

38. Über die Reaktion einiger 2*H*-Pyran-2-on-Derivate mit primären Aminen

von Vratislav Kvita^{a)}*, Hanspeter Sauter^{b)} und Greta Rihs^{b)}

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

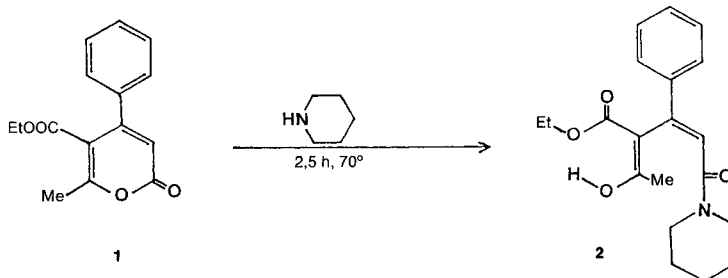
(19.XII.90)

On the Reaction of Some 2*H*-Pyran-2-one Derivatives with Primary Amines

The versatile reactivity of 6-unsubstituted 2*H*-pyran-2-ones towards aliphatic and aromatic amines has been studied. It was found that the result of the reaction depends not only on the substitution of 2*H*-pyran-2-ones and on the structure of amines, but also on the stoichiometric ratio of reacting compounds.

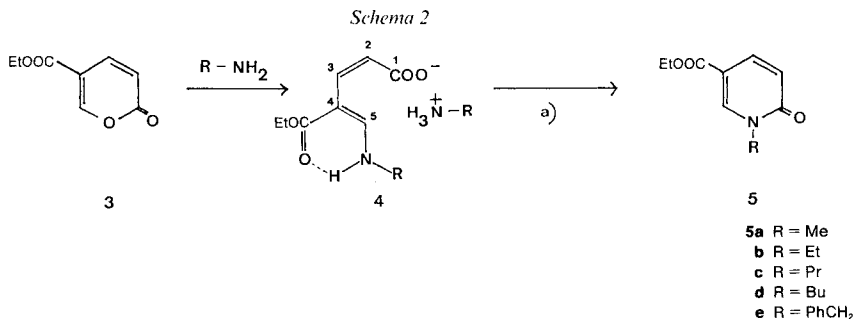
1. Einleitung. – In unseren früheren Mitteilungen [1] [2] haben wir gezeigt, dass die Reaktion von substituierten primären aromatischen Aminen bzw. sekundären aliphatischen Aminen [3] mit Methyl-cumalat (= Methyl-2-oxo-2*H*-pyran-5-carboxylat; **6**) oder Cumaldehyd immer an C(6) des 2*H*-Pyran-2-on-Rings eintritt, sofern C(6) unsubstituiert ist. Dabei entsteht eine 5-Aminopenta-2,4-dien-carbonsäure, die entweder auskristallisiert (Anilin-Derivate) oder sich spontan zum substituierten 1-Aminobutadien-Derivat decarboxyliert (sekundäre aliphatische Amine). Ein Substituent in 6-Stellung des 2*H*-Pyran-2-ons kann die Reaktion mit einem Nucleophil dermassen erschweren, dass der Angriff eher an C(2) erfolgt: so entsteht aus Ethyl-6-methyl-2-oxo-4-phenyl-2*H*-pyran-5-carboxylat (**1**) mit Piperidin das Ethyl-2-acetyl-5-oxo-3-phenyl-5-(piperidin-1-yl)pent-3-enoat (**2**; *Schema 1*).

Schema 1



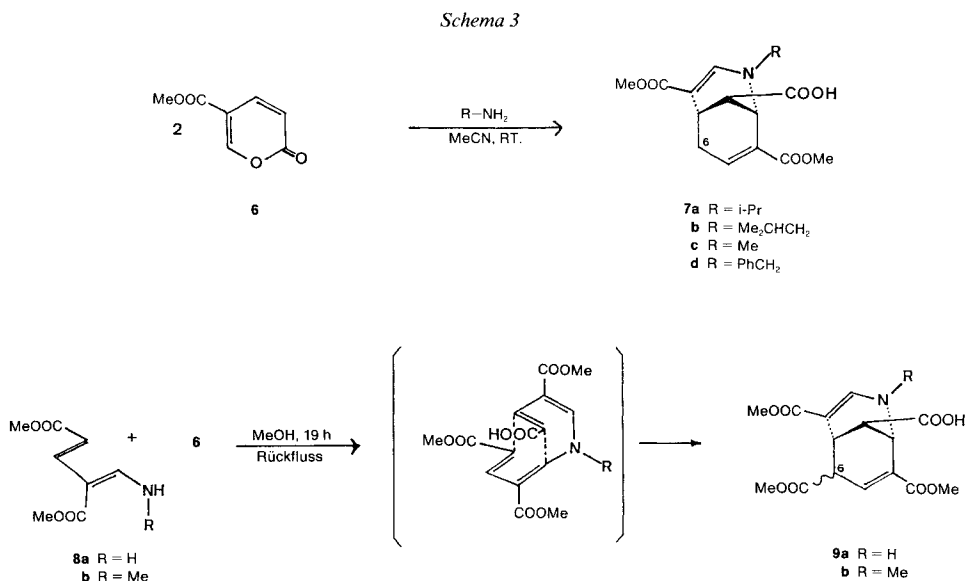
Während bei den Reaktionen von Methyl-cumalat (**6**) bisher ausschliesslich primäre aromatische Amine verwendet wurden, soll in der vorliegenden Arbeit unter anderem die Umsetzung eines Alkyl-cumalats mit primären aliphatischen Aminen im Verhältnis 1:2,2–2,3 und 2:1 abgeklärt werden.

2. Ergebnisse. – Erwartungsgemäss reagieren primäre aliphatische Amine mit Ethyl-cumalat **3** ähnlich wie die basischen aromatischen Amine. Es bildet sich zuerst ein 5-Aminopenta-2,4-diensäure-Derivat **4**, das dann auf verschiedene Weise reagieren kann: Mit primären aliphatischen Aminen im mol-Verhältnis 1:2, 2–2,3 in MeOH bei Raumtemperatur und nachfolgendem Erhitzen unter Rückfluss bilden sich ausnahmslos die Ethyl-1-alkyl-1,6-dihydro-6-oxopyridin-3-carboxylate **5a–e** (Schema 2).

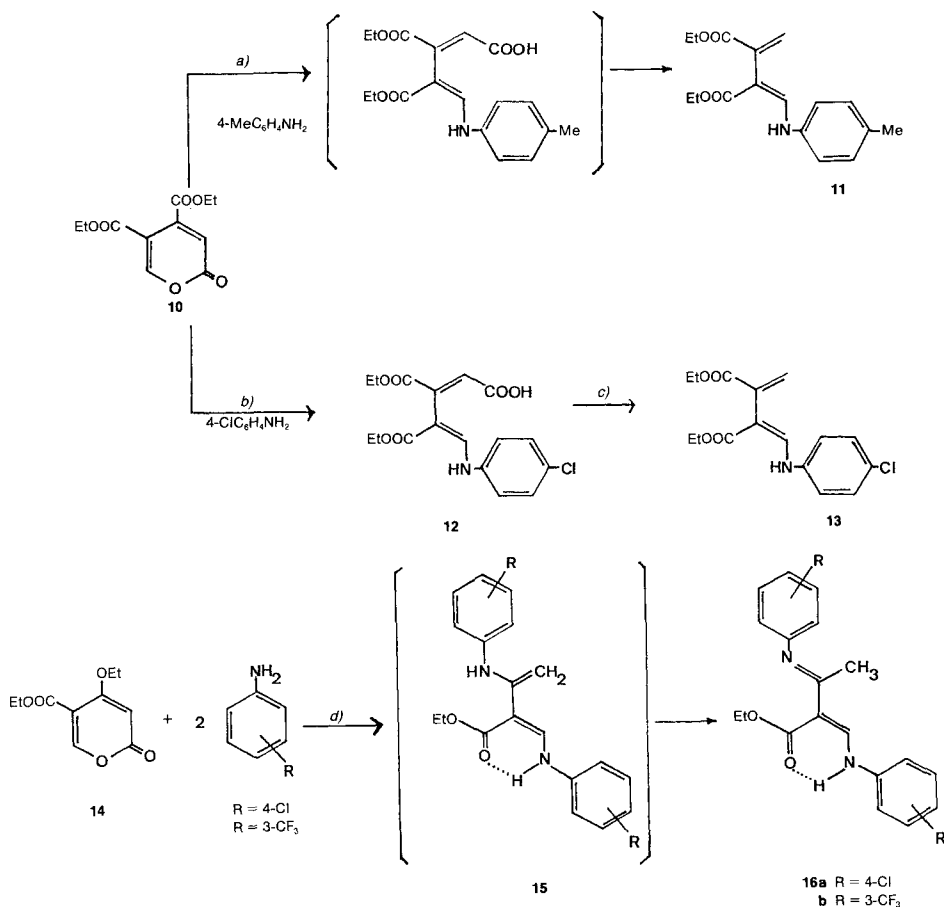


Bei der Reaktion von Methyl-cumalat (**6**) mit primären aliphatischen Aminen im Molverhältnis 2:1 entwickelt sich spontan CO₂, besonders dann, wenn die Reaktion in MeCN durchgeführt wird. Als Reaktionsprodukt entstehen die Azabicyclononadientricarbonsäure-Derivate **7a–d** (Schema 3). Der Mechanismus dieser Reaktion, der bereits im einzelnen diskutiert wurde [2], wird durch die Reaktion der Dimethyl-4-(aminomethyliden)pent-2-endioate **8a** und **8b** mit **6** zu **9a** bzw. **9b** weiter unterstützt. Die Derivate **7a–d** entstehen in kleiner Menge auch dann, wenn nur 1 equiv. **6** eingesetzt wird.

Im Rahmen dieser Arbeit hat uns ferner interessiert, wie die Reaktivität des Alkyl-cumalats gegenüber einem Anilin beeinflusst wird, wenn der 2*H*-Pyran-2-on-Ring einen



Schema 4

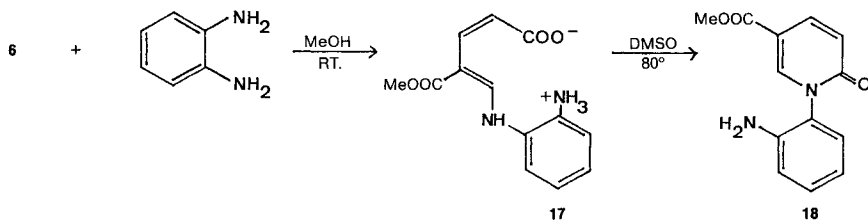


a) MeCN, 15 h RT., 12 h Rückfluss. b) MeCN, 15 h RT. c) 15 h Rückfluss. d) Für R = Cl, EtOH, RT.; für R = CF₃, EtOH, 15 h RT., 2 h Rückfluss.

zusätzlichen Substituenten in 4-Stellung trägt. Diethyl-2-oxo-2*H*-pyran-4,5-dicarboxylat (**10**) [4] reagiert mit *p*-Toluidin bei 80° während 12 h unter Bildung von **11** (Schema 4). Ähnlich reagiert auch *p*-Chloroanilin, wobei sich das Zwischenprodukt **12** isolieren und charakterisieren lässt; die Decarboxylierung zu **13** tritt erst beim Erhitzen unter Rückfluss ein (Schema 4). Auch bei der Reaktion von Ethyl-4-ethoxy-2-oxo-2*H*-pyran-5-carboxylat (**14**) [4] erfolgt der nucleophile Angriff des 4-Chloroanilins bzw. 3-(Trifluoromethyl)anilins erwartungsgemäss in 6-Stellung des 2*H*-Pyran-2-on-Rings, wobei nicht auszuschliessen ist, dass zuerst die 4-Ethoxygruppe durch den Anilin-Rest ersetzt wird (Schema 4). In jedem Fall bildet sich aber unter Decarboxylierung ein nicht stabiles Zwischenprodukt **15**, das sich sofort zum einzig isolierbaren Produkt **16** umlagert.

Das aus *o*-Phenylendiamin und Methylcumatol (6) erhaltene 5-Aminopenta-2,4-dienoat **17** cyclisiert sich in DMSO zum entsprechenden Methyl-1-(2-aminophenyl)-1,6-

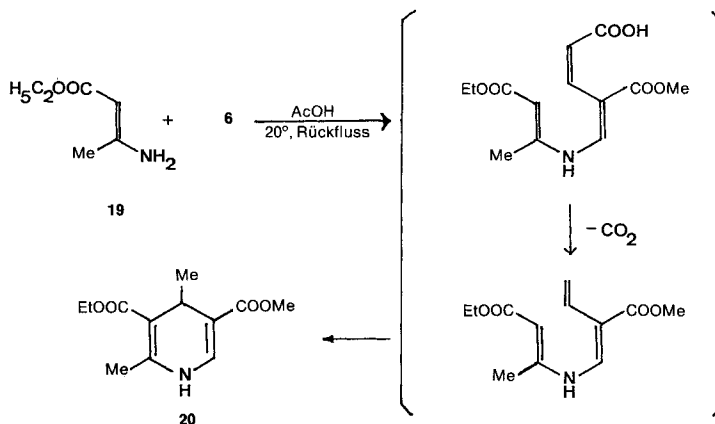
Schema 5



dihydro-2-oxypyridin-3-carboxylat (**18**; *Schema 5*). Dies steht im Gegensatz zum Verhalten von ähnlichen, bereits früher [2] beschriebenen 5-Aminopentadienonaten, die sich in DMSO bereits bei Raumtemperatur zu Methyl-3-amino-2-vinylacrylaten decarboxylieren.

Eine zweistufige Synthese des 1,4-Dihydropyridin-Systems aus 2*H*-Pyran-2-onen wurde von uns schon früher beschrieben [5]. Hier wird nun gezeigt, dass die direkte Einwirkung von 3-Aminocrotonat **19** auf Methyl-cumalat (**6**) zum gleichen Ziel führt ($\rightarrow$ **20**; *Schema 6*).

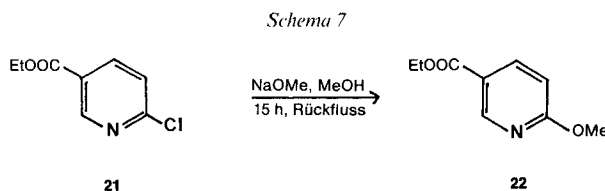
Schema 6



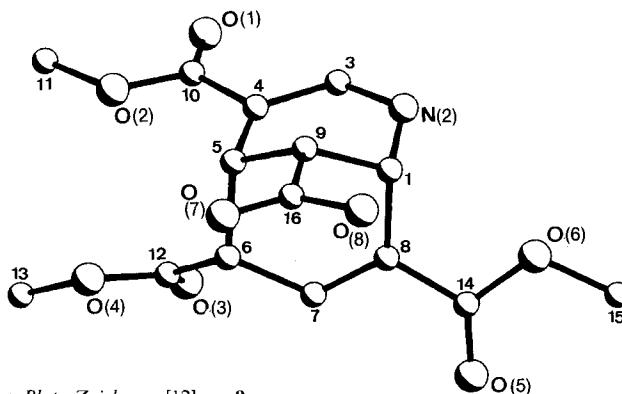
3. Diskussion. – Aus den bisher erhaltenen Ergebnissen über die Reaktion von Alkyl-cumalat mit primären Aminen geht hervor, dass alle Amine den 2*H*-Pyran-2-on-Ring in 6-Stellung angreifen. Der weitere Verlauf der Reaktion ist dann abhängig von mehreren Faktoren: dem pK_a^* -Wert, den stöchiometrischen Verhältnissen der beiden Reaktionspartner, der Reaktionstemperatur und dem verwendeten Lösungsmittel. Die Abhängigkeit von den pK_a^* -Werten kommt nur bei den aromatischen primären Aminen zum Tragen und wurde bereits früher [2] ausführlich diskutiert. Bei $pK_a^* > 4,25$ ist kein qualitativer Unterschied feststellbar: das Amin öffnet schon bei Raumtemperatur den 2*H*-Pyran-2-on-Ring unter Bildung einer 5-Aminopenta-2,4-dienensäure. Diese ist bei aliphatischen Aminen instabil und spaltet CO₂ ab. Wenn aber das Amin im Überschuss vorhanden ist, stabilisiert sich die Säure durch Bildung eines Salzes **4** (s. *Schema 2*). Durch Erwärmung cyclisiert sich **4** dann zum 1-Alkylpyridin-Derivat.

Ein stabilisierender Effekt der freien NH_2 -Gruppe ist vermutlich auch der Grund, warum sich **17** beim Heizen in DMSO nicht zum entsprechenden 1-Aminobutadien [1] [2] decarboxyliert, sondern sich zum Methyl-pyridincarboxylat **18** cyclisiert (*Schema 5*).

Einige in der Literatur beschriebene Ergebnisse der Reaktion von Alkyl-cumalaten mit aliphatischen Aminen konnten von uns nicht bestätigt werden. So ist als Produkt der Reaktion des Ethyl-cumalats (**3**) mit MeNH_2 das Ethyl-6-methoxynicotinat (**22**; Schmp. 71°) angegeben worden [6]. Die genaue Reproduktion des Experimentes ergibt aber das Ethyl-1,6-dihydro-1-methyl-6-oxypyridin-3-carboxylat (**5a**; gleicher Schmp.!), dessen Struktur durch ^1H -NMR- und ^{13}C -NMR-Spektren gesichert ist. Ausserdem haben wir durch Einwirkung von MeONa auf Ethyl-6-chloronicotinat (**21**) das ölige (vgl. [7]) Ethyl-6-methoxynicotinat (**22**) hergestellt und mittels ^1H -NMR- und ^{13}C -NMR-Spektren charakterisiert (*Schema 7*). Abweichend von der in [8] beschriebenen Reaktion des Methyl-cumalats (**6**) mit Benzylamin bildet sich erwartungsgemäss, d. h. ohne Ausscheidung eines kristallinen 5-Aminopenta-2,4-dienoates **4e**, das entsprechende Ethyl-1-benzyl-1,6-dihydro-6-oxypyridin-3-carboxylat (**5e**). Benzylamin macht also unter den primären aliphatischen Aminen keine Ausnahme.



4. Strukturzuordnungen. – Der Angriff von primären oder sekundären aliphatischen Aminen in 6-Stellung eines Alkyl-2-oxo-2H-pyran-5-carboxylats wurde bereits früher [1–3] [5] [9–11] eindeutig bewiesen. Bei der Herstellung von 1-Alkyl-1,6-dihydro-6-oxypyridin-3-carboxylaten wird derselbe Mechanismus vermutet. Im Gegensatz zu den aromatischen Aminen ist aber das als Zwischenprodukt erwartete **4** nicht isolierbar; es kann jedoch mittels ^1H -NMR und ^{13}C -NMR in Lösung nachgewiesen werden (^1H -NMR: (2Z)-Konfiguration, NH und H–C(5) antiperiplanar).



Figur. Photo-Zeichnung [12] von **9a**

Tab. 1. ^1H -NMR-Verschiebungen (ppm) und Kopplungskonstanten (Hz) von **7a–d**, **9a** und **9b** in (D_6)DMSO

	7a	7b	7c	7d	9a		9b	
					I	II	I	II
H–C(1)	4,58	4,56	4,43	4,44	4,52	4,48	4,46 ($J = 2,5, 1,7$)	4,43 ($J = 2,5, 1,7, 0,6$)
H–C(3)	7,38	7,30	7,27	7,48	7,34	7,27	7,36 ($J = 0$)	7,30 ($J = 0,6$)
H–C(5)	3,18	3,19	3,12	3,10	3,53	3,77	3,51 ^f)	3,75 ^f)
H–C(6)	2,50, 2,23	2,54, 2,25	2,58, 2,15	2,56, 2,10	3,66	3,29	3,67 ^f)	3,32 ($J = 4,4, 1,2$)
H–C(7)	7,00	7,06	7,02	6,96	6,83	7,00	6,92 ($J = 2,4, 0,6$)	7,09 ($J = 4,4, 0,6$)
H–C(9)	2,62	2,67	2,50	2,05	2,77	2,64	2,83 ($J = 3,7, 2,5$)	2,70 ($J = 3,4, 2,5$)
MeO	3,71, 3,58	3,71, 3,56	3,69, 3,54	3,67, 3,55	3,74, 3,58,	3,72, 3,56,	3,76, 3,58,	3,74, 3,57,
Übrige	a)	b)	3,06 ^c)	d)	7,57 ^e)	7,59 ^e)	3,08 ^c)	3,07 ^c)

a) 3,80 (CH). b) 3,39, 2,94 (CH₂); 1,91 (CH). c) Me. d) 4,57, 4,51 (PhCH₂). e) NH. f) Die Signale dieser Protonen sind durch Signale anderer Protonen (vor allem MeO) verdeckt. Die Kopplungskonstanten wurden deshalb in einem $^1J(\text{C},\text{H})$ -Verschiebungskorrelierten Experiment identifiziert.

Tab. 2. ^{13}C -NMR-Verschiebungen (ppm) von **7a–d** und **9a,b** in (D_6)DMSO

	7a	7b	7c	7d	9a ^f)			9b ^f)	
					I	II	ⁿ)	I	II
C(1)	50,1	48,4	50,2	49,1	42,9	42,7	ca. 44,0 ^m)	49,5	49,3
C(3)	139,3	144,4	144,5	144,5	142,5	141,6	ca. 145,0 ^m)	145,6	144,7
C(4)	100,6	99,1	99,5	100,9	95,0	98,1	94,7	95,4	98,5
C(5)	26,8	26,3	25,9	26,6	29,9	29,6	29,4	29,2	28,8
C(6)	32,1	32,4	32,3	32,7	47,9	47,6	49,0	47,9	47,6
C(7)	141,2	141,7	141,7	142,3	136,6	136,7	140,9	138,0	138,2
C(8)	128,4	127,9	127,8	127,4	(129,5	129,9)	129,2	128,1	128,4
C(9)	42,1	41,8	41,8	43,9	41,9	40,3	41,8	41,8	40,2
MeOOC–C(4)	166,1 ^a)	166,2 ^k)	166,0 ^c)	166,6 ^d)	(165,6	165,4 ^e)	164,5 ^f)	(165,9	165,8 ^g)
MeOOC–C(4)	50,1 ^b)	50,1	51,3	51,4 ⁱ)	(51,6	51,5 ^f)	51,2 ^j)	(51,7	51,6 ^h)
MeOOC–C(6)	–	–	–	–	172,1	170,3	170,9 ^f)	171,9	170,2
MeOOC–C(6)	–	–	–	–	(50,2	50,2 ^f)	50,7 ^j)	(50,2	50,2 ^h)
MeOOC–C(8)	166,4 ^a)	166,5 ^k)	166,2 ^c)	166,8 ^d)	(166,8	166,2 ^e)	172,3 ^j)	(166,6	166,0 ^g)
MeOOC–C(8)	51,7 ^b)	51,8	49,7	49,9 ⁱ)	(51,8	51,8 ^f)	54,0 ^j)	(52,0	52,0 ^h)
HOOC–C(9)	172,0	–	–	–	(171,8	171,9)	173,0 ^j)	171,7	171,8
Übrige	54,3 ^o)		41,0 ^p)	57,0 ^q)	–	–	–	41,5 ^p)	41,4 ^p)
	22,8, 21,0 ^p)								

a–j) Signalgruppen mit gleichen Fussnoten können vertauscht werden. m) (1:2)-Dublett, hervorgerufen durch Kopplung mit dem benachbarten N-Atom. n) CPMAS des Kristallpulvers. o) CH. p) Me. q) PhCH₂. r) Bei den Paaren in Klammern sind die beiden Werte vertauschbar.

Während sich die Strukturen der meisten neuen Verbindungen mit Hilfe der ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren zwangslos bestätigen lassen, verdienen die Azabicyclononane eine eingehendere Diskussion (s. Tab. 1 und 2). Die Struktur von **9a** ist durch eine Röntgenstrukturanalyse belegt (Fig.). Die (D_6)DMSO-Lösungen von **9a** und **9b** haben NMR-Spektren, die einem (1:1)-Gemisch von zwei Isomeren I und II (s. Tab. 1 und 2) entsprechen, die sich wahrscheinlich in der Konfiguration am C(6) unterscheiden. Da die NMR-Lösungen aus derselben Kristallmenge hergestellt wurden, aus der auch der Einkristall

für die Röntgenuntersuchung stammt, stellte sich die Frage, ob die Kristallmasse einheitlich war und die Isomerisierung erst beim Lösen stattfand. Diese Annahme findet ihre erste Stütze darin, dass das aus den Einkristalldaten berechnete Röntgenpulverdiagramm nicht zu unterscheiden ist von dem an einer grösseren Menge Kristalle (*ca.* 100 mg) gemessenen. Das zweite Argument zugunsten der obigen Annahme beruht darauf, dass man im Festkörper- ^{13}C -NMR-Spektrum des Kristallpulvers für jedes C-Atom des Moleküls nur ein einziges Signal findet.

Die Isomerisierung von **9** verläuft über eine sehr leicht erfolgende De- und anschließende Reprotonierung an C(6). So kann etwa durch Zusatz von etwas DCl zum Isomerenmisch in (D_6)DMSO H–C(6) ausgetauscht werden (^1H -NMR: Verschwinden des Signals von H–C(6) und der Kopplungen). Gleichzeitig verschiebt sich das Gleichgewicht zwischen den Isomeren so stark auf eine Seite, dass nur die Signale eines einzigen Isomeren übrigbleiben. Da sich die chemischen Verschiebungen im Festkörper- ^{13}C -NMR-Spektrum durch Packungseinflüsse um unbekannte Beträge (bis einige ppm) und in unbekannter Richtung gegenüber dem Spektrum der Lösung verschieben können, bleibt ungewiss, ob das in saurer Lösung vorliegende Isomere dasselbe ist wie im Festkörper. Die Kristalle von **9** lassen sich in keinem Lösungsmittel unzersetzt und ohne zu isomerisieren lösen. In den an C(6) unsubstituierten Verbindungen **7a–d** findet mit DCl kein H/D-Austausch an C(6) statt.

Die Korrelation der $\delta(\text{H})$ und $\delta(\text{C})$ der in (D_6)DMSO im Gleichgewicht vorliegenden Isomeren erfolgte über COSY- und $^1J(\text{C},\text{H})$ -verschiebungskorrelierte Spektren und die Zuordnung der Signale der quartären C-Atome von **9b** mit Hilfe eines COLOC-Experimentes [13] (s. Tab. 1 und 2). Die H,H-Kopplungskonstanten sind fast durchwegs klein, so dass sie sich nur für die Unterscheidung von H–C(3) und H–C(7) eignen. Typische Werte sind für **9b** in Tab. 1 angegeben.

Experimenteller Teil

Allgemeines. Schmp.: Schmelzpunktbestimmungsapparat nach Dr. Tottoli; nicht korrigiert. NMR-Spektren: AM360-Spektrometer (Fa. Bruker); bei RT. in den angegebenen Lsgm.

Röntgenstrukturanalyse. Kristalldaten: $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}_8$, Kristallsystem triklin, Raumgruppe *P*1, Zellkonstanten $a = 6,833(1)$, $b = 14,626(3)$, $c = 9,647(2)$ Å, $\alpha = 94,87(1)$, $\beta = 108,18(1)$, $\gamma = 117,35(1)$ Å, $Z = 2$. Im Bereich $2\theta < 55^\circ$ wurden auf einem *Picker-Facs-I*-Diffraktometer 2664 Reflexe vermessen (MoK_α -Strahlung, Graphit-Monochromator). Daraus resultierten nach der Datenreduktion 2297 signifikante Intensitäten ($I > 2\sigma(I)$). Die Struktur wurde mit direkten Methoden gelöst (MULTAN 77) [14]. Blockdiagonale Verfeinerungen nach der Methode der kleinsten Quadrate mit anisotropen Temperaturfaktoren der 24 nicht-H-Atome konvergierten bei $R = 0,086$. Alle 17 H-Atome konnten in einer Differenz-Fourier-Synthese lokalisiert werden. Die Berücksichtigung aller Atome in den Rechnungen verbesserte den *R*-Faktor auf 0,051.

Ethyl-2-acetyl-5-oxo-3-phenyl-5-(piperidin-1-yl)pent-3-enoat (2). Eine Lsg. von 1,29 g (0,05 mol) Ethyl-6-methyl-2-oxo-4-phenyl-2H-pyran-5-carboxylat (**1**) und 0,42 g (0,05 mol) Piperidin in 2 ml MeCN wird 2,5 h auf 70° erhitzt. Nach dem Eindampfen (Wasserstrahlpumpe) wird der Rückstand chromatographiert (Kieselgel, CHCl_3): 0,5 g (29%) **2**. Schmp. 103° . ^1H -NMR (CDCl_3): 1,05 (*t*, 3 H); *ca.* 1,6 (*m*, 6 H); 1,98 (*s*, 3 H); *ca.* 3,5 (*m*, 4 H); *ca.* 4,1 (*m*, 2 H); 6,50 (*s*, 1 H); *ca.* 7,35 (*m*, 5 H); 13,0 (*s*, 1 H). ^{13}C -NMR (CDCl_3): 174,7, 171,8 (C(1), C(5)); 166,0 ($\text{CH}_3\text{C} = \text{C}(2)$); 140,9, 140,3 (C(3), C(1')); 128,4 (C(3')); 128,3, 123,9 (C(4), C(4')); 126,2 (C(2')); 100,1 (C(2)); 60,5 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$); 47,1, 42,3 (C(2''), C(6'')); 26,6, 25,6, 24,6 (C(3''), C(4''), C(5'')); 20,0 ($\text{CH}_3\text{C} = \text{C}(2)$); 14,0 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$). Anal. ber. für $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{NO}_4$ (343,42): C 69,95, H 7,34, N 4,08; gef.: C 69,99, H 7,34, N 4,24.

*Nachweis von (Butylammonium)-5-(butylamino)-4-(methoxycarbonyl)penta-2,4-dienoat (= [1-(Butylammonium)-5-methyl]-4-[(butylamino)methyliden]pent-2-endoat; **4d**, Me-ester statt Et-ester).*

Eine 0,3M DMSO-Lsg. von **6** wird mit 0,6M DMSO-Lsg. von BuNH_2 im Verhältnis 1:1 vermischt und die erhaltene Lsg. direkt der Messung unterzogen. ^1H -NMR ((D_6) DMSO): 11,6 (*s*, COOH); 8,97 (*d*, $J = 14,1$, NH);

6,84 (*d*, *J* = 12,8, H–C(3)); 5,19 (*d*, *J* = 12,8, H–C(2)); 3,64 (*s*, MeO); 3,29, 1,55, 1,32, 0,91 (BuN). ¹³C-NMR ((D₆)DMSO): 168,5 (*d*, *J* = 13,7, COO); 168,1 (br., COOMe); 158,3 (*d*, *J* = 166, NC = C(4)); 141,8 (*dd*, *J* = 149,9, 3,6, C(3)); 106,2 (*d*, *J* = 159,2, C(2)); 91,3 (*d*, *J* = 9,3, C(4)); 50,3 (*q*, *J* = 146,4, MeO); 48,3, 32,3, 18,9, 13,4 (BuN).

Ethyl-1,6-dihydro-1-methyl-6-oxopyridin-3-carboxylat (5a). In eine Lsg. von 0,30 g (0,0132 mol) Na in 7 ml EtOH werden 0,895 g (0,0132 mol) MeNH₂·HCl gegeben. Nach 30 min intensivem Rühren wird die gebildete weisse Suspension auf 0° abgekühlt, tropfenweise mit 1 g (5,95 mmol) Ethyl-cumalat (**3**) in 1 ml EtOH versetzt, bei RT. 2 h gerührt und zum Schluss noch 2 h unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Absaugen der Suspension wird das Filtrat eingedampft. Der ölige Rückstand kristallisiert aus. Die Kristalle werden abgesaugt und mit wenig Et₂O nachgewaschen: 0,82 g (76%). Schmp. 67° (korrr. 71°). ¹H-NMR (CDCl₃): 1,37 (*t*, *J* = 7, 3 H); 3,61 (*s*, 3 H); 4,33 (*q*, *J* = 7, 2 H); 6,55 (*d*, *J* = 10, 1 H); 7,88 (*dd*, *J* = 10, 2,5, 1 H); 8,20 (*d*, *J* = 2,5, 1 H). ¹³C-NMR (CDCl₃): 164,0 (COO); 162,7 (C(6)); 143,3 (C(2)); 138,5 (C(4)); 119,1 (C(5)); 109,7 (C(3)); 60,8 (CH₃CH₂O); 38,0 (CH₃N); 14,1 (CH₃CH₂O). Anal. ber. für C₉H₁₁NO₃ (181,19): C 59,66, H 6,12, N 7,73; gef.: C 59,30, H 6,30, N 7,50.

Analog diesem Verfahren werden **5b–e** synthetisiert:

Ethyl-1-ethyl-1,6-dihydro-6-oxopyridin-3-carboxylat (5b) [15]. Ausbeute 63,8%. Öl. ¹H-NMR (CDCl₃): 1,36 (*t*, *J* = 7, 3 H); 1,40 (*t*, *J* = 7, 3 H); 4,07 (*q*, *J* = 7, 2 H); 4,34 (*q*, *J* = 7, 2 H); 6,54 (*d*, *J* = 8, 1 H); 7,86 (*dd*, *J* = 8, 1 H); 8,24 (*d*, *J* = 2, 1 H). ¹³C-NMR (CDCl₃): 164,3 (COO); 162,3 (C(6)); 142,5 (C(2)); 138,5 (C(4)); 119,7 (C(5)); 110,1 (C(3)); 61,0 (CH₃CH₂O); 45,6 (CH₃CH₂N); 14,6, 14,4 (2CH₃CH₂). Anal. ber. für C₁₀H₁₃NO₃ (195,21): N 7,18; gef.: N 6,99.

Ethyl-1,6-dihydro-6-oxo-1-propylpyridin-3-carboxylat (5c). Ausbeute 63,45%. Öl. ¹H-NMR (CDCl₃): 1,92 (*t*, *J* = 7, 3 H); 1,30 (*t*, *J* = 7, 3 H); 1,77 (*sext.*, *J* = 7, 2 H); 3,89 (*t*, *J* = 7, 2 H); 4,28 (*q*, *J* = 7, 2 H); 6,48 (*d*, *J* = 10, 1 H); 7,80 (*dd*, *J* = 10, 1 H); 8,11 (*d*, *J* = 2, 2 H). Anal. ber. für C₁₁H₁₅NO₃ (209,25): N 6,69; gef.: N 6,43.

Ethyl-1-butyl-1,6-dihydro-6-oxopyridin-3-carboxylat (5d). Ausbeute 53%. Öl. ¹H-NMR (CDCl₃): 0,95 (*t*, *J* = 7, 3 H); 1,35 (*t*, *J* = 7, 3 H); 1,28–1,46 (*m*, 2 H); 1,75 (*quint.*, *J* = 7, 2 H); 3,96 (*t*, *J* = 7, 2 H); 4,31 (*q*, *J* = 7, 2 H); 6,51 (*d*, *J* = 10, 1 H); 7,82 (*dd*, *J* = 10, 2, 1 H); 8,13 (*d*, *J* = 2, 1 H). Anal. ber. für C₁₂H₁₇NO₃ (223,27): N 6,28; gef.: N 6,15.

Ethyl-1-benzyl-1,6-dihydro-6-oxopyridin-3-carboxylat (5e). Ausbeute 37,2%. Schmp. 68°. ¹H-NMR (CDCl₃): 1,32 (*t*, *J* = 7, 3 H); 4,30 (*q*, *J* = 7, 2 H); 5,17 (*s*, 2 H); 6,58 (*d*, *J* = 10, 1 H); 7,24–7,41 (*m*, 5 H); 7,85 (*dd*, *J* = 10, 2, 1 H); 8,19 (*d*, *J* = 2, 1 H). Anal. ber. für C₁₅H₁₇NO₃ (257,28): N 5,44; gef.: N 5,53.

(4,8-Dimethyl-9-hydrogen)-2-alkyl-2-azabicyclo[3.3.1]nona-3,7-dien-4,8,9-tricarboxylate **7a–d**. Eine Lsg. von 0,04 mol **6** in 6 ml in MeCN wird mit 0,02 mol RNH₂ versetzt. Das Gemisch erhitzt sich sofort unter intensiver CO₂-Entwicklung. Nach 3–4 Tagen stehen bei RT. kristallisieren **7a** und **7b** aus. Die Kristalle werden mit Et₂O nachgewaschen und getrocknet. ¹H- und ¹³C-NMR: Tab. 1 und 2.

Ausbeute **7a**: 57,5%. Schmp. 195°. Anal. ber. für C₁₆H₂₁NO₆ (323,25): C 59,43, H 6,55, N 4,33; gef.: C 59,47, H 6,57, N 4,39.

Ausbeute **7b**: 33,23%. Schmp. 162°. Anal. ber. für C₁₇H₂₃NO₆ (337,37): C 60,53, H 6,87, N 4,15; gef.: C 60,34, H 6,92, N 4,13.

Die Produkte **7c** und **7d** kristallisieren nicht aus. Sie werden durch Abdampfen des Lsgm. und durch Chromatographie (Kieselgel, CH₂Cl₂/Me₂CO 9:1) gereinigt.

Ausbeute **7c**: 59,66%. Anal. ber. für C₁₄H₁₇NO₆ (295,28): C 56,94, H 5,80, N 4,74; gef.: C 57,08, H 5,95, N 4,60.

Ausbeute **7d**: 46,36%. Anal. ber. für C₂₀H₂₁NO₆ (371,38): C 64,68, H 5,69, N 3,77; gef.: C 64,88, H 5,79, N 3,52.

(4,6,8-Trimethyl-9-hydrogen)-2-alkyl-2-azabicyclo[3.3.1]nona-3,7-dien-4,6,8,9-tetracarboxylate **9a, b**. Eine Lsg. von 0,01 mol **6** und 0,01 mol **8a** oder **8b** in 16 ml MeOH wird 19 h unter Rückfluss erhitzt und das Lsgm. nachher abdestilliert. Der ölige Rückstand wird mit gleichem Volumen Et₂O versetzt und über Nacht stehen gelassen. Das auskristallisierte Produkt wird abgesaugt und bei 50° getrocknet. ¹H- und ¹³C-NMR: Tab. 1 und 2.

Ausbeute **9a**: 60,82%. Schmp. 176°. Anal. ber. für C₁₅H₁₇NO₈ (339,30): C 53,09, H 5,04, N 4,12; gef.: C 53,18, H 5,04, N 4,10.

Ausbeute **9b**: 26,25%. Schmp. 156°. Anal. ber. für C₁₆H₁₉NO₈ (353,33): C 54,39, H 5,42, N 3,97; gef.: C 54,36, H 5,35, N 3,95.

Diethyl-2-methyliden-3-{[(4-methylphenyl)amino]methyliden}butan-1,4-dioat (**11**). Eine Lsg. von 2,4 g (0,01 mol) **10** und 1,0 g (0,01 mol) *p*-Toluidin in 5 ml MeCN wird zuerst 15 h bei RT. stehen gelassen und dann noch 12 h unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abdestillieren des Lsgm. wird der Rückstand chromatographiert (Kieselgel, CH₂Cl₂): 1,46 g (48%) **11**. Öl. ¹H-NMR (CDCl₃): 1,24 (*t*, *J* = 7, 3 H); 1,26 (*t*, *J* = 7, 3 H); 2,27 (*s*, 3 H); 4,17 (*q*, *J* = 7, 2 H); 4,21 (*q*, *J* = 7, 2 H); 5,52 (*d*, *J* = 2, 1 H); 5,96 (*d*, *J* = 2, 1 H); 6,89 (*d*, *J* = 9, 2 H); 7,09 (*d*, *J* = 9, 2 H);

7,35 (*d*, *J* = 18, 1 H); 10,06 (*d*, *J* = 18, 1 H). Anal. ber. für $C_{17}H_{21}NO_4$ (303,35): C 67,31, H 6,97, N 4,61; gef.: C 67,31, H 7,01, N 4,64.

Diethyl-2-{[(4-chlorophenyl)amino]methyliden}-3-methylidenbutan-1,4-dioat (**13**) und (5-Ethyl-1-hydrogen)-4-{[(4-chlorophenyl)amino]methyliden}-3-(ethoxycarbonyl)pent-2-en-1,5-dioat (**12**). In eine Lsg. von 2,4 g (0,01 mol) Diethyl-2-oxo-2*H*-pyran-4,5-dicarboxylat (**10**) in 15 ml MeCN werden 1,27 g (0,01 mol) 4-Chloroanilin gegeben und über Nacht stehen gelassen. Das Zwischenprodukt **12** kristallisiert gleich oder nach dem Animpfen aus. Die Suspension wird dann 15 h unter Rückfluss erhitzt. Es entsteht allmählich unter Decarboxylierung eine klare Lsg., die eingedampft wird. Der Rückstand wird chromatographiert (Kieselgel, CH_2Cl_2): 1,92 g (59,58 %) **13**. Öl. 1H -NMR ($CDCl_3$): 1,26 (*t*, *J* = 7, 3 H); 1,32 (*t*, *J* = 7, 3 H); 4,19 (*q*, *J* = 7, 2 H); 4,23 (*q*, *J* = 7, 2 H); 5,57 (*d*, *J* = 2, 1 H); 6,02 (*d*, *J* = 2, 1 H); 6,94 (*d*, *J* = 8, 2 H); 7,22 (*d*, *J* = 8, 2 H); 7,33 (*d*, *J* = 17, 1 H); 10,15 (*d*, *J* = 17, 1 H). Anal. ber. für $C_{16}H_{18}ClNO_4$ (323,78): C 59,36, H 5,60, Cl 10,95, N 4,33; gef.: C 58,91, H 5,65, Cl 10,95, N 4,31.

Wenn das Reaktionsgemisch vor dem Erhitzen abgesaugt und mit MeCN nachgewaschen wird, werden 2,32 g (63 %) **12** erhalten. Schmp. 118° (Zers.). Anal. ber. für $C_{17}H_{18}ClNO_6$ (367,79): C 55,52, H 4,93, Cl 9,64, N 3,81; gef.: C 55,48, H 5,03, Cl 9,77, N 4,00.

Ethyl-3-{[(4-chlorophenyl)amino]-2-[1-[(4-chlorophenyl)imino]ethyl]prop-2-enoat (**16a**). Eine Lsg. von 0,53 g (0,0025 mol) **14** und 0,638 g (0,0050 mol) 4-Chloroanilin in 10 ml EtOH wird über Nacht stehen gelassen. Das auskristallisierte Produkt wird abgesaugt und getrocknet: 0,44 g (33,9 %). Schmp. 82°. 1H -NMR ($CDCl_3$): 1,35 (*t*, *J* = 7, 3 H); 2,30 (*s*, 3 H); 4,26 (*q*, *J* = 7, 2 H); 6,83 (*d*, *J* = 9, 2 H); 7,04 (*d*, *J* = 9, 2 H); 7,23–7,37 (*m*, 4 H); 8,54 (*s*, 1 H); 13,98 (*br.*, 1 H). Anal. ber. für $C_{19}H_{18}Cl_2N_2O_2$ (377,35): C 60,47, H 4,80, Cl 18,81, N 7,42; gef.: C 60,59, H 4,87, Cl 18,77, N 7,48.

Ethyl-3-{[3-(trifluoromethyl)phenyl]amino}-2-[1-{[3-(trifluoromethyl)phenyl]imino}ethyl]prop-2-enoat (**16b**). Eine Lsg. von 1,59 g (0,0075 mol) **14** und 2,42 g (0,015 mol) 3-(Trifluoromethyl)anilin in 25 ml EtOH wird 15 h bei RT. stehen gelassen und dann 2 h unter Rückfluss erhitzt. Das Lsgm. wird abdestilliert und der Rückstand chromatographiert (Kieselgel, CH_2Cl_2/Me_2CO 99:1): 2,61 g (58,78 %). Schmp. 81–82°. 1H -NMR ($CDCl_3$): 13,81 (*d*, *J* = 9, NH); 8,58 (*d*, *J* = 9, N=CH=C(2)); 7,5–6,8 (*m*, 8 H); 4,29 (*q*, CH_3CH_2O); 2,32 (*s*, $CH_3CC(2)$); 1,37 (*t*, CH_3CH_2O). Anal. ber. für $C_{21}H_{18}F_6N_2O_2$ (444,38): C 56,76, H 4,09, F 25,65, N 6,31; gef.: C 56,59, H 4,22, F 25,84, N 6,51.

(5-Methyl)-4-{[(2-ammoniophenyl)amino]methyliden}pent-2-en-1,5-dioat (**17**) und Methyl-1-(2-aminophenyl)-1,6-dihydro-6-oxopyridin-3-carboxylat (**18**). In eine Lsg. von 1,54 g (0,01 mol) **6** in 15 ml MeOH wird eine Lsg. von 1,08 g (0,01 mol) Phen-1,2-ylendiamin in 15 ml MeOH gegeben. Sofort fällt **17** aus. Nach 3 h wird abgesaugt und getrocknet: 3,2 g (87,78 %) **17**. Schmp. 114–115° (Zers.). Anal. ber. für $C_{13}H_{14}N_2O_4$ (262,26): C 59,54, H 5,34, N 10,68; gef.: C 59,50, H 5,40, N 10,78.

Die erhaltenen Kristalle werden in 5 ml DMSO gelöst und 9,5 h auf 80° erhitzt. Die Lsg. wird mit 40 ml H_2O verdünnt, die wässr. Suspension mit 3mal 40 ml CH_2Cl_2 extrahiert und der vereinte Extrakt mit H_2O gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und eingedampft. Der Rückstand wird chromatographiert (Kieselgel, CH_2Cl_2/Me_2CO 9:1): 1,30 g (53,27 %) **18**. Schmp. 119–120°. 1H -NMR ($(D_6)DMSO$): 3,77 (*s*, 3 H); 5,12 (*s*, 2 H); 6,56 (*d*, *J* = 10, 1 H); 6,63 (*td*, *J* = 7, 1, 1 H); 6,83 (*dd*, *J* = 7, 1, 1 H); 7,02 (*dd*, *J* = 7, 1, 1 H); 7,16 (*td*, *J* = 7 H, 1, 1 H); 7,85 (*dd*, *J* = 10, 2, 1 H); 8,02 (*d*, *J* = 2, 1 H). ^{13}C -NMR ($(D_6)DMSO$): 164,2 (COO); 161,1 (C(6)); 144,8 (C(2)); 143,9 (C(1')); 138,3 (C(4)); 129,6, 127,9 (C(4'), C(6')); 125,5 (C(2')); 120,3 (C(5)); 116,2 (C(3'), C(5')); 109,1 (C(3)); 51,8 (Me). Anal. ber. für $C_{13}H_{12}N_2O_3$ (244,23): C 63,93, H 4,92, N 11,4; gef.: C 63,85, H 5,30, N 11,61.

(3-Ethyl-5-methyl)-1,4-dihydro-2,4-dimethylpyridin-3,5-dicarboxylat (**20**). Eine Lsg. von 3,08 g (0,02 mol) **6** und 2,58 g (0,02 mol) (*E*)-Ethyl-3-aminobut-2-enoat in 10 ml AcOH wird 20 h unter Rückfluss erhitzt, mit 20 ml H_2O verdünnt und mit 3 × 30 ml CH_2Cl_2 extrahiert. Die mit H_2O gewaschenen Extrakte werden getrocknet und eingedampft und der Rückstand chromatographiert (Kieselgel, CH_2Cl_2/Me_2CO 19:1): 1,80 g (37,66 %). Schmp. 98–99°. 1H -NMR ($CDCl_3$): 0,89 (*d*, *J* = 7, 3 H); 1,21 (*t*, *J* = 7, 3 H); 2,17 (*s*, 3 H); 3,62 (*s*, 3 H); 3,64 (*q*, *J* = 7, 1 H); 3,96–4,20 (*m*, 2 H); 7,08 (*d*, *J* = 5, 1 H); 8,98 (*d*, *J* = 5, 1 H). ^{13}C -NMR ($(D_6)DMSO$): 166,6, 166,4 (2 COO); 145,2 ((C(2))); 134,6 (C(6)); 105,8, 101,8 (C(3), C(5)); 58,5 (CH_3CH_2O); 50,4 (CH_3O); 26,4 (C(4)); 22,6 ($CH_3-C(4)$); 18,0 ($CH_3-C(2)$); 13,9 (CH_3CH_2O). Anal. ber. für $C_{12}H_{17}NO_4$ (239,26): C 60,24, H 7,16, N 5,85; gef.: C 60,04, H 7,16, N 5,82.

Ethyl-6-methoxyppyridin-3-carboxylat (**22**). Nach Zugabe von 9,45 g (0,06 mol) 6-Chloronicotinsäure (**21**) zu 3,45 g (0,15 mol) Na in 100 ml MeOH bei RT. wird das Gemisch 15 h unter Rückfluss erhitzt und dann eingedampft. Der Rückstand wird in 30 ml H_2O gelöst und mit 7,45 ml (0,09 mol) 37 % HCl angesäuert, die Lsg. eingedampft und mit 50 ml EtOH verrührt und der unlösliche Anteil filtriert. Das Filtrat wird eingedampft und der

Rückstand mit 80 ml SOCl_2 3,5 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Eindampfen wird zum Rückstand ein Gemisch von 150 ml EtOH und 4,84 ml (0,06 mol) Pyridin zugetropft. Nach 2 h wird die Lsg. eingedampft, der Rückstand in CH_2Cl_2 aufgenommen, die org. Phase 2× mit 100 ml H_2O und 1× mit NaHCO_3 -Lsg. extrahiert, die CH_2Cl_2 -Lsg. getrocknet (Na_2SO_4) und eingedampft und der Rückstand chromatographiert (Kieselgel, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Me}_2\text{CO}$ 99:1): 2,8 g (25,8%). Öl. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1,35 (t, $J = 7$, 3 H); 3,96 (s, 3 H); 4,35 (q, $J = 7$, 2 H); 6,74 (d, $J = 9$, 1 H); 8,12 (dd, $J = 9$, 25, 1 H); 8,80 (d, $J = 2,5$, 1 H). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): 166,7 (C(6)); 165,3 (COO); 149,9 (C(2)); 139,4 (C(4)); 119,9 (C(3)); 110,5 (C(5)); 60,9 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$); 53,8 (CH_3O); 14,2 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$). Anal. ber. für $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{NO}_3$ (181,19): C 59,66, H 6,12, N 7,73; gef.: C 59,89, H 6,19, N 7,70.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] V. Kvita, Hp. Sauter, G. Rihs, *Helv. Chim. Acta* **1983**, 66, 2769.
- [2] V. Kvita, Hp. Sauter, G. Rihs, *Helv. Chim. Acta* **1985**, 68, 1569.
- [3] a) V. Kvita, *Synthesis* **1986**, 786; b) V. Kvita, J. Kaschig, Ep-A 0069053, *Ciba-Geigy AG*, **1983** (CA: **1983**, 98, 161297).
- [4] V. Kvita, *Helv. Chim. Acta* **1990**, 73, 411.
- [5] V. Kvita, H.-P. Sauter, *Angew. Chem.* **1987**, 26, 790.
- [6] L. Ruzicka, *Helv. Chim. Acta* **1921**, 4, 486.
- [7] N. M. Chung, H. Tieckelmann, *J. Org. Chem.* **1970**, 35, 2517.
- [8] R. H. Wiley, L. H. Knabeschuh, A. L. Duckwall, N. R. Smith, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, 76, 625.
- [9] V. Kvita, *Synthesis* **1986**, 786.
- [10] V. Kvita, Hp. Sauter, G. Rihs, *Helv. Chim. Acta* **1989**, 72, 457.
- [11] V. Kvita, Hp. Sauter, B. Tuck, *Helv. Chim. Acta* **1988**, 71, 1988.
- [12] W. D. S. Motherwell, W. Clegg, 'PLUTO, Program for Plotting Molecular and Crystal Structures', University of Cambridge, England, 1978.
- [13] H. Kessler, C. Griesinger, J. Zarbock, H. R. Loosli, *J. Magn. Reson.* **1984**, 57, 331.
- [14] P. Main, L. Lessinger, G. Germain, J. P. Declercq, M. M. Woolfson, 'MULTAN77. A System of Computer Programs for the Automatic Solution of Crystal Structures from X-Ray Diffraction Data', University of York, England, 1977.
- [15] G. R. Newkome, D. K. Kohli, T. Kawato, *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 4508.