

Arch. Pharm. (Weinheim) 315, 491–498 (1982)

Synthese von 3-methylendisubstituierten 2-Oxo-tetrahydrofuranen und ihre Umlagerung zu den 5,6-Dihydro-2*H*-pyran-2-onen^{**})

Gioacchino Falsone* und Bernd Spur

Institut für Organische Chemie I der Universität Düsseldorf, Universitätsstr. 1, D-4000
Düsseldorf

Eingegangen am 30. Juni 1981

Es wird die Synthese der 3-methylendisubstituierten 2-Oxo-tetrahydrofurane **5a–g** und **6–8** aus den α -Ketolactonen **1a,b** und den Knoevenagel-Komponenten **2a–f** sowie **3** und **4** beschrieben. Als Katalysatoren benutzt man TiCl_4 /Pyridin, Piperidinacetat/ β -Alanin und β -Alanin. Ringöffnung und Verseifung von **5a–d**, **5f** und **6** lieferten die 5,6-Dihydro-2*H*-pyran-2-one **9a–f**.

Synthesis of 3-Methylene-2-oxotetrahydrofurans and their Rearrangement to 5,6-Dihydro-2*H*-pyran-2-ones

The synthesis of the 3-methylene-2-oxotetrahydrofurans **5a–g** and **6–8** from the α -ketolactons **1a,b** by Knoevenagel reaction with **2a–f**, **3** and **4** in the presence of TiCl_4 /pyridine, piperidine acetate/ β -alanine and β -alanine is described. Ring opening and hydrolysis of **5a–d**, **5f** and **6** gives the 5,6-dihydro-2*H*-pyran-2-ones **9a–f**.

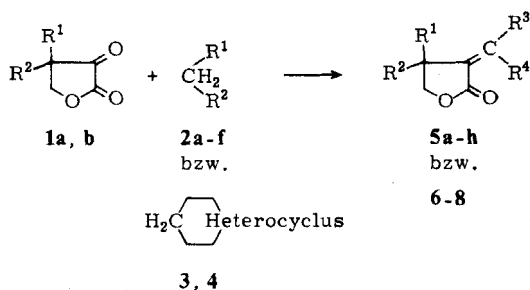
Wie wir bereits berichteten¹⁾, ließ sich 4,4-Dimethyltetrahydro-2,3-furandion (**1a**) mit Malonsäuredimethylester in Gegenwart von TiCl_4 /Pyridin zu dem entsprechenden (4,4-Dimethyl-2-oxotetrahydro-3-furanylidene)malonsäure-dimethylester umsetzen¹⁾. Alkalische Ringöffnung und Verseifung führte nach Ansäuern und Behandlung mit CaCl_2 -Lösung zu dem aus *Euphorbia biglandulosa* isolierten Naturprodukt¹⁾. Hier möchten wir über die Ausweitung der Reaktion von schwach und stark aktivierten Knoevenagel-Komponenten mit den α -Ketonen **1a** und **b** unter katalytischer Einwirkung verschiedener Katalysatoren sowie über die 5,6-Dihydro-2*H*-pyran-2-one berichten, die wir durch alkalische Ringöffnung und Verseifung der α -disubstituierten Butenolide erhielten.

Die Umsetzung von **1a** und **b** mit den schwach aktivierten Knoevenagel-Komponenten **2a–d** gelang nur unter katalytischer Einwirkung von TiCl_4 /Pyridin¹⁾. Bei Einsetzen der stärker aktivierten Knoevenagel-Komponenten **2e**, **3** und **4** mußte die Reaktion dagegen unter katalytischer Einwirkung von Piperidinacetat/ β -Alanin durchgeführt werden. Wurden **1a** und **b** mit **2f** umgesetzt, so mußte β -Alanin als Katalysator eingesetzt werden, wobei die entstandenen Produkte **5g** und **5h** nach 30 min Reaktionszeit ausfielen und bereits in analysenreiner Form vorlagen.

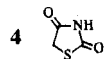
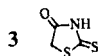
Die Identifizierung der Produkte **5a–h** und **6–8** ergibt sich aus den spektroskopischen Daten. Die IR-Spektren dieser Verbindungen zeigen im Bereich von $1770\text{--}1720\text{ cm}^{-1}$ die für Estergruppen und 5-Ringlactone charakteristischen Banden, während die Banden der N-H-Gruppierung der Produkte

^{**}) Herrn Prof. Dr. Leonhard Birkofer zum 70. Geburtstag gewidmet.

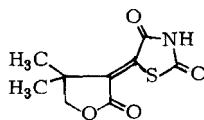
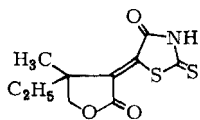
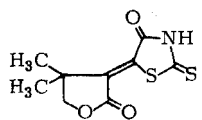
6–8 bei 3170 und die der $C\equiv N$ -Gruppierung von **5f**, **5g** und **5h** im Bereich von 2220–2240 cm^{-1} erscheinen. In den ^1H -NMR-Spektren sind die Signale der am C-5 liegenden Protonen der Produkte **5a**, **5c**, **5e–g**, **6** und **8** als Singulets zwischen $\delta = 3.84$ und 4.32 ppm zu beobachten, während bei **5b**, **5d**, **5h** und **7** aufgrund der asymmetrischen C-4 Atome die Spaltung der 5- H_2 in ein AB-System auftritt.



1	R ¹	R ²	2	R ¹	R ²
a	CH ₃	CH ₃	a	CO ₂ CH ₃	COCH ₃
b	CH ₃	C ₂ H ₅	b	COC ₆ H ₅	CO ₂ C ₂ H ₅
			c	CO ₂ CH ₃	CO ₂ CH ₃
			d	CO ₂ CH ₂ C ₆ H ₅	CO ₂ CH ₂ C ₆ H ₅
			e	CN	CO ₂ CH ₃
			f	CN	CN



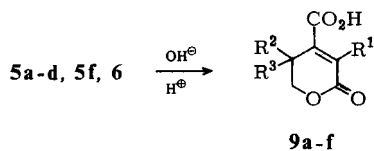
5	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
a	CH ₃	CH ₃	CO ₂ CH ₃	COCH ₃
b	CH ₃	C ₂ H ₅	COCH ₃	CO ₂ CH ₃
c	CH ₃	CH ₃	COC ₆ H ₅	CO ₂ CH ₃
d	CH ₃	C ₂ H ₅	CO ₂ CH ₃	CO ₂ CH ₃
e	CH ₃	CH ₃	CO ₂ CH ₂ C ₆ H ₅	CO ₂ CH ₂ C ₆ H ₅
f	CH ₃	CH ₃	CN	CO ₂ CH ₃
g	CH ₃	CH ₃	CN	CN
h	CH ₃	C ₃ H ₅	CN	CN



Die Behandlung von **5a–d**, **5f**, **6** mit Alkali führte zur irreversiblen Verseifung und Öffnung des γ -Lactonrings, der nach anschließender Zugabe von Säure zum 6-Ringlacton

cyclisierte. Lag die Carbonsäurefunktion bzw. die Cyano-Gruppe in *E*-Isomerenstellung vor wie bei **5a**, **5d** und **5f**, so erfolgte nach dem Verseifen bei Zugabe von Säure momentan die 6-Ringbildung.

War jedoch die Carbonsäurefunktion in *Z*-Stellung wie bei **5a** und **5b**, so mußte der Lactonisierung eine säurekatalysierte Isomerisierung vorgelagert sein; dadurch verlängerte sich die Reaktionszeit auf 12–24 h, was durch allmähliches Ausscheiden an gebildeten Produkten sichtbar wurde. Der Mechanismus der Umlagerung ist hier analog der säurekatalysierten Isomerisierung von Maleinsäure zu Fumarsäure zu formulieren^{2,3)}.



9	R ¹	R ²	R ³
a	COCH ₃	CH ₃	CH ₃
b	COCH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅
c	COC ₆ H ₅	CH ₃	CH ₃
d	CO ₂ H	CH ₃	C ₂ H ₅
e	CO ₂ H	CH ₃	CH ₃ ¹⁾
f	SH	CH ₃	CH ₃

Ausgehend vom Rhodaninderivat **6** ließ sich nach dem Verseifen beim Ansäuern die 3-Mercapto-5,5-dimethyl-2-oxo-5,6-dihydro-2*H*-pyran-4-carbonsäure (**9f**) in mäßiger Ausbeute isolieren. Für die alkalische Verseifung waren hierbei drastischere Bedingungen notwendig; so mußte 1 h mit 10proz. Natronlauge unter Rückfluß erhitzt werden⁴⁻⁶⁾. Das 3-Mercaptopyron **9f** zeigt sich als extrem sauerstoffempfindlich.

Herrn Prof. Dr. L. Birkofer sind wir für die lebenswürdige Unterstützung und das stete Interesse an dieser Arbeit zu Dank verpflichtet. Den Herren Dr. G. Schmidtberg und Dr. H. Haddad danken wir für die Aufnahme der Massen-, IR- und ¹H-NMR-Spektren sowie für fruchtbare Diskussionen.

Experimenteller Teil

Schmp. und Sdp. uncorr. – Reinheit der Produkte wurde gc nachgewiesen. – Die Ausbeuteangaben beziehen sich auf die eingesetzten α-Ketolactone bzw. α-methylensubstituierten γ-Lactone. – IR: Perkin-Elmer Modell 521; ¹H-NMR: Varian A-60, inn. Stand. TMS; MS: Varian MAT CH-5.

Darstellung von 3-methylendisubstituierten 2-Oxo-tetrahydrofuranen

a) Allgemeine Vorschrift für die Produkte **5a–e**

0.10 mol 4,4-Dimethyl- und 4-Ethyl-4-methyl-tetrahydrofuran-2,3-dion **1a,b** und 0.10 mol Knoevenagel-Komponente **2a–d** wurden zu einer Lösung von 22 ml (0.20 mol) TiCl₄ in 400 ml THF bei 0° hinzugefügt. Danach gab man 16 ml (0.20 mol) Pyridin in 50 ml THF unter schnellem Rühren während 2 h hinzu. Nach 36 h bei Raumtemp. wurde mit 100 ml Wasser und 100 ml Ether hydrolysiert, zweimal mit je 100 ml Ether extrahiert, die vereinigten Etherextrakte zweimal mit 50 ml gesättigter

Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Die entstandenen Produkte wurden entweder destilliert, chromatographiert oder umkristallisiert.

b) Allgemeine Vorschrift für die Produkte 5f und 6–8

Zu einer Lösung von 0.10 mol **1a,b** und 0.10 mol Knoevenagel-Komponente **2c, 3** und **4** in 200 ml Toluol gab man 5.0 g Piperidinacetat und 0.50 g β -Alanin. Nach 24 h Rückfluß am Wasserabscheider wurde das Lösungsmittel i. Vak. abgezogen (Rotationsverdampfer, Badtemp. bis 80°) und der Rückstand 2 h in 100 ml Wasser gerührt und umkristallisiert.

c) Allgemeine Vorschrift für die Produkte 5g–h

Zu einer Lösung von 0.10 mol **1a,b** und 6.60 g (0.10 mol) **2f** in 30 ml Methanol gab man 100 mg β -Alanin in 5 ml Wasser gelöst und ließ 1 h bei Raumtemp. rühren. Die entstandenen Produkte wurden mit 50 ml Ether gewaschen. Man kristallisierte aus Ether um.

[Tab. 1:]

4,4-Dimethyl-2-oxo-tetrahydrofuran-3-methylen-acetyl-carbonsäuremethylester (5a)

Aus 12.80 g (0.10 mol) **1a** und 11.60 g (0.10 mol) **2a**. Den öligen Rückstand löste man in 50 ml Ether und überschichtete mit 200 ml Pentan. Nach 12 h (-30° , Tiefkühlschrank) kristallisierte **5a** in farblosen Kristallen aus. Umkristallisation aus wenig Ether. IR (KBr): 1750 (C=O Lacton), 1725 (C=O Ester), 1695 (C=O Acetyl), 1645 cm^{-1} (C=C). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 1.40 (s; 6H, CH_3), 2.43 (s; 3H, CO- CH_3), 3.83 (s; 3H, $\text{CH}_3\text{-O}$), 4.08 (s; 2H, 5-H). – MS (70 eV): m/e = 226 (9 %, M^+), 211 (26 %, M- CH_3), 154 (19 %, M- $\text{C}_4\text{H}_8\text{O}$), 43 (100 %, $\text{CH}_3\text{-C=O}^+$).

4-Ethyl-4-methyl-2-oxo-tetrahydrofuran-2-methylen-acetyl-carbonsäuremethylester (5b)

Aus 14.20 g (0.10 mol) **1b** und 11.60 g (0.10 mol) **2a**. Der ölige Rückstand wurde i. Vak. über eine 5 cm Vigreux-Kolonne destilliert. **5b** wurde als viskoses Öl erhalten. IR (Film): 1750 (C=O Lacton), 1725 (C=O Ester), 1695 (C=O Acetyl), 1640 cm^{-1} (C=C). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 0.92 (t, J = 7 Hz; 3H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2$), 1.40 (s; 3H, CH_3), 1.95 (q, J = 7 Hz; 2H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2$), 2.43 (s; 3H, $\text{CH}_3\text{-CO}$), 3.83 (s; 3H, $\text{CH}_3\text{-O}$), AB-System (5-H₂): (δ_A = 4.25, δ_B = 4.01, J_{AB} = 9 Hz). – MS (70 eV): m/e = 240 (12 %, M^+), 225 (30 %, $\text{M}^+\text{-CH}_3$), 170 (48 %, $\text{M}^+\text{-CH}_2\text{CO-C}_2\text{H}_4$), 43 (100 %, $\text{CH}_3\text{-C=O}^+$).

4,4-Dimethyl-2-oxo-tetrahydrofuran-3-methylen-benzoyl-carbonsäureethylester (5c)

Aus 12.80 g (0.10 mol) **1a** und 19.20 g (0.10 mol) **2b**. Der ölige Rückstand wurde in 100 ml Ether gelöst und mit 100 ml Pentan überschichtet. Nach 12 h bei -30° (Tiefkühlschrank) kristallisierte **5c** in farblosen Kristallen aus. Umkristallisation aus Ether. IR (KBr): 1770 (C=O Lacton), 1720 (C=O Ester), 1680 (C=O Acetyl), 1600 cm^{-1} (C=C). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 1.18 (t, J = 7 Hz; 3H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{O}$), 1.52 (s; 6H, CH_3), 4.32 (s; 2H, 5-H), 4.35 (q, J = 7 Hz; 2H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-O}$), 7.9 (m; 5H, C_6H_5). – MS (70 eV): m/e = 302 (13 %, M^+), 257 (3 %, $\text{M}^+\text{-C}_2\text{H}_5\text{O}$), 105 (100 %, $\text{C}_6\text{H}_5\text{-C=O}^+$).

4-Ethyl-4-methyl-2-oxo-tetrahydrofuran-3-methylen-dicarbonsäuredimethylester (5d)

Aus 14.20 g (0.10 mol) **1b** und 13.20 g (0.10 mol) **2c**. Destillation i. Vak. lieferte **5d** als viskoses Öl, das bei -30° erstarrte. IR (Film): 1755, (C=O Lacton), 1730 (C=O Ester), 1600 cm^{-1} (C=C). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 0.92 (t, J = 7 Hz; 3H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2$), 1.40 (s; 3H, CH_3), 1.95 (q, J = 7 Hz; 2H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2$), 3.87 (s; 6H, $\text{CH}_3\text{-O}$), AB-System (5-H₂): (δ_A = 4.15, δ_B = 4.01, J_{AB} = 9 Hz.). – MS (70 eV): m/e = 256 (1.5 %, M^+), 225 (36 %, $\text{M}^+\text{-CH}_3\text{O}$), 212 (66 %, $\text{M}^+\text{-CO}_2$), 164 (100 %).

4,4-Dimethyl-2-oxo-tetrahydrofuran-3-methylen-dicarbonsäuredibenzylester (5e)

Aus 12.80 g (0.10 mol) **1a** und 28.40 g (0.10 mol) **2d**. Der ölige Rückstand wurde über Kieselgel (Merck) (70–230 mesh ASTM), Säule (100 x 4 cm), Laufmittel Petrolether/Chloroform/Essigester

Tab. 1: Elementaranalyse, Ausbeute und Siedepunkte von 5a–h, 6–8 und 9a–f

	Summenformel (Molmasse)		C	Analyse H	N	S	Ausbeute (%)	Sdp.° Torr (Schmp.°)
5a	C ₁₁ H ₁₄ O ₅ (226.2)	Ber. Gef.	58.4 58.6	6.19 6.32			85	(61–62)
5b	C ₁₂ H ₁₆ O ₅ (240.2)	Ber. Gef.	60.0 59.5	6.67 6.69			73	110–115/0.1
5c	C ₁₇ H ₁₈ O ₅ (302.3)	Ber. Gef.	67.6 66.2	5.96 6.04			82	(77–77.5)
5d	C ₁₂ H ₁₆ O ₆ (256.2)	Ber. Gef.	56.3 56.9	6.25 6.54			81	118–120/0.1
5e	C ₂₂ H ₂₂ O ₆ (394.4)	Ber. Gef.	70.1 69.7	5.58 5.57			92	–
5f	C ₁₀ H ₁₁ NO ₄ (209.2)	Ber. Gef.	57.4 57.4	5.26 5.30	6.7 6.7		76	(97–98)
5g	C ₉ H ₈ N ₂ O ₂ (176.2)	Ber. Gef.	61.4 61.4	4.55 4.62	15.9 16.0		97	(107–108)
5h	C ₁₀ H ₁₀ N ₂ O ₂ (190.2)	Ber. Gef.	63.2 63.0	5.26 5.31	14.7 14.6		95	(58–59)
6	C ₉ H ₉ NO ₃ S ₂ (243.3)	Ber. Gef.	44.4 44.5	3.70 3.70	5.8 5.8	26.3 26.5	91	(203–204)
7	C ₁₀ H ₁₁ NO ₃ S ₂ (257.3)	Ber. Gef.	46.7 46.5	4.28 4.32	5.5 5.4	24.9 24.7	75	(147–148)
8	C ₉ H ₉ NO ₄ S (227.2)	Ber. Gef.	47.6 47.6	3.96 3.94	6.2 6.2	14.1 14.1	80	(208–209)
9a	C ₁₀ H ₁₂ O ₅ (212.2)	Ber. Gef.	56.6 56.1	5.66 5.61			98	(196–197)
9b	C ₁₁ H ₁₄ O ₅ (226.2)	Ber. Gef.	58.4 58.3	6.19 6.23			97	(148–149)
9c	C ₁₅ H ₁₄ O ₅ (274.3)	Ber. Gef.	65.7 64.7	5.11 5.12			97	(161–162)
9d	C ₁₀ H ₁₂ O ₆ (228.2)	Ber. Gef.	52.6 52.7	5.26 5.22			88	(130–131)
9e ¹⁾								
9f	C ₈ H ₁₀ O ₄ S (202.1)	Ber. Gef.	47.5 47.2	4.95 4.94		15.8 16.0	42	(148–149)

7:3:1, chromatographiert. **5e** wurde als hochviskoses Öl erhalten. IR (Film): 1760 (C=O Lacton), 1720 (C=O Ester), 1610 cm^{-1} (C=C). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 1.23 (s; 6H, CH_3), 3.84 (s, 2H, 5-H), 5.28 (s; 2H, $\text{CH}_2\text{-O}$), 5.31 (s; 2H, $\text{CH}_2\text{-O}$), 7.27 (s; 10H, C_6H_5). – MS (70 eV): m/e = 394 (0.1 % M^+), 288 (16 %), 92 (100 %).

4,4-Dimethyl-2-oxo-tetrahydrofuran-3-methylen-cyanocarbonsäuremethylester (**5f**)

Aus 12.80 g (0.10 mol) **1a** und 9.90 g (0.10 mol) **2e**. Das Produkt wurde mit 100 ml Wasser 2h gerührt und abfiltriert. Aus Ether/Methanol (2:1) farblose Kristalle. IR (KBr): 2220 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 1740 (C=O), 1630 cm^{-1} (C=C). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 1.43 (s; 6H, CH_3), 3.92 (s; 3H, $\text{CH}_3\text{-O}$), 4.08 (s; 2H, 5-H). – MS (70 eV): m/e = 209 (0.3 % M^+), 178 (11 %, $\text{M}^+\text{-CH}_3\text{O}$), 165 (100 %, $\text{M}^+\text{-CO}_2$), 150 (84 %).

4,4-Dimethyl-2-oxo-tetrahydrofuran-3-methylenrhodanin (**6**)

Aus 12.80 g (0.10 mol) **1a** und 13.30 g (0.10 mol) **3**. Nach Abziehen des Lösungsmittels wurde das Rohprodukt mit 50 ml Wasser 2h gerührt und aus Methanol/Wasser (2:1) umkristallisiert. IR (KBr): 3100 (N-H), 1730 (C=O Lacton), 1715 (C=O), 1630 cm^{-1} (C=C). – $^1\text{H-NMR}$ (D_7 DMF): δ (ppm) = 1.50 (s; 6H, CH_3), 4.15 (s; 2H, 5-H). – MS (70 eV): m/e = 243 (100 %, M^+), 228 (25 %, $\text{M}^+\text{-CH}_3$), 141 (100 %, $\text{M}^+\text{-CH}_3$ + NHCO-CS).

4-Ethyl-4-methyl-2-oxo-tetrahydrofuran-3-methylenrhodanin (**7**)

Aus 14.20 g (0.10 mol) **1b** und 13.30 g (0.10 mol) **3**. Das Rohprodukt **7** wurde aus Chloroform/Ether (3:2) umkristallisiert. Orange Kristalle. IR (KBr): 3170 (N-H), 1740 (C=O Lacton), 1715 (C=O), 1630 cm^{-1} (C=C). – $^1\text{H-NMR}$ (D_7 DMF): δ (ppm) = 0.88 (t, J = 7 Hz, 3H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2$), 1.60 (s; 3H, CH_3), 2.15 (q, J = 7 Hz; 2H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2$), AB-System (5- H_2): (δ_{A} = 4.55, δ_{B} = 4.28, J_{AB} = 9 Hz). – MS (70 eV): m/e = 257 (54 %, M^+), 228 (39 %, $\text{M}^+\text{-C}_2\text{H}_5$), 141 (100 %, $\text{M}^+\text{-C}_2\text{H}_5$ + HCNO-CS).

4,4-Dimethyl-2-oxo-tetrahydrofuran-3-methylen-thiazolidindion (**8**)

Aus 12.80 g (0.10 mol) **1a** und 11.70 g (0.10 mol) **4**. Nach Abziehen des Lösungsmittels wurde der Rückstand 3h mit Wasser gerührt und aus Methanol/Wasser (3:2) umkristallisiert. IR (KBr): 3100 (N-H), 1730 (C=O Lacton), 1715 (C=O), 1625 cm^{-1} (C=C). – $^1\text{H-NMR}$ (D_7 DMF): δ (ppm) = 1.50 (s; 6H, CH_3), 4.25 (s; 2H, 5-H). – MS (70 eV): m/e = 227 (48 %, M^+), 212 (36 %, $\text{M}^+\text{-CH}_3$), 141 (100 %, $\text{M}^+\text{-CH}_3$ + HNCO-CO).

4,4-Dimethyl-2-oxo-tetrahydrofuran-3-methylen-dinitril (**5g**)

Aus 12.80 g (0.10 mol) **1a** und 6.60 g (0.10 mol) **2f**. Das ausgefallene Produkt **5g** wurde mit Ether gewaschen; farblose Kristalle. IR (KBr): 2240 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 1750 (C=O), 1630 cm^{-1} (C=C). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 1.41 (s; 6H, CH_3), 4.15 (s; 2H, 5-H). – MS (70 eV): m/e = 176 (3 %, M^+), 146 (24 %, $\text{M}^+\text{-CH}_2\text{O}$), 120 (100 %), 118 (28 %, $\text{M}^+\text{-CH}_2\text{O}$ + CO), 91 (61 %, $\text{M}^+\text{-CH}_2\text{O}$ + CO + HCN).

4-Ethyl-4-methyl-2-oxo-tetrahydrofuran-3-methylen-dinitril (**5h**)

Aus 14.20 g (0.10 mol) **1b** und 6.60 g (0.10 mol) **2f**. Das ausgefallene Produkt wurde mit wenig Ether/Pentan (1:1) gewaschen, farblose Kristalle. IR (KBr): 2230 (C=N), 1750 (C=O), 1620 cm^{-1} (C=C). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 0.98 (t, J = 7 Hz; 3H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2$), 1.60 (s; 3H, CH_3), 1.95 (q, J = 7 Hz; 2H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2$), AB-System (5- H_2): (δ_{A} = 4.35, δ_{B} = 4.12, J_{AB} = 9 Hz). – MS (70 eV): m/e = 190 (5 %, M^+), 162 (37 %, $\text{M}^+\text{-C}_2\text{H}_4$), 134 (53 %), 29 (100 %, C_2H_5^+).

Allgemeine Vorschrift für 9a–f

Zu einer Lösung von 10 mmol **5a–d** sowie **5f** und **6** in 10 ml Methanol tropfte man bei 0° 30 ml 1N-NaOH. Man ließ 4 h bei Raumtemp. stehen und versetzte danach das Reaktionsgemisch mit 35 ml 1N-HCl und ließ 12 h weiterrühren, wobei die entstandenen Produkte **9a–f** allmählich in farblosen Kristallen ausfielen. Umkristallisation aus Ether.

3-Acetyl-5,5-dimethyl-2-oxo-5,6-dihydro-2H-pyran-4-carbonsäure (9a)

Aus 2.26 g (10 mmol) **5b**. IR (KBr): 1760 (C=O Carboxylat), 1730 (C=O Lacton), 1700 (CO-CH₃), 1650 cm⁻¹ (C=C). – ¹H-NMR (D₇ DMF): δ (ppm) = 1.33 (s; 6H, CH₃), 1.85 (s; 3H, CH₃CO), 4.41 (s; 2H, 6-H). – MS (70 eV): m/e = 212 (1 %, M⁺), 197 (14 %, M⁺-CH₃), 194 (11 %, M⁺-H₂O), 173 (28 %, M⁺-CH₃ + CO₂), 94 (42 %), 43 (100 %), CH₃C=O⁺.

3-Acetyl-5-ethyl-5-methyl-2-oxo-5,6-dihydro-2H-pyran-4-carbonsäure (9b)

Aus 2.40 g (10 mmol) **5c**. IR (KBr): 1770 (C=O Carboxylat), 1740 (C=O Lacton), 1700 CO-CH₃, 1660 cm⁻¹ (C=C). – ¹H-NMR (D₇ DMF): δ (ppm) = 0.93 (t, J = 7 Hz, 3H, CH₃CH₂), 1.33 (s; 3H, CH₃), 1.80 (q, J = 7 Hz, 2H, CH₃-CH₂), 1.88 (s; 3H, CH₃CO), AB-System (6-H₂): δ_A = 4.55, δ_B = 4.32, J_{AB} = 9 Hz). – MS (70 eV): m/e = 226 (5 %, M⁺), 211 (11 %, M⁺-CH₃), 165 (42 %, M⁺-H₂O + CH₃ + CO), 43 (100 %).

3-Benzoyl-5,5-dimethyl-2-oxo-5,6-dihydro-2H-pyran-4-carbonsäure (9c)

Aus 3.02 g (10 mmol) **5d**. IR (KBr): 1725 (C=O Lacton), 1690 (C=O), 1600 cm⁻¹ (C=C). – ¹H-NMR (D₇ DMF): δ (ppm) = 1.44 (s; 6H, CH₃), 4.57 (s; 2H, 6-H), 7.80–8.20 (m; 5H, C₆H₅). – MS (70 eV): m/e = 274 (41 %, M⁺), 230 (6 %, M⁺-CO₂), 105 (100 %).

5-Ethyl-5-methyl-2-oxo-5,6-dihydro-2H-pyran-3,4-dicarbonsäure (9d)

9d wurde aus 2.60 g **5d** analog **9e** dargestellt¹⁾. IR (KBr): 3200–2600 (O-H), 1730–1655 (C=O), 1290, 1055 cm⁻¹ (C-O-C). – ¹H-NMR (D₇ DMF): δ (ppm) = 0.95 (t, J = 7 Hz, 3H, CH₃-CH₂), 1.25 (s; 3H, CH₃), 1.73 (q, J = 7 Hz, 2H, CH₃-CH₂), AB-System (6-H₂): (δ_A = 4.22, δ_B = 4.15, J_{AB} = 9 Hz), 8.00–8.50 (2H, CO₂H). – MS (70 eV): m/e = 228 (0.01 %, M⁺), 2.10 (14 %, M⁺-H₂O), 180 (100 %).

5,5-Dimethyl-2-oxo-5,6-dihydro-2H-pyran-3,4-dicarbonsäure (9e)

Aus 2.09 g **5f** ergab nach Ansäuern das entsprechende Anhydrid¹⁾, das nach Behandlung mit einer CaCl₂-Lösung und anschließendem Schütteln mit dem Ionenaustauscher Amberlite IR-120 (H⁺) in die Säure **9e** überging¹⁾.

3-Mercapto-5,5-dimethyl-2-oxo-5,6-dihydro-2H-pyran-4-carbonsäure (9f)

2.43 g (10 mmol) **6** wurden mit 20 ml 10proz. Natronlauge 1 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen säuerte man mit 1N-HCl (pH 2) an, wobei sich **9f** langsam in farblosen Kristallen abschied. Umkristallisation aus Ether. IR (KBr): 2560 (S-H), 1715 (C=O, Lacton), 1670 (C=O), 1590 cm⁻¹ (C=C). – ¹H-NMR (D₇ DMF): δ (ppm) = 1.21 (s; 6H, CH₃), 4.33 (s; 2H, 6-H). – MS (70 eV): m/e = 202 (100 %, M⁺), 187 (13 %, M⁺-CH₃), 184 (22 %, M⁺-H₂O), 169 (76 %, M⁺-CH₃+H₂O), 141 (49 %, 113 (59 %).

Literatur

- 1 G. Falsone und B. Spur, *Justus Liebigs. Ann. Chem.* 1979, 923.
- 2 J. S. Meek, *J. Chem. Educ.* 52, 541 (1975).
- 3 M. Sakai, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 49, 219 (1976).
- 4 P. M. Chakrabarti, N. B. Chapman und K. Clarke, *Tetrahedron* 25, 2781 (1969).
- 5 N. B. Chapman, R. H. Scrowston und T. M. Sutton, *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1* 1972, 3011.
- 6 R. Neidlein und C. Gehringer, *Arch. Pharm. (Weinheim)* 307, 232 (1974).

[Ph 457]

Arch. Pharm. (Weinheim) 315, 498–501 (1982)

Über die Dehydrierung von Glaucin¹⁾

Stefan Philipov*, Orlin Petrov und Nikola Mollov

Institut für Organische Chemie der Bulgarischen Akademie der Wissenschaften, 1113 Sofia, Bulgarien

Eingegangen am 30. Juni 1981

Dehydroglaucin (**1**) wurde bei der Dehydrierung von Glaucin (**2**) mit verschiedenen Carbonyl-, Nitro- und Azoverbindungen erhalten. Die höchsten Ausbeuten wurden mit 1,4-Benzochinon in Diethylenglycoldimethylether erzielt. Die Reaktion von **1** mit 1,4-Benzochinon führt zu 7-(p-Hydroxy-phenoxy)-dehydroglaucin (**3**) und zu 7-(2,5-Dihydroxy-phenyl)-dehydroglaucin (**4**). Bei der Methylierung von **3** mit Diazomethan entsteht 7-(p-Methoxy-phenoxy)-dehydroglaucin (**5**), **4** läßt sich mit Essigsäureanhydrid in Pyridin zu 7-(2,5-Diacetoxy-phenyl)-dehydroglaucin (**6**) acetylieren. In saurem Medium und beim Erwärmen isomerisiert sich **3** zu **4**.

On the Dehydrogenation of Glaucine

Dehydroglaucine (**1**) is obtained by dehydrogenation of glaucine (**2**) with various carbonyl, nitro and azo compounds. The highest yield is reached by the use of 1,4-benzoquinone in diethylene glycol dimethyl ether. Compound **1** reacts with 1,4-benzoquinone to yield 7-(4-hydroxyphenoxy)dehydroglaucine (**3**) and 7-(2,5-dihydroxyphenyl)dehydroglaucine (**4**). Compound **3** is methylated with diazomethane to yield 7-(4-methoxyphenoxy)dehydroglaucine (**5**). Compound **4** is acetylated by acetic anhydride/pyridine to yield 7-(2,5-diacetoxyphenyl)dehydroglaucine (**6**). Compound **3** isomerizes to yield **4** on heating in an acidic medium.

In letzter Zeit wird den Dehydroaporphinen ein zunehmendes Interesse gewidmet; ihre Enaminreaktivität kann für die Synthese von C-7 substituierten Aporphinen angewendet werden^{2,3)}, von denen einige erhöhte biologische Aktivität aufweisen^{4,5,6)}. Dehydroaporphine entstehen bei bestimmten Synthesen von Aporphinen^{7,8)}. Der Weg zur Herstellung von Dehydroaporphinen aber führt über die Oxidation von Aporphinen mit Kaliumper-