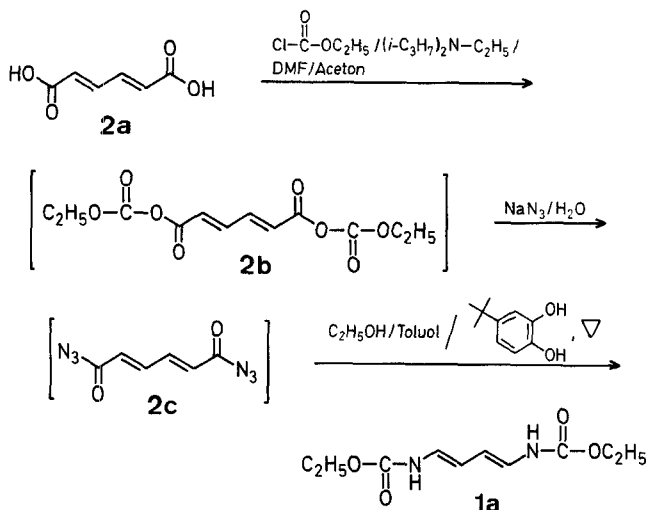


Synthese und Cycloadditionen von *trans,trans*-1,4-Bis[ethoxycarbonylamino]-1,3-butadien¹

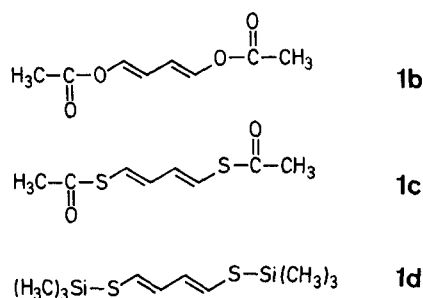
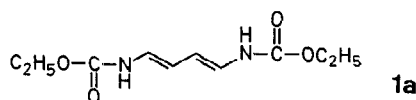
Richard R. SCHMIDT*, Adalbert WAGNER

Fakultät für Chemie, Universität Konstanz, Postfach 55 60, D-7750 Konstanz, Bundesrepublik Deutschland

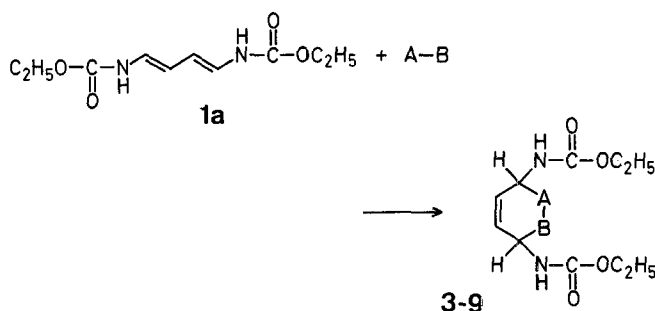
Ungesättigte Kohlenhydrate², insbesondere Pseudoglycane^{2,3} (Hex-2-enopyranosen) sind von wachsendem Interesse als Synthese-Zwischenstufen, da die Doppelbindung leicht modifiziert werden kann, z. B. durch Hydroxylierung^{4,5}, Epoxidierung^{5,6} und Hydroxyaminierung⁷. Zur direkten Synthese 4-amino-substituierter Pseudoglycane, deren Bedeutung beispielsweise durch die Strukturen der Antibiotika Blasticidin S und Mildiomycin unterstrichen wird, wurden Cycloadditionen von 1,4-Diaminobutadienen mit Carbonyl-Verbindungen und anderen Dienophilen begonnen⁸. Das *trans,trans*-1,4-Bis[ethoxycarbonylamino]-1,3-butadien (**1a**) konnten wir durch Curtius-Abbau von *trans,trans*-Muconsäure (**2a**) erhalten. Dazu wurde intermediär das gemischte Anhydrid **2b** und daraus das Azid **2c** der Thermolyse in Ethanol unterworfen.



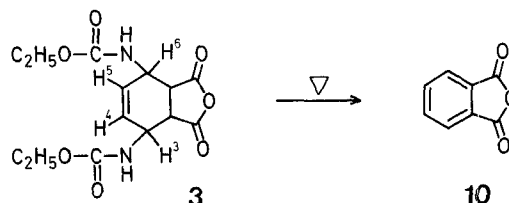
Damit steht neben dem 1,4-Diacetoxybutadien **1b**⁹, dem 1,4-Bis[acetylthio]butadien **1c**¹⁰ bzw. dem 1,4-Bis[trimethylsilylthio]butadien **1d**¹⁰ auch die entsprechende 1,4-Diamino-Verbindung **1a** zur Verfügung.



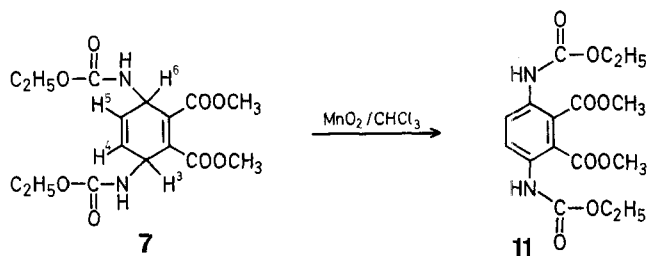
Durch Diels-Alder-Reaktionen elektronen-reicher Diene, insbesondere solcher mit Alkoxy- und Acyloxy-Substituenten, wurden zahlreiche funktionell substituierte, sechsgliedrige Ringe aufgebaut und zur Synthese von Naturstoffen und Derivaten genutzt^{3,11}. Die Umsetzung von **1a** mit verschiedenen elektronen-armen Dienophilen lieferte bequem entsprechende amino-substituierte Cycloaddukte (**3-9**).



Die Reaktion mit Maleinsäure-anhydrid lieferte das Addukt **3**, das beim Erhitzen über den Schmelzpunkt in Phthalsäure-anhydrid (**10**) übergeführt wurde.



Das primäre Cycloaddukt des Tetracyanoethylens cyclisierte sofort zum Pyrimidin-Derivat **4**. 1,4-Naphthochinon und 5-Hydroxy-1,4-naphthochinon ergaben mit **1a** unter Dehydrierung die Anthrachinon-Derivate **5**¹² und **6**. Mit Acetylendicarbonsäure-ester wurde das Cyclohexadien-Derivat **7** erhalten, welches mit Mangandioxid quantitativ zum bekannten 3,6-Diaminophthalsäure-Derivat **11**¹³ dehydriert wurde.

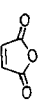
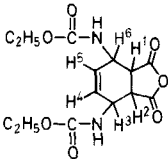
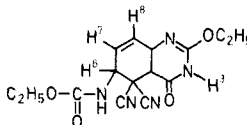
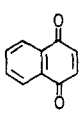
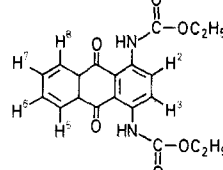
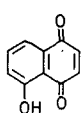
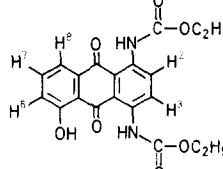
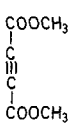
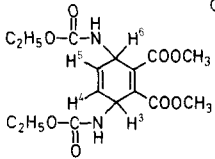
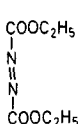
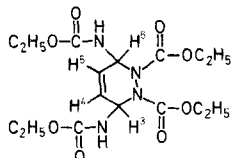
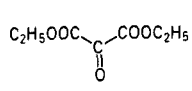
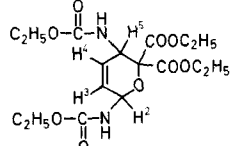


Als Heterodienophile wurden außerdem Azodicarbonsäure-ester und Mesoxalsäure-ester eingesetzt und das Pyridazin **8** bzw. das amino-substituierte Pseudoglycol **9** isoliert.

1,4-Bis[ethoxycarbonylamino]-1,3-butadien (**1a**):

Zu einer gerührten Lösung von *trans,trans*-Muconsäure (**2a**; 21.3 g, 0.15 mol) und Diisopropylethylamin (48 g, 0.372 mol) in wasserfreiem Dimethylformamid (160 ml) läßt man bei 0°C unter Stickstoff eine Lösung von Ethyl-carbonochloridat (Alte Bezeichnung: Chlorameisensäureethyl-

Tabelle 1. Cycloaddukte (3-9) aus 1,4-Bis[ethoxycarbonylamino]-butadien (1c) und Dienophilen

Dienophil	Cycloaddukt	Reaktions- bedingungen	Ausbeute ^a [%]	F [°C]	R _f ^b	Summenformel ^c (molare Masse)
		20 h/80 °C	70	183–204 °C ^d	0.25	C ₁₄ H ₁₈ N ₂ O ₇ (326.3)
		5 min/25 °C	75	175 °C	0.40	C ₁₆ H ₁₆ N ₆ O ₄ (356.3)
		3 h/80 °C	65	220 °C Zers.	0.77	C ₂₀ H ₁₈ N ₂ O ₆ (382.4)
		3.5 h/40 °C	69	234 °C Zers.	0.83	C ₂₀ H ₁₈ N ₂ O ₇ (398.4)
		20 h/80 °C	72	96–97 °C	0.43	C ₁₆ H ₂₂ N ₂ O ₈ (370.4)
		20 h/80 °C	80	Öl	0.33	C ₁₆ H ₂₆ N ₄ O ₈ (402.4)
		44 h/80 °C (Tisch-Autoklav)	34 ^e	Öl	0.43	C ₁₇ H ₂₆ N ₂ O ₉ (402.4)

^a Isoliertes Produkt.^b Laufmittel: Petrolether/Ethyl-acetat 1/1.^c Die Mikroanalysen stimmten mit den berechneten Werten gut überein: C, ±0.20; H, ±0.14; N, ±0.26.^d Umwandlungsbereich in Phthalsäureanhydrid.^e Bezogen auf 70% Umsatz von 1a.

ester; 33 g, 0.30 mol) in wasserfreiem Aceton (30 ml) tropfen und nach 30 min eine eiskühle Lösung von Natriumazid (39 g, 0.30 mol) in Wasser (90 ml). Man rührt noch 15 min, gießt das Gemisch dann auf Eiswasser (400 ml) und extrahiert mit Toluol (10 × 300 ml). Die Toluol-Phase wird mit Natriumsulfat getrocknet, auf 250 ml eingedunstet und die so erhaltene Azid-Suspension (2c) in eine siedende Lösung von *t*-Butylbrenzkatechin (50 mg) in wasserfreiem Ethanol (69 g, 1.5 mol) und Toluol (75 ml) tropfen gelassen. Nach 2 h wird das Gemisch zur Kristallisation von 1a auf –10 °C gebracht und das Produkt abgesaugt; Ausbeute: 11.0 g (32%); F: 230 °C (Zers.).

C ₁₀ H ₁₆ N ₂ O ₄	ber.	C 52.62	H 7.06	N 12.27
(228.2)	gef.	52.67	7.07	12.27

¹H-N.M.R. (DMSO-*d*₆): δ=9.30 (d, 2 N–H, *J*_{NH}=9 Hz); 6.20–6.72 (m, AA'BB'-Spektrum 1-H, 4-H; 5.50–5.95 (m, AA'BB'-Spektrum 2-H, 3-H); 4.15 (q, 4H, 2 CH₂); 1.25 ppm (t, 6H, 2 CH₃).

trans,trans-1,4-Bis[ethoxycarbonylamino]-1,3-butadien (1a) aus *trans,trans*-Muconsäure-dichlorid:

Zu Azidotrimethylsilan (14 g, 0.12 mol) gibt man bei 10 °C innerhalb von 10 min portionsweise *trans,trans*-Muconsäure-dichlorid (10 g, 0.055 mol). Der entstandene Kristallbrei wird in wasserfreiem Dichloromethan (150 ml) suspendiert und das Gemisch 2 h gerührt. Die Kristalle (Diazid) werden unter Feuchtigkeitsausschluß abfiltriert, bei Raumtemperatur im

Tabelle 2. ¹H-N.M.R.-Daten der Cycloaddukte 3-9, δ [ppm]

Produkt	Solvens	1-H	2-H	3-H	4-H	5-H	6-H	7-H	8-H	NH	O-CH ₂	OCH ₃	CH ₃	OH
3 ^a	DMSO-d ₆	3.60-3.90 (m)	—	4.15-4.60 (m)	—	5.87 (s, 2H)	4.15-4.60 (m)	—	—	7.55 (d), J=8 Hz	4.02 (q) J=7 Hz	—	1.20 (t), J=7 Hz	—
4a ^a	Aceton-d ₆	—	—	9.75 (s)	—	—	6.87 (m)	6.17 (dd), J=10 Hz, J=3 Hz	6.1-6.4 (m); 5.775 (d), 8a-H, J=6.5 Hz	6.87 (d), J=10 Hz	4.45 (q), 4.20 (q), J=7 Hz	—	1.40 (t), J=7 Hz; 1.20 (t), J=7 Hz	—
5 ^{c,d}	CDCl ₃	—	—	8.95 (s, 2H)	—	8.20- 8.35 (m)	7.75-7.90 (m)	—	8.20-8.35 (m)	12.06 (s)	4.30 (q), J=7.1 Hz	—	1.37 (t), J=7.1 Hz	—
6 ^{c,e}	CDCl ₃	—	—	8.96 (s, 2H)	—	—	—	7.33-7.88 (m)	—	12.12 (s); 11.76 (s)	4.28 (q), J=7.1; 4.30 (q)	—	1.37 (t), J=7.1; 1.39 (t)	12.5 (s)
7 ^c	CDCl ₃	—	—	4.70- 5.00 (m)	—	5.90 (d), J=2.6 Hz	4.70- 5.00 (m)	—	—	5.42 (d), J=7.4 Hz	4.12 (q), J=7.1 Hz	3.80 (s)	1.24 (t), J=7.1 Hz	—
8 ^a	CDCl ₃	—	—	5.40-5.90 ^b (m)	—	5.90-6.45 (m)	5.40- 5.90 ^b (m)	—	—	6.00-7.00 (m) ^b	4.15 (m)	—	1.20 (m)	—
9 ^c	CDCl ₃	6.26 (dd), J=8.2 Hz, J=1 Hz	5.18- 5.32 (m)	6.08-6.16 (m)	5.32 (d), J=8.2 Hz	—	—	—	—	5.74-5.98 (m)	3.90- 4.50 (m)	—	1.10- 1.60 (m)	—

^a TMS als innerer Standard.^b δ -Werte konnten nicht eindeutig zugeordnet werden.^c FT-Spektren (Bruker HX 90 E; CDCl₃ als innerer Standard).^d U.V. (Acetonitril): $\lambda_{\max}$ = 484 nm ($\log \epsilon$ = 3.80).^e U.V. (Acetonitril): $\lambda_{\max}$ = 496 nm ($\log \epsilon$ = 4.02).

Vakuum (0.001 torr) vom restlichen Lösungsmittel befreit und dann in wasserfreiem Dioxan (200 ml) gelöst. Diese Lösung lässt man innerhalb von 1 h zu einer siedenden Mischung von wasserfreiem Ethanol (25.3 g, 0.55 mol), Toluol (200 ml) und Hydrochinon (50 mg) tropfen. Nach weiteren 2 h wird das Gemisch zur Kristallisation von **1a** auf -10°C gebracht und das Produkt abgesaugt; Ausbeute: 9.2 g (72%); F: 230°C (Zers.). Das so erhaltene Produkt ist mit dem wie oben erhaltenen **1a** identisch (¹H-N.M.R., I.R.).

Diels-Alder-Reaktionen mit 1a; allgemeine Arbeitsvorschrift:

1,4-Bis[ethoxycarbonylamino]-1,3-butadien (**1a**; 1 equiv), das Dienophil (1.2 equiv) und Hydrochinon (0.01 equiv) werden in wasserfreiem Dimethylformamid (1 ml/0.1 g **1a**) umgesetzt (Reaktionsbedingungen siehe Tabelle 1). Nach Beendigung der Reaktion wird das Solvens im Vakuum (0.01 torr) abgezogen und das Produkt umkristallisiert (**3**, **4**, **5**, **6** aus Ethanol, **7** aus Ether/Hexan 1/2) oder an Kieselgel chromatographiert (für **9**: niedrig-siedender Petrolether/Ethyl-acetat 1/1; für **8**: niedrig-siedender Petrolether/Ethyl-acetat 7/3).

Phthalsäure-anhydrid (10) aus Addukt 3:

4,7-Bis[ethoxycarbonylamino]-1,2,3,6-tetrahydrophthalsäure-anhydrid (**3**; 0.30 g, 0.9 mmol) wird 5 min auf 210°C erhitzt und das so erhaltene Produkt aus Acetonitril kristallisiert; Ausbeute: 0.12 g (90%); F: 131°C (Lit.¹⁵, F: 131.8°C).

3,6-Bis[ethoxycarbonylamino]-phthalsäure-dimethylester (11):

Eine Lösung von 3,6-Bis[ethoxycarbonylamino]-3,6-dihydrophthalsäure-dimethylester (**7**; 0.10 g, 0.27 mol) in Chloroform (5 ml) wird mit aktiviertem Mangandioxid¹⁴ 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird filtriert, das Filtrat eingengt; Ausbeute: 93 mg (94%); F: 184°C (Lit.¹³, F: $184-185^{\circ}\text{C}$).

C₁₆H₂₀N₂O₈ ber. C 52.17 H 5.47 N 7.61
gef. 52.14 5.59 7.43

U.V. (Ethanol): $\lambda_{\max}$ = 327 nm ($\log \epsilon$ = 3.46).

¹H-N.M.R. (CDCl₃): δ = 8.52 (s, 2N-H); 8.32 (s, 5-H, 6-H); 4.25 (q, 2O-CH₂); 3.87 (s, 2-OCH₃); 1.32 ppm (t, 2 CH₃).

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie danken wir für finanzielle Förderung dieser Arbeit.

Eingang: 7. Juli 1980

- De-novo-Synthese von Kohlenhydraten und verwandten Natrustoffen. Teil 7. Teil 6, siehe R. Angerbauer, R. R. Schmidt, *Carbohydr. Res.* **88**, im Druck.
- R. J. Ferrier, *Adv. Carbohydr. Chem.* **20**, 67 (1965); **24**, 199 (1969). B. Fraser-Reid, *Acc. Chem. Res.* **8**, 192 (1975).
- R. R. Schmidt, R. Angerbauer, *Angew. Chem.* **89**, 822 (1977); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **16**, 783 (1977). R. Angerbauer, R. R. Schmidt, *Carbohydr. Res.*, im Druck.
- R. J. Ferrier, N. Prasad, *J. Chem. Soc. [C]* **1969**, 575. O. Achmatowicz, B. Szechner, *Rocz. Chem.* **49**, 1715 (1975); *C. A.* **84**, 90434 (1976).
- R. R. Schmidt, R. Angerbauer, *Carbohydr. Res.*, im Druck.
- O. Achmatowicz, B. Szechner, *Carbohydr. Res.* **50**, 23 (1976).
- I. Dyong, G. Schulte, Q. Lam-Chi, H. Friege, *Carbohydr. Res.* **68**, 257 (1979).
- A. Wagner, *Diplomarbeit*, Universität Konstanz, 1980.
- R. M. Carlson, R. K. Hill, *Org. Synth.* **50**, 24 (1970).
- R. S. Glass, D. L. Smith, *Synthesis* **1977**, 886.
- R. R. Schmidt, R. Angerbauer, *Angew. Chem.* **91**, 325 (1975); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **18**, 304 (1979). R. R. Schmidt, R. Angerbauer, *Carbohydr. Res.* **72**, 272 (1979). S. Blechert, *Nachr. Chem. Tech. Lab.* **28**, 167 (1980), und dort zitierte Literatur.
- M. E. Grandmougin, *C. R. Acad. Sci.* **175**, 971 (1922).
- P. C. Arora, D. Mackay, *J. Chem. Soc. [D]* **1969**, 677.
- W. Oppolzer, L. Bieber, E. Francotte, *Tetrahedron Lett.* **1979**, 4537.
- R. H. Kienle, A. G. Hovey, *J. Am. Chem. Soc.* **51**, 509 (1929).