu einem Gemisch von 17 g (0,1 mol) **11** in 20 ml H_2O wurde unmittelbar nacheinander eine Lsg. von 4,4 g (0,11 mol) NaOH in 40 ml H_2O und eine Lsg. von 8,7 g (0,13 mol) Crotononitril in 60 ml MeOH gegeben. Nach 26 h Rühren bei RT. wurde das Lsgm. bei ca. 45° i. V. entfernt. Darauf wurde mit Toluol versetzt und zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wurde in 80 ml AcOH aufgenommen und das Gemisch nach Zugabe von 10 g (0,1 mol) MA und 4 g AcONa bis zur beendeten CO_2 -Entwicklung (ca. 3 h) unter Rückfluss gekocht. Das Lsgm. wurde i. V. abdestilliert, das Rohprodukt in 120 ml 6M $\text{H}_2\text{SO}_4/\text{THF}$ 1:1 aufgenommen und 8 h unter Rückfluss gekocht. Nach dem Entfernen von THF i. V. wurde mit Eiswasser verdünnt und mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die org. Phase wurde getrocknet, eingedampft und der Rückstand mit Petrolether/ CH_2Cl_2 an Kieselgel chromatographiert. Destillation des erhaltenen Produkts im Kugelrohr (120°/0,08 Torr) ergab 7,4 g (41%) **16** als blassgelbes Öl, welches beim Stehen kristallisierte; Schmp. 37–38°. IR (CHCl_3): u. a. 1835, 1770, 1270, 930. ^1H -NMR (250 MHz, CDCl_3): 2,8, 2,8, 3,26 (*ABX*, $J_{AB} \approx 17$, CHCH_2); 2,19 (*s*, CH_3); 1,45 (*d*, CH_3). ^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3): 165,4, 164,5 (2 C=O); 143,2, 143,0 (C=C); 117,8 (CN); 29,1 (CH); 22,0 (CH_2); 18,0 (CH_3CH); 9,7 (CH_3). Anal. ber. für $\text{C}_9\text{H}_9\text{NO}_3$ (179,2): C 60,33, H 5,06, N 7,82; gef.: C 60,26, H 5,14, N 7,91.

6. 3-(4-Methyl-2,5-dioxo-3-furyl)butansäure (**17**). Zu einem Gemisch von 17 g (0,1 mol) **11** in 20 ml H_2O wurde unmittelbar nacheinander eine Lsg. von 4,4 g (0,11 mol) NaOH in 40 ml H_2O und eine Lsg. von 13 g (0,13 mol) Crotonsäure-methylester in 60 ml MeOH gegeben. Die Lsg. wurde bis zur vollständigen Umsetzung (ca. 20 h) bei 40–45° gehalten und das Lsgm. bei 45° i. V. entfernt. Darauf wurde mit 100 ml Toluol versetzt und zur Trockene eingedampft. Das Rohprodukt wurde in 80 ml AcOH aufgenommen und nach Zusatz von 4 g AcONa und 10 g (0,1 mol) MA 4 h unter Rückfluss gekocht. Das Lsgm. wurde i. V. entfernt, der Rückstand mit 120 ml THF/6M H_2SO_4 1:1 versetzt und 18 h unter Rückfluss gekocht. Nach dem Entfernen von THF i. V. wurde der Rückstand mit Eiswasser verdünnt und 3mal mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden 3mal mit ges. NaHCO_3 -Lsg. ausgezogen, die wässr. Phasen mit 3N HCl angesäuert und mit CH_2Cl_2 extrahiert. Das nach dem Trocknen und Eindampfen der org. Phase erhaltene Rohprodukt wurde mit Et_2O an Kieselgel filtriert. Kristallisation der reinen Fraktionen aus Et_2O /Petrolether ergab 8,8 g (44%) **17** vom Schmp. 94–95°. IR (CH_2Cl_2): u. a. 1845, 1770, 1720, 1270, 910. ^1H -NMR (250 MHz, CDCl_3): 11,1 (br., COOH); 2,66, 2,94, 3,28 (*ABX*, $J_{AB} = 17,1$, CHCH_2); 2,10 (*s*, CH_3); 1,32 (*d*, CH_3). ^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3): 177,8 (COOH); 165,9, 164,7 (2 C=O); 145,6, 141,4 (C=C); 37,9 (CH_2); 27,5 (CH); 18,3 ($\text{C}_3\text{H}_3\text{CH}$); 9,5 (CH_3). Anal. ber. für $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{O}_5$ (198,2): C 54,55, H 5,09; gef.: C 54,39, H 5,17.

7. 3-(1,2-Dicarboxyethyl)-2-oxo-3H-imidazol[1,2-a]pyridinium-chlorid (Keto/Enol-Gemisch **18**). Ein Gemisch von 341 g (2 mol) **11** in 700 ml H_2O wurde unter Rühren portionenweise mit einer warmen Lsg. von 80 g (2 mol) NaOH in 200 ml H_2O versetzt. Darauf wurde eine Lsg. von 250,7 g (2,16 mol) Maleinsäure in 600 ml H_2O so zugefügt, dass die Innentemp. des Gemisches bei 40–45° blieb. Nach 30 h bei RT. wurde auf 5° gekühlt, der gebildete Niederschlag abfiltriert, das Filtrat i. V. auf ca. $\frac{1}{3}$ eingeeengt und das ausgefallene Produkt durch Filtration abgetrennt. Die vereinigten Rückstände wurden mit wenig kaltem MeOH gewaschen, getrocknet und 6 h bei RT. mit 650 ml konz. HCl verrührt. Nach Kühlen auf 5° wurde der Festkörper abfiltriert, das Filtrat i. V. auf ca. die Hälfte eingeeengt und das ausgefallene Produkt mittels Filtration abgetrennt. Die vereinigten Rückstände wurden mit Aceton gewaschen und bei 50° i. V. getrocknet. Es resultierten 350 g (61% rohes⁷⁾ **18** vom Schmp. 205° (Zers.), welches ohne weitere Reinigung für die nachfolgend beschriebenen Umsetzungen verwendet wurde. IR (KBr): u. a. 2970, 1780, 1735, 1660, 1535, 1170, 1125, 1080, 930, 770. ^1H -NMR (250 MHz, $(\text{D}_6)\text{DMSO}$) von **18'** (Hauptkomponente): 13,18 (br., NH); 8,98 (*d*, H-C(5)); 8,44 (*t*, H-C(7)); 7,66 (*d*, H-C(8)); 7,63 (*t*, H-C(6)); 5,60 (*d*, H-C(3)); 4,04 (*m*, CH); 2,96 (*d*, CH_2). ^{13}C -NMR (75 MHz, $(\text{D}_6)\text{DMSO}$): 171,9, 171,7 (2 COOH); 165,8 (C(2)); 152,8 (C(8a)); 147,2 (C(7)); 138,0 (C(5)); 119,0 (C(6)); 110,6 (C(8)); 63,7 (C(3)); 42,6 (CH); 31,6 (CH_2).

8. 3-Methyl-4-(3-oxopentyl)-2,5-furandion (**20**). Ein Gemisch aus 28,6 g (0,1 mol) **18**, 10,9 g (0,13 mol) Ethyl-vinyl-keton und 100 ml MeOH/ H_2O 1:1 wurde 22 h bei RT. gerührt und das Lsgm. dann bei 50° i. V. entfernt. Darauf wurde mit 50 ml Toluol versetzt und das Gemisch zur Trockene eingedampft. Das Rohprodukt wurde in 80 ml AcOH aufgenommen, mit 3,9 g AcONa versetzt und das Gemisch 4 h unter Rückfluss gekocht. Das Lsgm. wurde i. V. entfernt, der Rückstand mit 80 ml THF/6M H_2SO_4 1:1 versetzt und 8 h zum Rückfluss erhitzt. Nach dem Entfernen von THF i. V. wurde der Rückstand mit H_2O verdünnt und mit CH_2Cl_2 extrahiert. Das nach dem Trocknen und Eindampfen der org. Phase erhaltene Rohprodukt wurde mit CH_2Cl_2 über Kieselgel filtriert.

⁷⁾ Eine analysenreine Probe von **18** wurde durch Verwendung von HCl/ Et_2O anstelle von HCl/ H_2O erhalten.

Destillation der Hauptfraktion i. HV. (Sdp. 105–110°/0,1 Torr) über eine Vigreux-Kolonnen ergab 8,2 g (42%) **20** als blassgelbes Öl. IR (CHCl₃): u. a. 1825, 1770, 1720, 1280, 930. ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): 2,81 (t, CH₂); 2,68 (t, CH₂); 2,42 (q, CH₂); 2,12 (s, CH₃); 1,03 (t, CH₃). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): 209,1 (Keton-C=O); 166,1, 165,9 (2 C=O); 143,2, 141,8 (C=C); 38,6 (CH₂); 35,6 (CH₂); 18,7 (CH₂); 9,6 (CH₃); 7,7 (CH₃CH₂). Anal. ber. für C₁₀H₁₂O₄ (196,2): C 61,22, H 6,17; gef.: C 61,08, H 6,32.

9. 3-Methyl-4-(3-oxobutyl)-2,5-furandion (**21**). Ein Gemisch aus 28,6 g (0,1 mol) **18**, 9,1 g (0,13 mol) Methylvinylketon und 140 ml MeOH/H₂O 1:1 wurde 30 h bei RT. gerührt und darauf bei ca. 45° i. V. zur Trockene eingedampft. Das erhaltene Rohprodukt wurde in 80 ml AcOH aufgenommen, mit 4 g AcONa versetzt und 4 h unter Rückfluss gekocht. Darauf wurde wie in *Exper. 8* weiter verfahren und aufgearbeitet. Destillation der Hauptfraktion der Kieselgel-Filtration i. HV. (Sdp. 105–115°/0,08 Torr) ergab 8,6 g (47%) **21** als blassgelbes Öl. IR (CH₂Cl₂): u. a. 1770, 1725, 1170, 1125. ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): 2,81 (t, CH₂); 2,63 (t, CH₂); 2,12 (s, CH₃); 2,09 (s, CH₃). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): 206,3 (Keton-C=O); 166,1 165,9 (2 C=O); 143,1, 141,8 (C=C); 39,9 (CH₂); 29,6 (CH₃CO); 18,6 (CH₂); 9,6 (CH₃). Anal. ber. für C₉H₁₀O₄ (182,2): C 59,34, H 5,53; gef.: C 59,33, H 5,59.

10. 3-Methyl-4-(2-methyl-3-oxobutyl)-2,5-furandion (**22**). Ein Gemisch aus 172 g (0,6 mol) **18**, 65,5 g (0,78 mol) 3-Methyl-3-buten-2-on [10] und 440 ml MeOH/H₂O 1:1 wurde 36 h bei RT. gerührt und darauf bei ca. 45° i. V. zur Trockene eingedampft. Das erhaltene Rohprodukt wurde in 400 ml AcOH aufgenommen, mit 22,5 g AcONa versetzt und 4 h unter Rückfluss gekocht. Dann wurde das Lsgm. i. V. entfernt, der Rückstand mit 450 ml 6M H₂SO₄/THF 1:1 versetzt und 8 h zum Rückfluss erhitzt. Nach dem Entfernen von THF i. V. wurde das Gemisch mit Eiswasser verdünnt und 3mal mit CH₂Cl₂ extrahiert. Das nach dem Trocknen und Eindampfen der org. Phase verbleibende Rohprodukt wurde mit Petrolether/Et₂O an Kieselgel chromatographiert. Destillation der Hauptfraktion i. HV. (Sdp. 112–114°/0,1 Torr) ergab 54,2 g (46%) **22** als blassgelbes Öl. IR (CH₂Cl₂): u. a. 1840, 1780, 1720, 1285, 1180, 935, 910. ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): 2,37, 2,80, 3,03 (ABX, J_{AB} = 13,8, CHCH₂); 2,17 (s, CH₃CO); 2,10 (s, CH₃); 1,19 (d, CH₃). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): 209,9 (Keton-C=O); 166,0 (2 C=O); 142,5, 142,3 (C=C); 44,8 (CH); 28,2 (CH₃CO); 26,9 (CH₂); 17,9 (CH₃CH); 9,7 (CH₃). Anal. ber. für C₁₀H₁₂O₄ (196,2): C 61,22, H 6,17, O 32,62; gef.: C 60,85, H 6,23, O 32,58.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] M. E. Baumann, H. Bosshard, W. Breitenstein, G. Rihs, T. Winkler, *Helv. Chim. Acta* **1984**, *67*, 1897.
- [2] W. Breitenstein, M. Baumann, H. Bosshard, to *Ciba-Geigy AG*, **1983**, Eur. Pat. Appl. EP 78,239.
- [3] M. Baumann, H. Bosshard, W. Breitenstein, H. Greuter, in 'Organic Synthesis: an Interdisciplinary Challenge', Eds. J. Streith, H. Prinzbach, und G. Schill, Blackwell Scientific Publication, 1985, S. 157–166.
- [4] G. Cignarella, G. Pirisino, M. Loriga, *Farmaco, Ed. Sci.* **1976**, *31*, 194.
- [5] M. S. Newman, W. M. Stalick, *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 3386; I. J. O. Jondiko, G. Pattenden, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1983**, 467.
- [6] J. Thesing, A. Müller, *Chem. Ber.* **1957**, *90*, 711; F. Kröhnke, W. Zecher, J. Curtze, D. Drechsler, K. Pfeleghar, K.-E. Schnalke, W. Weis, *Angew. Chem.* **1962**, *74*, 811; A. R. Katritzky, N. E. Grzeskowiak, J. Alvarez-Builla, A. Tarraga-Tomas, *J. Prakt. Chem.* **1983**, *325*, 177.
- [7] C. G. Newton, W. D. Ollis, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1984**, 69.
- [8] A. E. Tschitschibabin, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1924**, *57*, 2092.
- [9] S. T. Young, J. R. Turner, D. S. Tarbell, *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 928.
- [10] G. Morgan, Ch. F. Griffith, *J. Chem. Soc.* **1937**, 841.