

44. Synthese von 2-Oxo-2H-pyran-5-carboxylat-Derivaten

von Vratislav Kvita

Zentrale Forschungslaboratorien der Ciba-Geigy AG, CH-4002 Basel

(11.XII.89)

Synthesis of 2-Oxo-2H-pyran-5-carboxylate Derivatives

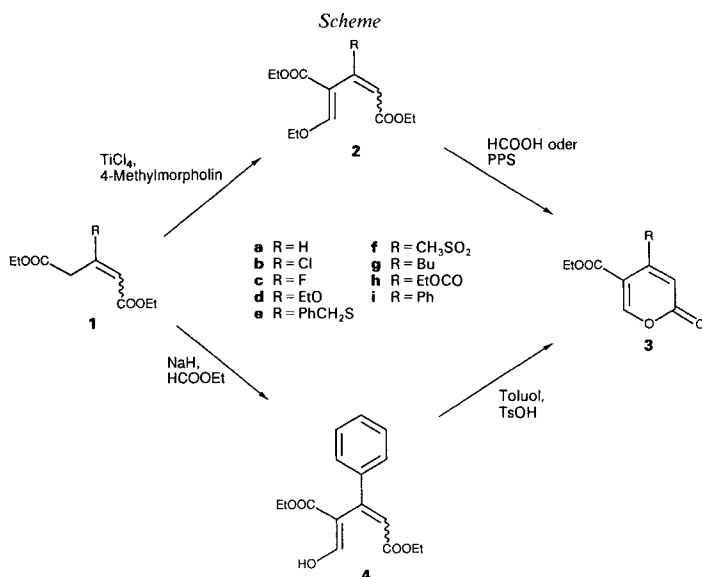
3-Substituted diethyl pent-2-enedioates are easily formylated by means of ethyl formate/TiCl₄/4-methylmorpholine to produce the ethoxymethylene derivatives, which are smoothly cyclized either with HCOOH or PPA to the corresponding 2-oxo-2H-pyran-5-carboxylate derivatives.

1. Einleitung. – Obwohl die 2H-Pyran-2-on-Chemie in diesem Jahrzehnt ihr 100jähriges Jubiläum feiert [1], hat eine stürmische Entwicklung erst in den sechziger Jahren eingesetzt, nachdem erkannt wurde, dass 2H-Pyran-2-one wertvolle Zwischenprodukte darstellen, vor allem wenn es sich um die Synthese von ungewöhnlichen bzw. schwer zugänglichen aromatischen Verbindungen handelt [2].

Ein im 2H-Pyran-2-on-Ring fixiertes, verschiedenartig substituiertes Butadien-Strukturelement reagiert nämlich wegen seiner Starrheit viel leichter im Sinne einer *Diels-Alder*-Reaktion als ein gewöhnliches Butadien. Ausserdem wird die Aromatisierung der primären Addukte durch Abspaltung von CO₂ erleichtert und somit die *Retro-Diels-Alder*-Reaktion verunmöglicht. In diesen synthetischen Vorteilen liegt offensichtlich auch der Grund, warum die Anzahl der bisher beschriebenen 2H-Pyran-2-one schwer zu überblicken ist. Auffallend ist dabei, dass nur relativ wenige an C(6) unsubstituierte Vertreter dieser Verbindungsklasse bekannt sind. Als Ursache dafür hat bereits *Effenberger et al.* [3] zu Recht auf die schlechte Zugänglichkeit dieser Strukturen hingewiesen. Gerade diese an C(6) unsubstituierten 2H-Pyran-2-one sind aber sehr interessant, denn ausser der bereits erwähnten *Diels-Alder*-Reaktion reagieren sie leicht mit verschiedenen Nucleophilen, besonders dann, wenn sich an C(3) oder C(5) elektronenanziehende Substituenten befinden.

Wenn aus den wenigen, an C(6) nicht substituierten 2H-Pyran-2-onen nur diejenigen gezählt werden, die eine elektronenanziehende Gruppe tragen, so ergeben sich nicht mehr als 19 Strukturen [4]. Dementsprechend sind auch synthetische Methoden, die zu solchen 2H-Pyran-2-onen führen, wenig zahlreich [5]. Für die Synthese von mehrfach substituierten 2H-Pyran-2-onen mit mindestens einer elektronenanziehenden Gruppe ist keine dieser Methoden anwendbar.

Ergebnisse. – In dieser Arbeit wird eine neue Methode vorgestellt, die zum Teil diese methodische Lücke schliesst, und gleichzeitig wird anhand einer Reihe von Beispielen gezeigt, welche Möglichkeiten sie eröffnet. Die Methode eignet sich für die Synthese von 2-Oxo-2H-pyran-5-carboxylaten, die an C(4) noch einen zusätzlichen Substituenten tragen (*Schema*). Das Verfahren beruht darauf, dass Ameisensäure-ester in THF mit einem



Diethyl-pent-2-endoat-Derivat **1** (Diethyl-glutaconat) unter Einwirkung von TiCl_4 und 4-Methylmorpholin [6] nicht im Sinne einer klassischen *Claisen*-Kondensation, d. h. unter Abspaltung von ROH, reagiert, sondern sich unerwarteterweise wie ein 'Alkoxyaldehyd' verhält und unter Abspaltung von H_2O in Ausbeuten von 50–95% (Alkoxy-methylen)-Derivate von substituierten Diethyl-glutaconaten **2a–i** bildet. Diese cyclisieren auf bekannte Weise mit HCOOH oder PPA zu 2-Oxo-2H-pyran-5-carboxylaten **3a–i** mit Ausbeuten von 28–96%.

Die als Edukte notwendigen (Diethyl-glutaconat)-Derivate werden teils nach in der Literatur bekannten (s. *Exper. Teil*), teils nach eigenen Verfahren hergestellt. So wird **1e** durch Einwirkung von Na-Benzylthiolat auf **1b** in DMSO hergestellt. Ähnlich wird **1f** ausgehend von **1b** synthetisiert. Durch eine *Michael*-Addition von Dibutylkupferlithium-Komplex an Diethyl-allendicarboxylat wird **1g** erhalten [7], und **1h** wird aus Triethylcitrat durch AcOH-Abspaltung gewonnen.

Diskussion. – Die Synthese von 4-substituierten Ethyl-2-oxo-2H-pyran-5-carboxylat-Derivaten konnte erst mit der Entdeckung der hier beschriebenen ($\text{HCOOEt}/\text{TiCl}_4/4$ -Methylmorpholin)-Methode realisiert werden, denn die bisher bekannten Formylierungsverfahren ($\text{NaH} + \text{HCOOEt}$ oder $\text{H}(\text{COEt})_3 + \text{Ac}_2\text{O}$) [8] haben sich zu diesem Zweck als unbrauchbar erwiesen. Nur wenn Diethyl-glutaconat eine Ph-Gruppe an C(3) trägt, kann die Formylierung mit NaH + HCOOEt angewandt werden. Bei den unsubstituierten Diethyl-glutaconaten entsteht ein (*E/Z*)-Isomerengemisch von **2a** im Verhältnis $\sim 6:1$, was bei anderen Derivaten von **2** nicht beobachtet wurde. Für die Cyclisierung von **2** zum Oxopyrancarboxylat **3** wurde vorrangig HCOOH verwendet. Nur dort, wo die Cyclisierung mit HCOOH nicht zum Ziel führte, wurde PPA angesetzt. Bei der Cyclisierung des (*E*)- und des (*Z*)-Isomeren von **2a** mit PPA entsteht das Ethyl-2-oxo-2H-pyran-5-carboxylat in gleicher Ausbeute (35–38%). Offen bleibt aber die Frage, warum sich das (*E*)-Isomer in HCOOH, wenn auch in niedrigeren Ausbeuten

(27%), cyclisieren lässt, das (*Z*)-Isomer dagegen aber unter gleichen Bedingungen kein Produkt **3a'**) ergibt.

Die hier beschriebenen 2-Oxo-2*H*-pyran-5-carboxylat-Derivate wurden bereits in verschiedenen *Diels-Alder*-Reaktionen verwendet [10].

Experimenteller Teil

Allgemeines. Schmp. wurden mit dem *Tottoli*-Apparat durchgeführt und sind nicht korrigiert. Die NMR-Spektren wurden auf einem *AM-360*-Spektrometer (Fa. *Brucker*) bei RT. in den angegebenen Lsgm. aufgenommen.

Derivate von *Diethyl-pent-2-endoat* (Diethyl-glutaconate) (**1a**; (*E/Z*)-Isomerengemisch, *Aldrich*); **1b–d**, **1h** und **1i** wurden nach Literaturvorschriften hergestellt [10–14].

Diethyl-3-(benzylthio)pent-2-endoat (1e). Das Natrium-benzylthiolat (1,84 g (0,08 mol) Na in 200 ml MeOH gelöst, 10,91 g (0,088 mol) PhCH₂SH zugefügt und die Lsg. zur Trockene eingedampft) wird in 120 ml DMSO gelöst und mit 17,64 g (0,080 mol) **1b** versetzt. Es tritt eine heftige Reaktion ein. Das Gemisch, das sich zuerst über 50° erwärmt, wird über Nacht gerührt, das DMSO bei 80°/1 Torr abdestilliert und der Destillationsrückstand in 200 ml CH₂Cl₂ aufgenommen, mit 50 ml 0,01*N* HCl und schliesslich mit 100 ml H₂O extrahiert. Die org. Phase wird getrocknet (Na₂SO₄) und eingedampft: 24,15 g (97,89%) **1e** als Öl. ¹H-NMR (CDCl₃): 1,19 (*t*, *J* = 7, 3 H); 1,20 (*t*, *J* = 7, 3 H); 3,74 (*s*, 2 H); 3,99 (*s*, 2 H); 4,08 (*q*, *J* = 7, 2 H); 4,13 (*q*, *J* = 7, 2 H); 5,71 (*s*, 1 H); 7,15–7,34 (*m*, 5 H). Anal. ber. für C₁₆H₂₀O₄S (308,39): C 62,32, H 6,54, O 20,75, S 10,40; gef.: C 62,02, H 6,60, O 20,50, S 10,50.

Diethyl-3-(methylsulfonyl)pent-2-endoat (1f). Das Gemisch von 6,60 g (0,030 mol) Diethyl-3-chloropent-2-endoat (**1b**; 4,50 g, 0,044 mol) Natrium-methylsulfinat und 22 ml DMF wird 30 min auf 100° geheizt, DMF wird nachher bei 90°/1 Torr abdestilliert. Der Rückstand wird mit 9 ml H₂O verdünnt. Der in H₂O unlösliche ölige Anteil kristallisiert aus, wird abgesaugt und mit 20 ml H₂O nachgewaschen. Das Rohprodukt wird über eine Kolonne chromatographiert (250 g Kieselgel, CH₂Cl₂/Me₂CO 99:1): 5,95 g (75,13%) von **1f**. Schmp. 54–57°. ¹H-NMR (CDCl₃): 1,26 (*t*, *J* = 7, 3 H); 1,29 (*t*, *J* = 7, 3 H); 2,99 (*s*, 3 H); 3,98 (*s*, 2 H); 4,17 (*q*, *J* = 7, 2 H); 4,23 (*q*, *J* = 7, 2 H); 6,97 (*s*, 1 H). Anal. ber. für C₁₀H₁₆O₆S (264,29): C 45,45, H 6,10, O 36,32, S 12,13; gef.: C 45,75, H 6,20, O 36,20, S 12,30.

Diethyl-3-butylpent-2-endoat (1g). CuCN (10,00 g, 0,11 mol) wird durch zweimaliges Eindampfen mit jeweils 200 ml Toluol azeotropisch getrocknet und unter Ar in einem Sulfierkolben mit 200 ml THF versetzt. Die Suspension wird auf 70° abgekühlt, 12,8 g (0,2 mol) BuLi zugetropft, wobei die Temp. nicht über –50° steigen darf. Nach 15 min werden 13,8 g (0,075 mol) Diethyl-allendicarboxylat zugetropft. Das Gemisch wird zuerst bei –20°, dann bei RT. 1 h gerührt und schliesslich in 500 ml einer Puffer-Lsg. (121,5 g NH₄Cl und 54 g NH₃-Lsg. (25%) auf 500 ml aufgefüllt) unter Rühren eingegossen. Nach Zugabe von 500 ml ges. NaCl-Lsg. wird das Gemisch mit 200 ml Et₂O verdünnt, der Niederschlag filtriert und die Phasen getrennt. Die H₂O-Phase, die grün ist, wird sovielmals mit 400 ml Portionen Et₂O extrahiert, bis die grüne Farbe in blaue übergeht (meistens genügen 5 Extraktionen). Die vereinten Et₂O-Extrakte werden getrocknet (Na₂SO₄) und eingedampft. Der Destillationsrückstand wird über eine Kolonne chromatographiert (350 g Kieselgel, CH₂Cl₂/Me₂CO 19:1). Das vorgereinigte Produkt (19 g) wird dann im Kugelrohrföfen destilliert. Manteltemp. 140–200°/0,02 Torr. Ausbeute 11,5 g (63,3%). Der Rückstand ist nicht destillierbar. ¹H-NMR (CHCl₃): 0,84 (*t*, *J* = 7, 3 H); 1,14–1,48 (*m*, 10 H); 2,17 (*t*, 2 H); 3,64 (*s*, 2 H); 4,01–4,17 (*m*, 4 H); 5,77 (*s*, 1 H). Anal. ber. für C₁₃H₂₂O₄ (242,31): C 64,44, H 9,15, O 26,41; gef.: C 64,30, H 8,90, O 26,60.

Diethyl-3-(ethoxycarbonyl)pent-2-endoat (1h). Diethyl-3-(ethoxycarbonyl)-3-(acetoxy)pentandioate (55,2 g, 0,2 mol), Ac₂O (48 ml) und 4 Tropfen H₂SO₄ werden 3 h auf 80° erhitzt, abgekühlt und mit 150 ml H₂O und 300 ml CH₂Cl₂ versetzt. Unter intensivem Rühren werden dann kleine Portionen K₂CO₃ bis zum Aufhören der CO₂-Entwicklung zugefügt (~ 50 g). Die org. Phase wird abgetrennt und eingedampft. Der Rückstand wird destilliert (92–93°/0,045 Torr): 56 g (88%) Diethyl-3-(ethoxycarbonyl)-3-(acetoxy)pentandioate. ¹H-NMR (CDCl₃): 1,22–1,35 (*m*, 9 H); 2,06 (*s*, 3 H); 3,20 (*d*, *J* = 15, 2 H); 3,30 (*d*, *J* = 15, 2 H); 4,16 (*q*, *J* = 7, 4 H); 4,25 (*q*, *J* = 7, 2 H).

¹⁾ Die Reaktion mit dem unsubstituierten Diethyl-glutaconat wurde nur zur Überprüfung der Anwendungsbreite der beschriebenen Methode durchgeführt. Für die Herstellung von Ethyl-2-oxo-2*H*-pyran-5-carboxylat (Ethyl-cumalat) sind bereits bessere Methoden bekannt [9].

Diethyl-3-(ethoxycarbonyl)-3-(acetoxy)pentendioat (38,27 g, 0,12 mol) wird auf 275° in einem Metallbad erhitzt. Die sich absplattende AcOH wird abdestilliert. Die AcOH-Abspaltung dauert 1,5 h. Der Destillationsrest wird dann i. V. bei 96–98°/0,033 Torr destilliert: 27,63 g (89%) **1h**. ¹H-NMR (CDCl₃): 1,26 (t, *J* = 7, 3 H); 1,32 (t, *J* = 7, 3 H); 1,34 (t, *J* = 7, 3 H); 3,95 (s, 2 H); 4,17 (q, *J* = 7, 2 H); 4,25 (q, *J* = 7, 2 H); 4,28 (q, *J* = 7, 2 H); 6,96 (s, 1 H). Anal. ber. für C₁₂H₁₆O₆ (258,27): C 55,81, H 7,02, O 37,17; gef.: C 55,90, H 7,20, O 37,10.

Diethyl-4-(ethoxymethylen)pent-2-endioat Derivate 2. Allgemeine Vorschrift. Eine Lsg. von 0,4 mol TiCl₄ in 100 ml CCl₄ wird bei 0–5° in 800 ml THF 0–5° unter intensivem Rühren eingetropft. Nach 1 h Rühren werden bei der gleichen Temp. nacheinander 0,4 mol HCOOEt und 0,1 mol **1** zugefügt. Nach 30 min wird tropfenweise unter Kühlung, damit die Temp. 5° nicht übersteigt, 0,8 mol 4-Methylmorpholin in 140 ml THF zugetropft und das Gemisch 20 h bei RT. weitergerührt. Anschliessend wird das Gemisch allmählich unter intensivem Rühren in ein Gemisch von 87 g NaHCO₃, 700 ml H₂O und 700 ml CH₂Cl₂ eingegossen, filtriert und die beiden Phasen des Filtrats werden getrennt. Die H₂O-Phase wird mit 2 × 300 ml CH₂Cl₂ extrahiert und die vereinten Extrakte werden mit 500 ml H₂O gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄) und eingedampft. Der Rückstand wird über 800 g Kieselgel chromatographiert (CH₂Cl₂/Me₂CO 19:1 bzw. 99:1). Nach dem Eindampfen des Lsgm. bleibt das Produkt als Öl zurück.

Diethyl-4-(ethoxymethylen)pent-2-endioat (2a). Ausbeute 61,70% (*E*)-Isomer und 10,40% (*Z*)-Isomer. ¹H-NMR (CDCl₃): (*E*)-Isomer: 1,29 (t, *J* = 7, 3 H); 1,33 (t, *J* = 7, 3 H); 1,42 (t, *J* = 7, 3 H); 4,22 (q, *J* = 7, 2 H); 4,24 (q, *J* = 7, 4 H); 6,62 (d, *J* = 17, 1 H); 7,62 (d, *J* = 17, 1 H); 7,70 (s, 1 H); (*Z*)-Isomer: 1,26 (t, *J* = 7, 3 H); 1,27 (t, *J* = 7, 3 H); 1,34 (t, *J* = 7, 3 H); 4,12 (q, *J* = 7, 2 H); 4,14 (q, *J* = 7, 2 H); 4,17 (q, *J* = 7, 2 H); 5,89 (dd, *J* = 11, 1 H); 6,65 (dd, *J* = 11, 1 H); 7,40 (d, *J* = 1, 1 H). Anal. ber. für C₁₂H₁₈O₅ (242,27): C 59,49, H 7,49, O 33,02; gef.: C 59,40, H 7,40, O 33,40.

Diethyl-3-chloro-4-(ethoxymethylen)pent-2-endioat (2b). Ausbeute 69,6%. Öl. ¹H-NMR (CDCl₃): 1,17–1,40 (m, 9 H); 4,07–4,28 (m, 6 H); 6,28 (s, 1 H); 7,45 (s, 1 H). Anal. ber. für C₁₂H₁₇ClO₅ (276,72): C 52,09, H 6,19, Cl 12,81, O 28,91; gef.: C 52,10, H 6,40, Cl 12,60, O 28,90.

Diethyl-4-(ethoxymethylen)-3-fluoropent-2-endioat (2c). Ausbeute 76,9%. Öl. ¹H-NMR (CDCl₃): 1,01–1,50 (m, 9 H); 3,83–4,43 (m, 6 H); 5,75 (d, *J* = 17, 1 H); 7,52 (d, *J* = 2, 1 H). Anal. ber. für C₁₂H₁₇F O₅ (260,26): C 55,38, H 6,58, F 7,30; gef.: C 55,10, H 6,60, F 7,30.

Diethyl-3-ethoxy-4-(ethoxymethylen)pent-2-endioat (2d). Ausbeute 52%. Öl. ¹H-NMR (CDCl₃): 1,18–1,40 (m, 12 H); 9,95 (q, *J* = 7, 2 H); 4,10 (q, *J* = 7, 4 H); 4,20 (q, *J* = 7, 2 H); 7,47 (s, 1 H). Anal. ber. für C₁₄H₂₂O₆ (286,32): C 58,73, H 7,75, O 33,53; gef.: C 58,60, H 7,70, O 33,30.

Diethyl-3-(benzylthio)-4-(ethoxymethylen)pent-2-endioat (2e). Ausbeute 94%. Öl. ¹H-NMR (CDCl₃): 1,20 (t, *J* = 7, 3 H); 1,23 (t, *J* = 7, 3 H); 1,30 (t, *J* = 7, 3 H); 4,03 (s, 2 H); 4,06 (q, *J* = 7, 4 H); 4,17 (q, *J* = 7, 2 H); 5,8 (s, 1 H); 7,20–7,39 (m, 5 H); 7,41 (s, 1 H). Anal. ber. für C₁₉H₂₄O₅S (364,46): C 62,62, H 6,64, O 21,95, S 8,79; gef.: C 62,63, H 6,60, O 21,78, S 8,49.

Diethyl-4-(ethoxymethylen)-3-(methylsulfonyl)pent-2-endioat (2f). Ausbeute 60,94%. Öl. ¹H-NMR (CDCl₃): 1,15–1,54 (m, 9 H); 3,04 (s, 3 H); 3,96–4,44 (m, 6 H); 7,05 (s, 1 H); 7,69 (s, 1 H). Anal. ber. für C₁₃H₂₀O₇S (320,41): C 48,74, H 6,29, O 34,96, S 10,01; gef.: C 48,60, H 6,40, O 34,80, S 9,80.

Diethyl-3-butyl-4-(ethoxymethylen)pent-2-endioat (2g). Ausbeute 50%. Öl. ¹H-NMR (CDCl₃): 0,89 (t, *J* = 7, 3 H); 1,20–1,36 (m, 13 H); 2,35 (t, *J* = 6, 2 H); 4,04 (q, *J* = 7, 2 H); 4,08 (q, *J* = 7, 2 H); 4,16 (q, *J* = 7, 2 H); 5,85 (s, 1 H); 7,35 (s, 1 H). Anal. ber. für C₁₆H₂₆O₅ (298,38): C 64,41, H 8,78, O 26,81; gef.: C 64,11, H 8,80, O 27,10.

Diethyl-3-(ethoxycarbonyl)-4-(ethoxymethylen)pent-2-endioat (2h). Der erhaltene Destillationsrückstand wird zuerst mit einem Rotafilm Kurzwegverdampfer Typ LK 50 (Normag) destillativ vorgereinigt und dann i. HV. bei 140°/0,06 Torr destilliert. Ausbeute 45%. ¹H-NMR (CDCl₃): 1,16–1,28 (m, 12 H); 4,08 (q, *J* = 7, 2 H); 4,18 (q, *J* = 7, 4 H); 4,26 (q, *J* = 7, 2 H); 6,85 (s, 1 H); 7,50 (s, 1 H). Anal. ber. für C₁₅H₂₂O₇ (314,33): C 57,32, H 7,06, O 35,63; gef.: C 57,05, H 6,90, O 35,60.

Diethyl-4-(ethoxymethylen)-3-phenylpent-2-endioat (2i). Ausbeute 47%. Öl. ¹H-NMR (CDCl₃): 1,07–1,2 (m, 6 H); 1,28 (t, *J* = 7, 3 H); 3,97 (q, *J* = 7, 2 H); 4,10–4,21 (m, 4 H); 6,33 (s, 1 H); 7,28–7,37 (m, 3 H); 7,42–7,50 (m, 2 H); 7,54 (s, 1 H). Anal. ber. für C₁₈H₂₂O₅ (318,37): C 67,91, H 6,97, O 25,13; gef.: C 67,61, H 7,00, O 25,40.

Ethyl-2-oxo-2-H-pyran-5-carboxylat (3a). (*E*)-Isomere (0,42 g, 0,0017 mol) von **2a** wird mit 2,50 g PPA 30 min bei 100° gerührt, mit 50 ml H₂O verdünnt und mit 100 ml CH₂Cl₂ extrahiert. Die org. Phase wird mit H₂O gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄) und eingengt. Das Rohprodukt wird durch eine Kieselgel-Säule chromatographiert (CH₂Cl₂/Me₂CO 99:1). Ausbeute 0,10 g (35,7%). Schmp. 36° ([15]: 36°). Bei einer analogen Cyclisierung des (*Z*)-Isomeren wird ein ähnliches Resultat erhalten.

(*Z*)-Isomere (1,50 g, 0,00619 mol) von **2a** wird in 15 ml HCOOH 1 h auf 90° erhitzt und nachher i. V. eingengt. Der Rückstand wird durch Kieselgel-Säule chromatographiert. Ausbeute 0,28 g (26,92%).

Ethyl-4-chloro-2-oxo-2H-pyran-5-carboxylat (3b). Methode A: Eine Lsg. von 1 g (0,0036 mol) **2b** in 12 ml HCOOH wird 30 min auf 100° erhitzt und anschliessend HCOOH bei 95°/15 Torr abdestilliert. Der Rückstand wird chromatographiert (Kieselgel, CH₂Cl₂). Ausbeute 30,8%. Schmp. 37°.

Methode B: Ein Gemisch von 1,76 g (0,00636 mol) **2b** und 10,5 g PPA wird 30 min auf 100° erhitzt, nach Abkühlung mit 50 ml Eiswasser versetzt. Die entstandene Lsg. wird mit 3 × 100 ml CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinten Extrakte werden mit H₂O gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄) und eingeengt. Der Rückstand wird chromatographiert (Kieselgel; CH₂Cl₂). Ausbeute 57%. Schmp. 37°. ¹H-NMR (CDCl₃): 1,37 (*t*, *J* = 7, 3 H); 4,37 (*q*, *J* = 7, 2 H); 6,48 (*s*, 1 H); 8,28 (*s*, 1 H). Anal. ber. für C₈H₇ClO₄ (202,59): C 47,43, H 3,48, Cl 17,50, O 31,59; gef.: C 47,60, H 3,70, Cl 17,20, O 31,50.

Ethyl-4-fluoro-2-oxo-2H-pyran-5-carboxylat (3c). Ein Gemisch von 1 g (0,0038 mol) **2c** und 6 g PPA wird 30 min auf 80° erhitzt, mit 20 ml H₂O verdünnt und mit 3 × 20 ml CH₂Cl₂ extrahiert. Die Extrakte werden mit 20 ml H₂O gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄) und eingedampft. Der Rückstand wird über 40 g Kieselgel (CH₂Cl₂/Me₂CO 99:1) chromatographiert. Ausbeute 0,2 g (28%). Öl. ¹H-NMR (CDCl₃): 1,24 (*t*, *J* = 7, 3 H); 4,39 (*q*, *J* = 7, 2 H); 6,01 (*d*, *J* = 12, 1 H); 8,32 (*d*, *J* = 10, 1 H). Anal. ber. für C₈H₇FO₄ (186,13): C 51,62, H 3,79, F 10,21; gef.: C 51,92, H 4,01, F 9,91.

Ethyl-4-ethoxy-2-oxo-2H-pyran-5-carboxylat (3d). Ein Gemisch von 25 g (0,0908 mol) **2d** und 156 g PPA wird 30 min auf 140° erhitzt, mit 1000 ml H₂O verdünnt und mit 1000 ml CH₂Cl₂ extrahiert. Der Extrakt wird mit einer ges. wässr. NaCl-Lsg. gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄) und eingedampft. Der Rückstand wird durch eine Kieselgel-Kolonnen (180 g; CH₂Cl₂/Me₂CO 19:1) chromatographiert. Ausbeute 11,30 g (58,69%). Schmp. 87–89°. ¹H-NMR (CDCl₃): 1,35 (*t*, *J* = 7, 3 H); 1,5 (*t*, *J* = 7, 3 H); 4,10 (*q*, *J* = 7, 2 H); 4,32 (*q*, *J* = 7, 2 H); 5,55 (*s*, 1 H); 8,18 (*s*, 1 H). Anal. ber. für C₁₀H₁₂O₅ (212,20): C 56,60, H 5,70, O 37,70; gef.: C 56,70, H 5,70, O 37,90.

Ethyl-4-(benzylthio)-2-oxo-2H-pyran-5-carboxylat (3e). Eine Lsg. von 47,66 g (0,13 mol) **2e** in 480 ml HCOOH wird 20 min unter Rückfluss gekocht und dann bei 50° im Wasserstrahlvakuum zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird in 500 ml CH₂Cl₂ aufgenommen, mit ges. wässr. NaCl-Lsg. gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄) und eingedampft. Der Rückstand, der auskristallisiert, wird mit 130 ml Cyclohexan ausgerührt und abgesaugt. Ausbeute 25,90 g (68,70%). Schmp. 100–101° (EtOH). ¹H-NMR (CDCl₃): 1,34 (*t*, *J* = 7, 3 H); 4,07 (*s*, 2 H); 4,32 (*q*, *J* = 7, 2 H); 6,08 (*s*, 1 H); 7,29 (*m*, 6 H); 8,28 (*s*, 1 H). Anal. ber. für C₁₅H₁₄O₄S (290,33): C 62,06, H 4,86, S 11,04; gef.: C 62,00, H 4,90, S 10,8.

Ethyl-4-(methylsulfonyl)-2-oxo-2H-pyran-5-carboxylat (3f). Ein Gemisch von 0,5 g (0,00156 mol) **2f** und 3 g PPA wird 30 min auf 100° unter Rühren erhitzt, mit 30 ml H₂O verdünnt und mit 3 × 50 ml CH₂Cl₂ extrahiert. Die H₂O-Phase wird mit NaCl gesättigt und mit 3 × 50 ml CH₂Cl₂ extrahiert. Die CH₂Cl₂-Extrakte werden mit 20 ml ges. wässr. NaCl-Lsg. gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄) und eingeengt. Der Destillationsrückstand wird über Kieselgel (CH₂Cl₂/Me₂CO 19:1) chromatographiert. Ausbeute 0,1 g (26,3%). Schmp. 96–97°. ¹H-NMR (CDCl₃): 1,35 (*t*, *J* = 7, 3 H); 3,48 (*s*, 3 H); 4,37 (*q*, *J* = 7, 2 H); 7,15 (*s*, 1 H); 8,22 (*s*, 1 H). Anal. ber. für C₉H₁₀O₆S (246,24): C 43,90, H 4,09, S 13,02; gef.: C 43,88, H 4,03, S 12,89.

Ethyl-4-butyl-2-oxo-2H-pyran-5-carboxylat (3g). Eine Lsg. von 5,50 g (0,0184 mol) **2g** in 55 ml HCOOH wird 20 min unter Rückfluss gekocht, bei 50°/15 Torr zur Trockene eingeengt, in 200 ml CH₂Cl₂ aufgenommen, mit 100 ml ges. wässr. NaCl-Lsg. gewaschen und getrocknet (Na₂SO₄). Die Lsg. wird zur Trockene eingedampft und durch eine Kieselgel-Säule (350 g; CH₂Cl₂/Me₂CO 99:1) chromatographiert. Ausbeute 9,34 g (96,5%). Öl. ¹H-NMR (CDCl₃): 0,95 (*t*, 7, 3 H); 1,37 (*m*, 7 H); 2,82 (*t*, *J* = 7, 2 H); 4,32 (*q*, *J* = 7, 2 H); 6,15 (*s*, 1 H); 8,27 (*s*, 1 H). Anal. ber. für C₁₂H₁₆O₄ (224,26): C 64,27, H 7,19, O 28,54; gef.: C 64,10, H 7,30, O 28,60.

Diethyl-2-oxo-2H-pyran-4,5-dicarboxylat (3h). Eine Lsg. von 31,38 g (0,0999 mol) **2h** in 315 ml HCOOH wird 1 h auf 95° erhitzt, bei 50°/15 Torr zur Trockene eingedampft, in 300 ml CH₂Cl₂ aufgenommen, mit 100 ml wässr. NaCl-Lsg. ausgeschüttelt, getrocknet (Na₂SO₄) und das Lsgm. eingedampft. Der ölige Rückstand wird destilliert. Die Hauptfraktion (125–127°/0,05 Torr) liefert das Produkt in einer Ausbeute von 12,94 g (54%). Das Produkt, das bald kristallisiert, schmilzt bei 31–32°. Aus den übrigen vereinten Fraktionen kann durch Redestillation noch ein kleiner Anteil gewonnen werden. ¹H-NMR (CDCl₃): 1,23 (*t*, *J* = 7, 3 H); 1,27 (*t*, *J* = 7, 3 H); 4,21 (*q*, *J* = 7, 2 H); 4,27 (*q*, *J* = 7, 2 H); 6,29 (*s*, 1 H); 8,15 (*s*, 1 H). Anal. ber. für C₁₁H₁₂O₆ (240,21): C 55,00, H 5,04, O 39,97; gef.: C 55,19, H 5,02, O 39,84.

Ethyl-2-oxo-4-phenyl-2H-pyran-5-carboxylat (3i). Eine Lsg. von 0,4 g (0,00125 mol) **2i** wird in 40 ml HCOOH 30 min auf 100° unter Rühren erhitzt und bei 90°/14 Torr zur Trockene eingedampft. Der Rückstand, der auskristallisiert, wird mit Et₂O verrührt und abgesaugt. Aus den Mutterlaugen kristallisiert noch ein Anteil aus. Ausbeute 0,18 g (60%). Schmp. 89–90°. ¹H-NMR (CDCl₃): 1,07 (*t*, *J* = 7, 3 H); 4,12 (*q*, *J* = 7, 2 H); 6,22 (*s*, 1 H); 7,17–7,54 (*m*, 5 H); 8,19 (*s*, 1 H). Anal. ber. für C₁₄H₁₂O₄ (244,25): C 68,85, H 4,96, O 25,20; gef.: C 68,56, H 4,84, O 26,43.

Carboxylat 3i durch Claisen-Reaktion. Zu einer Suspension von 10,47 g (0,24 mol) NaH in 55 ml Et₂O werden zuerst 17,76 g (0,24 mol) Ethyl-formiat und dann 12,55 g (0,048 mol) Diethyl-3-phenylpent-2-endisäure zugefügt. Wenn mittels DC kein Edukt mehr festzustellen ist (~ 2 h), wird das Gemisch auf eine Mischung von 200 g Eis und 25 ml konz. HCl gegossen und anschliessend mit 3 × 100 ml CH₂Cl₂ extrahiert. Die mit H₂O gewaschenen vereinten CH₂Cl₂-Extrakte werden getrocknet (Na₂SO₄), zur Trockene eingeengt und über 1400 g Kieselgel chromatographiert (CHCl₃). Ausbeute 7,88 g (56,60%) *Diethyl-4-(hydroxymethylen)-3-phenylpent-2-endoat (4)*.

Das ölige Zwischenprodukt **4** wird unter Zugabe von einer Spur TsOH in 18 ml Toluol zum Sieden erhitzt. Das langsam abdestillierende Toluol wird über einen Tropftrichter mit frischem Toluol ersetzt. Wenn das Destillat ein Volumen von 58 ml erreicht hat, wird das restliche Toluol i. V. einer Wasserstrahlpumpe abdestilliert. Der Destillationsrückstand wird mit 100 ml CH₂Cl₂ gelöst, mit 50 ml 5% NaHCO₃-Lsg. extrahiert und eingedampft. Das ölige Produkt kristallisiert aus: 6,34 g (54,14%) **3i**. Schmp. 89°.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] A. Hantzsch, *Liebigs Ann. Chem.* **1884**, 222, 1; R. Anschütz, *ibid.* **1890**, 259, 148; H. von Pechmann, *ibid.* **1891**, 264, 261.
- [2] N. P. Shusherina, *Russian Chem. Rev.* **1974**, 43, 851.
- [3] F. Effenberger, T. Ziegler, K. H. Schönwälder, *Chem. Ber.* **1985**, 118, 741.
- [4] W. J. Pirkle, M. Dines, *J. Heterocycl. Chem.* **1969**, 6, 313; G. H. Posner, W. Harrison, *J. Organomet. Chem.* **1985**, 285, C27; G. H. Posner, W. Harrison, D. G. Wettlaufer, *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 5041; G. Büchi, J. A. Carlson, *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, 91, 6470; *Reilly Tar & Chemical Corp.* USP 4,230,864 (28.10.1980) (CA: 94:P 121342n).
- [5] W. T. Caldwell, F. T. Tyson, L. Lauer, *J. Am. Chem. Soc.* **1944**, 66, 1479; CH. R. Engel, A. F. de Krassny, A. Bélanger, G. Dionne, *Can. J. Chem.* **1973**, 51, 3263; T. B. Windholz, L. H. Peterson, G. J. Kent, *J. Org. Chem.* **1963**, 28, 1443; A. Haneda, H. Venakai, T. Imagawa, M. Kawanisi, *Synth. Commun.* **1976**, 141; A. J. H. Klunder, W. Bos, J. M. M. Verlaak, B. Zwanenburg, *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 4553; S. D. Deval, K. D. Deodhar, *Indian J. Chem., Sect. B* **1985**, 24, 1161; H. J. Den Hertog, H. Boer, J. W. Streif, F. C. A. Vekemans, W. J. van Zoest, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1974**, 93, 195.
- [6] W. Lehnert, *Tetrahedron* **1974**, 30, 301.
- [7] B. A. Lipschutz, R. S. Wilhelm, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 7672; J. C. Damiano, J. L. Luche, P. Crabbé, *Tetrahedron Lett.* **1976**, 779.
- [8] 'Houben-Weyl, Methoden der org. Chemie', G. Thieme Verlag, Stuttgart, Bd. 7/1, S. 48–50.
- [9] S. im Literaturverzeichnis 5. Caldwell, Tyson, Lauer.
- [10] V. Kvita, M. Baumann, W. Fischer, C. W. Mayer, T. Allmendinger, EP-A-0344113.
- [11] T. A. Bryson, T. M. Dolak, *Org. Synth.* **1977**, Vol. 57, 62.
- [12] Friedländer **1894–1897**, 4, 1314.
- [13] R. Anschütz, F. Klingemann, *Chem. Ber.* **1885**, 18, 1953.
- [14] A. Michael, *J. Prakt. Chem.* **1894**, 49, 23.
- [15] L. Ruzicka, *Helv. Chim. Acta* **1921**, 4, 486.