

**Synthese neuartiger bicyclischer Konjugate
von Azacyclen mit 5-Hydroxyfuranonen
als potentielle Phospholipase A₂-Inhibitoren**

Vom Fachbereich Chemie
der Universität Hannover

zur Erlangung des Grades

Doktor der Naturwissenschaften

- Dr. rer. nat. -

genehmigte Dissertation

von

**Diplom-Chemiker Kai Gerlach
geboren am 24. 12. 1968
in Hannover**

1997

Referent : Prof. H. M. R. Hoffmann, PhD, DSc
Koreferent : Prof. Dr. H. Meyer
Tag der Promotion : 12. 12. 1997

Kurzfassung

GERLACH, KAI

Synthese neuartiger bicyclischer Konjugate von Azacyclen mit 5-Hydroxyfuranonen als potentielle Phospholipase A₂-Inhibitoren

Die vorliegende Arbeit ist auf die Synthese von in Position 4 mit Azacyclen verknüpften 5-Hydroxyfuranonen ausgerichtet.

Durch eine verbesserte Transacetalisierungssequenz können ausgehend von 4-Brom-5-methoxyfuran-2(5*H*)-on eine Vielzahl Schutzgruppen im Molekül etabliert werden, die eine hohe Flexibilität in der weiterführenden Synthese gewährleisten. Durch Röntgenstrukturanalyse gelingt es, die absolute Konfiguration von 4-Brom-5*S*-menthyloxyfuran-2(5*H*)-on zu ermitteln, welches durch STILLE-Kupplung in die Vinyl-Verbindung überführt wird. Diese epimerenreine Alken-Komponente bildet die Ausgangssubstanz für eine Reihe Pyrrolidinylfuranone, die in asymmetrischer 1,3-dipolarer Cycloaddition mit (chiralen) Azomethin-Yliden erhalten werden. Die Umsetzung des chiralen Vinylfuranons mit Dimethyldioxiran ergibt nach Kristallisationsresolution ein diastereomerenreines Oxiranylfuranon, dessen Konfiguration durch Röntgenstrukturanalyse bestimmt wird. Die Signallage der Furanon-Ring-Protonen der Diastereomere zueinander ist sowohl bei den Epoxiden als auch bei den Pyrrolidinen ausnahmslos charakteristisch, so daß die Konfigurationsaufklärung der diastereomeren Pyrrolidinylfuranone anhand des Protonenspektrums durchgeführt werden kann.

In einem weiteren Teil dieser Arbeit wird gezeigt, daß 4-Aryl-5-hydroxyfuranone sowohl durch STILLE-Kupplung der entsprechenden Stannane mit 4-Bromfuranonen als auch durch Kondensation von monosubstituierten Acetaldehyden mit Glyoxylsäuremonohydrat zugänglich sind. Beide Verfahren ergänzen sich ausgezeichnet, so daß eine Vielzahl neuartiger Hydroxybutenolide erzeugbar sind.

Für die Erschließung der bislang unbekannt Klasse der 4-Pyridinyl-5-hydroxyfuranone wird eine weitere Syntheseroute vorgestellt, die einen stufenweisen Aufbau des Furanon-Gerüsts über eine WADSWORTH-HORNER-EMMONS-Reaktion als Schlüsselschritt vorsieht.

Anhand der Totalsynthese des marinen Naturstoffs *Dictyodendrillin-B* wird nochmals der Erfolg des sequentiellen Aufbaus der Hydroxybutenolid-Einheit demonstriert. Photochemisch induzierte Isomerisierung des hydrolysierten *trans*-Acetalesters generiert ebenfalls den Naturstoff. Ein E/Z-Gemisch der Acetalester, das bei der PETERSON-Olefinierung erhalten wird, wirkt sich daher nicht nachteilig auf die Gesamtausbeute aus.

Durch *ipso*-Substitution von Aminen an 4-Brom-5-alkoxyfuranonen und Hydrolyse werden die 4-Amino-5-hydroxyfuranone hergestellt. Eine Schutzgruppenanpassung ist hierbei unerläßlich. Es wird gezeigt, daß eine direkte Transformation von 5-Hydroxyfuran-2(5*H*)-onen in die eng verwandten 5-Hydroxy-3-pyrrolin-2-one durch Reaktion mit Thionylchlorid und nachfolgender Umsetzung in Ammoniakwasser möglich ist.

Ausgewählte Vertreter jeder vorgestellten Klasse der Furanone und Pyrrolinone werden in speziellen Assay-Systemen auf ihre Wirkung als potentielle PLA₂-Inhibitoren getestet.

Abstract

GERLACH, KAI

Synthesis of New Bicyclic Conjugates of Azacycles attached to 5-Hydroxyfuranones as Potential Phospholipase A₂-Inhibitors

The introduction of various protecting groups, which ensure high flexibility in further syntheses, is easily performed by an improved transacetalization sequence starting from 4-bromo-5-methoxyfuran-2(5*H*)-one. X-ray analysis determines the absolute configuration of 4-bromo-5*S*-menthyloxyfuran-2(5*H*)-one, which is converted into the 4-vinyl derivative by STILLE coupling. This epimerically pure alkene serves as chiral precursor in asymmetric 1,3-dipolar cycloadditions with (chiral) azomethin ylides to furnish pyrrolidinyl furanones.

Elucidation of the pyrrolidines' relative configuration is achieved by proton spectra comparison with data of a diastereomerically pure oxiranyl furanone, which is obtained by reaction of the 4-vinyl-5*S*-menthyloxyfuran-2(5*H*)-one with dimethyl dioxirane followed by recrystallization. Again, x-ray analysis can determine the relative configuration of this compound.

Another part of this thesis deals with the synthesis of 4-phenyl-5-hydroxyfuranones, which are accessible either by STILLE coupling with 4-bromofuranones or by condensation of glyoxilic acid with monosubstituted acetaldehydes. The two synthetic routes complement each other perfectly. An approach to the previously unknown class of 4-pyridinyl-5-hydroxyfuranones by stepwise elaboration of the furanone moiety is reported. Key step in the straightforward synthesis is a WADSWORTH-HORNER-EMMONS reaction.

The sequential construction of the 5-hydroxyfuranone subunit is successfully applied to the total synthesis of the marine natural product *Dictyodendrillin-B*. PETERSON olefination furnishes an *E/Z* mixture of unsaturated acetal esters. The formation of *E/Z* isomers is not a disadvantage, since hydrolysis and sensitized photoisomerization of the *E*-isomer also afford *Dictyodendrillin-B*.

ipso-Substitution of primary and secondary amines with 4-bromo-5-alkoxyfuranones and subsequent hydrolysis generate 4-amino-5-hydroxyfuranones. Adaptation of protecting groups herein is indispensable. Thionyl chloride activation and subsequent reaction in aqueous ammonia allow the direct transformation of 5-hydroxyfuranones into the closely related 5-hydroxy-3-pyrrolin-2-ones.

Compounds of each class of furanones and pyrrolinones were investigated as potential phospholipase A₂ inhibitors.

Key words: 5-Hydroxyfuranones; phospholipase inhibitors, 1, 3 dipolar cycloaddition

Schlagworte: 5-Hydroxyfuranone, Phospholipase-Inhibitoren, 1, 3-Dipolare Cycloaddition

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit vom Januar 1995 bis November 1997 im Institut für Organische Chemie der Universität Hannover unter der Leitung von Herrn Professor H. M. R. Hoffmann, PhD, DSc, angefertigt.

An dieser Stelle möchte ich meinem Doktorvater Herrn Professor H. Martin R. Hoffmann, PhD, DSc, für die Überlassung dieses vielseitigen und interessanten Themas, für die freundliche Unterstützung während dieser Arbeit und die Förderung während der letzten Jahre herzlichst danken.

Mein Dank gilt desweiteren folgenden Personen und Institutionen:

- allen Kolleginnen und Kollegen, insbesondere Sabine Pierau, Jan Coombs, Alexandros Vakalopoulos und Dr. Marc Nowakowski, für die angenehme Arbeitsatmosphäre;
- Eckhard Claus und Marc Schinner für das Korrekturlesen der vorliegenden Arbeit;
- den Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter der Spektroskopie-Abteilung, insbesondere Dr. E. Hofer, Dagmar Körtje und Monika Rettstadt, ohne deren ständige Hilfsbereitschaft diese Arbeit so nicht möglich gewesen wäre;
- Dr. R. Wartschow, Institut für Anorganische Chemie der Universität Hannover, für die Erstellung der wichtigen Röntgenstrukturanalysen;
- Prof. Dr. V. Kaever, Institut für Klinische Molekularpharmakologie der Medizinischen Hochschule Hannover, für die Durchführung verschiedener Testreihen. Ein gleicher Dank geht an die JANSSEN RESEARCH FOUNDATION, Beerse (Belgien), für die Prüfung mehrerer Substanzen und für die großzügige Bereitstellung von Chemikalien;
- der DEUTSCHEN FORSCHUNGSGEMEINSCHAFT für die Bewilligung einer Sachbeihilfe;
- Claudia Meyer, Henning Reuter, Marc Schinner und Sven Rockitt für ihre Hilfe bei der Entwirrung des Netzwerks;
- folgenden Studenten für ihre Unterstützung und Durchführung der präparativen Arbeiten im Rahmen des Fortgeschrittenen-Praktikums: Thomas Hinkamp, Lars-Oliver Wittenberg, Christian Harbeck und Frank Hauernert sowie
- Frau E. Mettig für die Unterstützung seitens des Sekretariats.

Einen besonderen Dank möchte ich jedoch Anna Filippazzi, Vanessa Kunde, Eckhard Claus und Jan Coombs für ihre über den Universitätsalltag hinausgehende tiefe Freundschaft aussprechen.

Mein abschließender großer Dank gilt meinen Eltern und meiner Schwester, die mich auf meinem Weg durch das Studium stets mit gutem Rat und hilfreicher Tat unterstützt haben.

Für meinen Vater

Hiermit versichere ich an Eides Statt, die vorliegende Dissertation selbstständig durchgeführt und keine unerlaubte Hilfe in Anspruch genommen zu haben. Die aus fremden Quellen übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Hannover, im November 1997

INHALTSVERZEICHNIS

I. THEORETISCHER TEIL

1. Einleitung	1
1.1. Bedeutung von Phospholipase A ₂	1
1.2. Manoalid als ein Inhibitor von Phospholipase A ₂	3
1.3. Mechanistischer Erklärungsansatz zur Inhibition von PLA ₂	4
1.4. Ausgangssituation	5
2. Aufgabenstellung	7
3. Eine milde Methode zur Darstellung von 4-Brom-5-alkoxyfuran-2(5H)-onen	8
3.1. Isolierung und Konfigurationsaufklärung des epimerenreinen 4-Brom-5S-(L)- menthyloxyfuran-2(5H)-ons	12
3.2. Anwendungen eines epimerenreinen Furanons in der weiterführenden Synthese	14
3.2.1. Darstellung von diastereomerenreinen Epoxy-Menthyloxyfuranon	14
3.2.2. Potentielle Verwendbarkeit des Epoxids in der Naturstoffsynthese	16
3.2.3. Synthese von diastereomerenreinen Pyrrolidinylfuranonen	19
4. Die 1,3-dipolare Cycloaddition als schneller Zugang zu Pyrrolidinylfuranonen	21
4.1. Einleitung	21
4.2. Die Dipol-Komponente	22
4.3. Reaktionsführung	24
4.4. Ergebnisse	25
4.5. Identifikation der diastereomeren Pyrrolidinylfuranone	27
4.6. Zusammenfassung der Ergebnisse	29
5. Die Synthese von 5-Hydroxyfuranonen nach WERMUTH	32
5.1. Synthese von 4-Brom-5-hydroxyfuran-2(5H)-on nach WERMUTH	35
5.2. Synthese von 4-Phenylsulfonylmethyl-5-hydroxyfuran-2(5H)-on	36
6. Die Totalsynthese von Dictyodendrillin-B	37
6.1. Einleitung	37
6.1.1. Biologische Bedeutung	37
6.2. Retrosynthese	38
6.3. Synthese	39
6.3.1. Darstellung des Ketons	39
6.3.2. Synthese der E/Z-isomeren Acetalester	40
6.4. Hydrolyse der geschützten isomeren Vorläufer	40
6.4.1. Hydrolyse des 2Z-Isomeren	40
6.4.2. Hydrolyse des 2E-Isomeren	43

6.4.3. Photoisomerisierung der 2E-Formylacrylsäure.....	43
6.4.4. Direkte Isomerisierung.....	44
6.4.5. Sensibilisierte Isomerisierung	46
7. (Hetero)arylierte 5-Hydroxyfuran-2(5H)-one.....	47
7.1. Natürliches Vorkommen und biologische Bedeutung arylierter 5-Hydroxyfuranone ...	47
7.1.1. Derivate der Spagnumsäure	47
7.1.2. 4-Phenyl-5-hydroxyfuran-2(5H)-on 28 als Fungizid.....	48
7.2. Darstellung heteroarylierter Hydroxyfuranone	49
8. Erstmalige Darstellung neuartiger Pyridinylfuranone	54
8.1. Synthese.....	54
8.1.1. Eine Erklärung für den Ausbeute-Einbruch	55
8.2. Darstellung des einfachsten Pyridinylhydroxyfuranons	57
8.3. Eine verbesserte Reaktionssequenz zur Pyridinylfuranon-Synthese.....	57
8.3.1. Führt die Synthese nach WERMUTH zum Ziel ?.....	57
8.3.2. Eine neue Strategie	59
8.3.3. Retrosynthese	59
8.4. Synthese.....	60
8.4.1. Darstellung des Acetalketons	62
8.4.2. Darstellung der Acetalester	63
8.4.3. Untersuchung des Hydrolyse-Verhaltens der isomeren Acetalester	63
8.5. Zusammenfassung	64
8.6. Synthese höher substituierter Pyridinylhydroxyfuranone.....	65
9. Studien zur Synthese eines „Aza-Manoalids“.....	67
9.1. Einleitung.....	67
9.2. Synthese eines Aza-Methylmanoalid-Analogons (Aza-MMA).....	68
9.3. Synthesekonzept zum Aufbau des Aza-Manoalids.....	69
9.3.1. Darstellung von trans-Monocyclofarnesylbromid.....	70
9.3.2. Darstellung des Pyridin-Kupplungsbausteins	73
9.3.3. Synthese des Pyridin-Kupplungsbausteins	75
9.4. Versuche zum Aufbau der Butenolid-Einheit am Pyridin-Vorläufer	76
10. Erzeugung von 4-Amino-5-hydroxyfuranonen	80
10.1. Einleitung.....	80
10.2. Hydrolyse zu 4-Amino-5-hydroxyfuran-2(5H)-onen.....	83
11. Tetramsäuren: Aza-Analoga der Butenolide	85
11.1. Einleitung.....	85
11.2. Synthese.....	86
11.3. Transformation eines Hydroxyfuranons in ein Hydroxypyrrrolinon	86
11.4. Sind 4-Amino-5-hydroxypyrrrolinone aus 4-Aminofuranonen darstellbar ?.....	87

12. Evaluierung der biologischen Aktivität.....	89
12.1. Einleitung.....	89
12.2. Testsystem der JANSSEN RESEARCH FOUNDATION.....	89
12.2.1. Ergebnisse.....	90
12.3. Testsystem der MHH, Prof. Dr. KAEVER.....	91
12.3.1. Ergebnisse.....	92
12.3.2. Fazit.....	98
13. Zusammenfassung und Ausblick.....	98

II. EXPERIMENTELLER TEIL

Allgemeine Bemerkungen.....	103
Versuche zu Kapitel 3.....	105
Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Umacetalisierung.....	105
Exemplarische Arbeitsvorschrift für die STILLE-Reaktion.....	110
Versuche zu Kapitel 4.....	114
Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Synthese von N-Trimethylsilylmethyl-benzyl- aminen.....	114
Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Synthese der Azomethin-Ylid-Vorläufer.....	116
Allgemeine Arbeitsvorschrift für die 1,3-dipolare Cycloaddition mit Azomethin-Yliden....	118
Versuche zu Kapitel 5.....	126
Allgemeine Arbeitsvorschrift zur DARZENS-Reaktion.....	127
Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Decarboxylierung der Glycidester.....	127
Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung von 5-Hydroxyfuran-2(5 <i>H</i>)-onen nach WERMUTH.....	127
Versuche zu Kapitel 6.....	137
Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Hydrolyse von terpenoiden Butenolid-Acetalestern.....	139
Versuche zu Kapitel 7.....	143
Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Entschützung von 5-(2-(Trimethylsilyl)ethoxy)furan- 2(5 <i>H</i>)-onen mit TBAF.....	145
Versuche zu Kapitel 8.....	153
Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung 2-Pyridinyl-substituierter 1,1- Dimethoxyethanone.....	158
Allgemeine Arbeitsvorschrift zur WADSWORTH-HORNER-EMMONS-Reaktion.....	159

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur sauren Hydrolyse der Acetalester.....	162
Versuche zu Kapitel 9	171
Versuche zu Kapitel 10	182
Allgemeine Arbeitsvorschrift für die <i>ipso</i> -Substitution	182
Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Hydrolyse der 4-Amino-5-acetoxymuran-2(5 <i>H</i>)-one..	194
Versuche zu Kapitel 11	200
Anhang: Röntgenstrukturdaten	202
4-Brom-5 <i>S</i> -(L)-menthyloxyfuran-2(5 <i>H</i>)-on 10 a	202
4-Oxiran-2 <i>S</i> -yl-5 <i>S</i> -(L)-menthyloxyfuran-2(5 <i>H</i>)-on 16 a	205

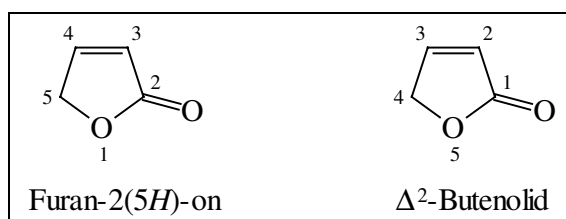
III. CURRICULUM VITAE

Abkürzungsverzeichnis

abs.	absolut	M	Molar
Ac	Acetyl	Me	Methyl
BuOH	Butanol	MeCN	Acetonitril
Chx	Cyclohexyl	MeOH	Methanol
Δ	Erhitzen	min.	Minuten
d	Tag(e)	MsCl	Methansulfonylchlorid
DCM	Dichlormethan	N	Normal
DIBAH	Diisobutylaluminiumhydrid	NOE	Nuclear Overhauser Effect
DMF	N, N-Dimethylformamid	PE	Petrolether
DMSO	Dimethylsulfoxid	Ph	Phenyl
E	Diethylether	PhH	Benzol
eq	Äquivalente	PhMe	Toluol
Et	Ethyl	TEA	Triethylamin
EtOAc	Essigsäureethylester	TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
EtOH	Ethanol	TMSCl	Trimethylsilylchlorid
FAB	Fast Atom Bombardment	THF	Tetrahydrofuran
g	Gramm	<i>p</i> -TsOH	<i>para</i> -Toluolsulfonsäure
h	Stunde(n)	PTC	Phasentransferkatalyse
HMPA	Hexamethylphosphorsäuretriamid	Py	Pyridin
HRMS	High Resolution Mass Spectroscopy	Rf	Rückfluß
l	Liter	RT	Raumtemperatur
LAH	Lithiumaluminiumhydrid	ü. N.	über Nacht
LDA	Lithiumdiisopropylamid)))	Ultraschall

Vorbemerkung:

Furan-2(5*H*)-one (Δ^2 -Butenolide) und ihre Derivate kommen in vielen Naturstoffen als isoprenoide Endgruppe vor. Man beachte, daß zwei unterschiedliche Namensgebungen für den Oxacyclus bekannt sind. Leitet man die Struktur vom Furan ab, so werden, entsprechend der Furan-Atomnumerierung beginnend beim Ringsauerstoff-Atom, die Verbindungen Furan-2(5*H*)-one genannt. Geht man jedoch von der γ -Lacton-Nomenklatur aus, so startet die Zählweise beim Carbonylkohlenstoff-Atom. Der Name leitet sich von der offenkettigen Grundverbindung, der 4-Hydroxybut-2-ensäure (4-hydroxybutenoic acid), ab.



I. THEORETISCHER TEIL

1. Einleitung

Nur wenige Gebiete der Pharmakologie haben während des letzten Jahrzehnts eine solche Beachtung gefunden wie die Pharmakologie der Mediatorstoffe, die sich von der Arachidonsäure ableiten¹.

Mediatorstoffe sind Wirkstoffe, die bei bestimmten Erkrankungen aus Gewebe freigesetzt werden oder im Blut oder Gewebe aus entsprechenden Vorläufern neu gebildet werden. Man mißt ihnen eine pathogenetische Bedeutung bei der Entzündung, bei der Allergie und bei verschiedenen Schockzuständen bei. Als Beispiele für weitverbreitete entzündungsbedingte Krankheiten sind Schuppenflechte, Gicht oder Arthritis zu nennen.

1.1. Bedeutung von Phospholipase A₂

Der Organismus reagiert auf Irritationen wie Verletzung oder Stress mit einer inflammatorischen Antwort. Typische sichtbare Erscheinungen sind von z. B. Ödembildung, Hitzegefühl, Schwellung der betroffenen Gewebe und beträchtlichem Schmerz gekennzeichnet. Diese Symptome sind eine makroskopische Manifestierung der Ereignisse, die auf zellulärer Ebene stattfinden. Eine Vielzahl an chemischen Substanzen, die Mediatoren, werden von Makrophagen und Neutrophilen, die sich zum Ort der Irritation bewegen, zum Zwecke der Entzündungsmodulation freigesetzt. Eine bedeutende Gruppe unter diesen Mediatorsubstanzen bilden die Prostaglandine, Leukotriene und Thromboxane. Diese Eicosanoide sind biosynthetische Oxidationsprodukte des Arachidonsäure-Stoffwechsels (Arachidonsäure-Kaskade, Abbildung 1.1). Arachidonsäure selbst wird aus Phospholipiden durch Aktivierung des membranständigen Enzyms Phospholipase A₂ freigesetzt. Die zusätzlich bei der Esterhydrolyse entstehenden Lysophospholipide sind außerdem Vorläufer für den Plättchen aktivierenden Faktor (PAF), der ebenfalls als Mediatorstoff bei entzündlichen Prozessen (u. a. bei Asthma bronchiale) wirkt.

Die Enzym-Aktivierung erfolgt durch Zellmembranschädigungen jeder Art. Auf Arachidonsäure und ihre Metaboliten wirken in Abhängigkeit vom Gewebe verschiedene Enzyme ein, die für die Natur der entstehenden Mediatorstoffe und ihren Abbau verantwortlich sind. Es ist daher von entscheidender Bedeutung für einen therapeutischen Ansatz, durch eine selektive Inhibierung der Enzyme innerhalb der Arachidonsäure-Kaskade den Entzündungsprozeß zu beeinflussen.

¹ Forth, W.; Henschler, D.; Rummel, W. „Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie“, Wissenschaftsverlag, Mannheim, Wien, Zürich, 1987, 5. Auflage, 176

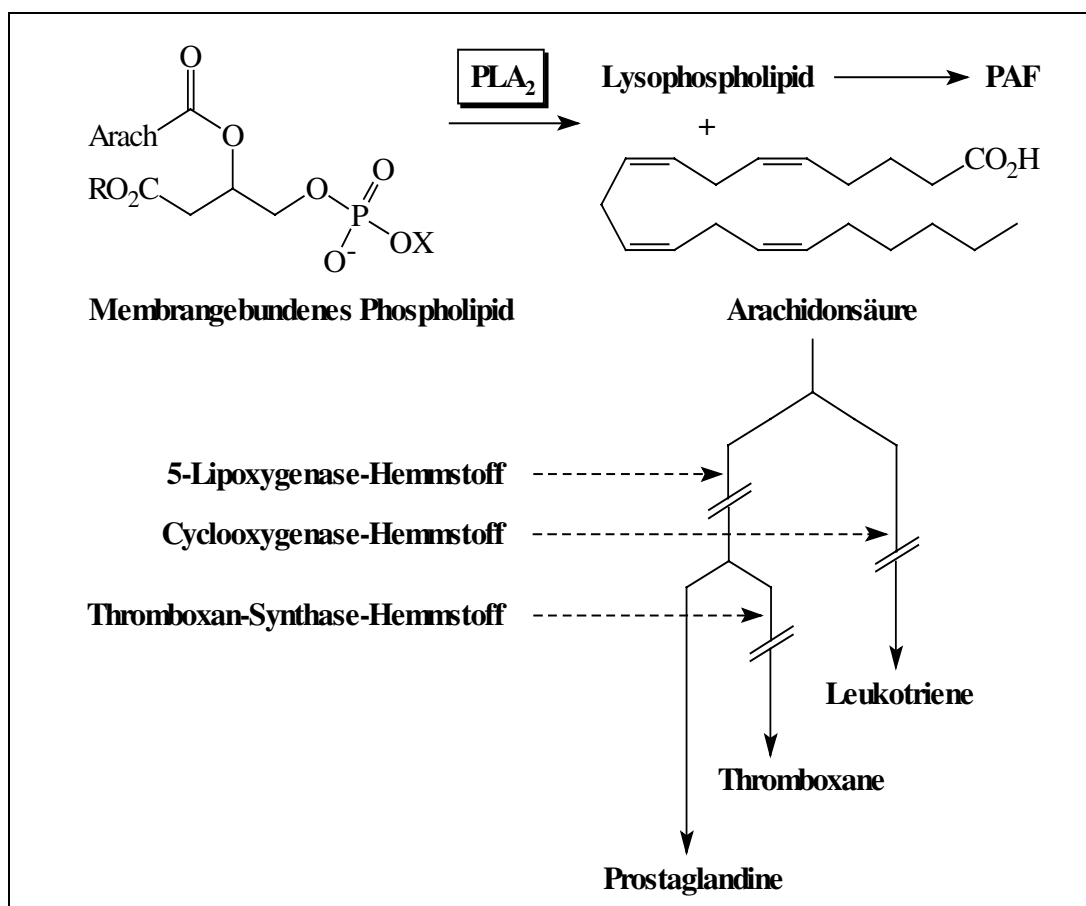


Abbildung 1.1: Die Arachidonsäure-Kaskade

Nichtsteroidale antiinflammatorische Substanzen (NSAIDs, nonsteroidal antiinflammatory drugs) wie Indomethacin, Naproxen oder Salicylate (Aspirin) hemmen beispielsweise die Cyclooxygenase und unterbrechen somit den Abbau von Arachidonsäure in Prostaglandine und Thromboxane².

Der begründete Verdacht, daß auch im lipoxygenaseabhängigen Arachidonsäure-Stoffwechsel Entzündungsmediatoren entstehen, hat zur bislang erfolglosen Suche nach Antiphlogistica geführt, die neben der Cyclooxygenase auch die Lipoxygenase hemmen. Alle gängigen Antiphlogistica bewirken zwar neben der Hemmung der Cyclooxygenase auch eine Lipoxygenasehemmung; allerdings erst in erheblich höheren, therapeutisch kaum noch relevanten Konzentrationen. Die selektive Inhibierung der Cyclooxygenase hat auch zur Folge, daß dem Lipoxygenase-Stoffwechsel nun vermehrt Arachidonsäure zur Verfügung steht. Dadurch können bestimmte Symptome der Entzündung, die durch lipoxygenaseabhängige Arachidonsäuremetaboliten hervorgerufen werden, verstärkt werden.

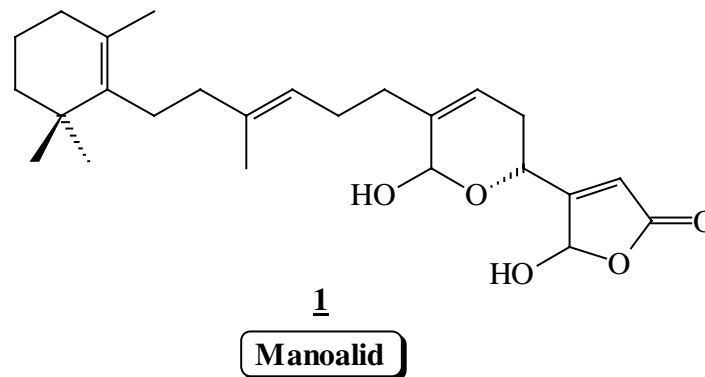
Um derartige Probleme zu umgehen, ist es ein Ziel der Forschung, frühzeitig den Arachidonsäure-Stoffwechsel zu unterbinden. Der entscheidende Ansatzpunkt hierbei war, schon die Bereitstellung von Arachidonsäure zu verhindern. Dies ist möglich, indem man die Phospholipid-Hydrolyse durch die Inhibierung von Phospholipase A₂ unterdrückt. Erhöhte Konzentrationen

² Hopper, A. T.; Witiak, D. T. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3334

von PLA₂ in entzündeten Gewebe und eine große Anzahl an Modell-Experimenten zeigen, daß das Enzym eine entscheidende Rolle im Inflammationsprozeß spielt. Aus diesen Gründen ist die Inhibierung von PLA₂-Enzymen ein Hauptziel der Forschung und bei der Therapie zur Behandlung von Entzündungen geworden.

1.2. Manoalid als ein Inhibitor von Phospholipase A₂

Manoalid **1** ist ein aus dem marinen Schwamm *Luffariella variabilis* (Herkunft: Palau/ Hawaii) stammendes Sesterterpenoid, das erstmalig von P. J. SCHEUER und E. D. DE SILVA³ isoliert und charakterisiert wurde.



Es besitzt antiinflammatorische Eigenschaften und inhibiert irreversibel verschiedene Formen extrazellulärer Phospholipase A₂^{4,5}. Das große Interesse an Manoalid manifestiert sich auch in der Tatsache, daß die Substanz sogar in der klinischen Testphase II auf die Behandlung von Schuppenflechte (*Psoriasis*) hin untersucht wurde⁶.

³ de Silva, E. D.; Scheuer, P. J. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 1611

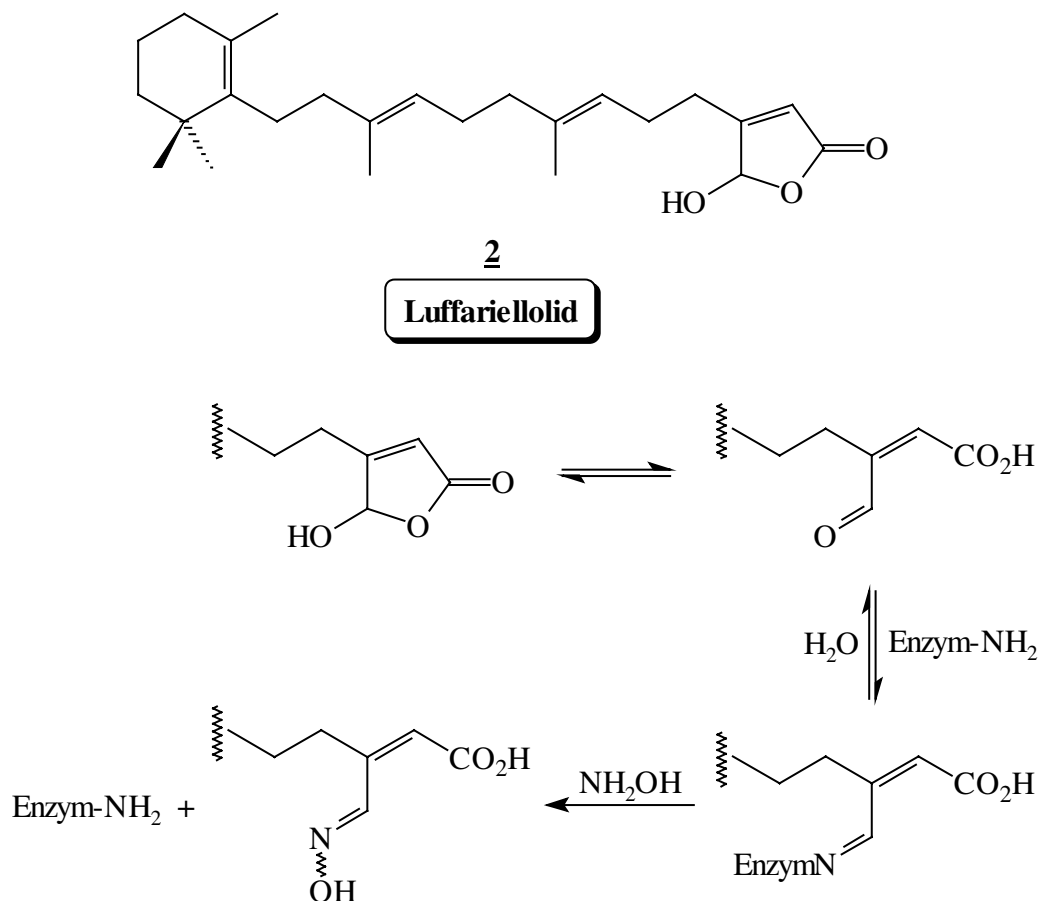
⁴ Katsumura, S.; Han, Q.; Kadono, H.; Fujiwara, S.; Isoe, S.; Fujii, S.; Nishimura, H.; Ikeda, K. *Biorg. Medic. Chem. Lett.* **1992**, *2*, 1263

⁵ Katsumura, S.; Han, Q.; Fujiwara, S.; Isoe, S.; Nishimura, H.; Inoue, S.; Ikeda, K. *ibid.* **1992**, *2*, 1267

⁶ De Vries, G. W.; Lee, G.; Amdahl, L.; Wenzel, M.; Harcourt, D.; Holmes, J.; Syage, E.; Garst, M.; Wheeler, L. A. *Drugs Future* **1990**, *15*, 460

1.3. Mechanistischer Erklärungsansatz zur Inhibition von PLA₂

SAR-Studien (structure activity relationship studies) haben gezeigt, daß Manoalid **1**, Luffariellolid **2** und einige weitere strukturelle Analoga durch die Bildung von Schiffsbasen an die Lysin-Reste des Enzyms koppeln und es dadurch inhibieren (Schema 1.1)⁷.



Schema 1.1

Im Fall von Luffariellolid **2** ist dies ein reversibler Vorgang, er kann durch Einwirken von Hydroxylamin auf den Enzym-Komplex rückgängig gemacht werden⁸. Das Enzym erlangt nahezu wieder die vollständige Wirksamkeit.

Die pharmakophore Gruppe im Molekül ist demnach die *Hydroxybutenolid*-Einheit, während die Seitenkette nur eine hinreichende Länge besitzen sollte und der räumlichen Orientierung im Enzym dient. Man nimmt an, daß die terpenoide Seitenkette die hydrophoben Acyl-Ketten des Phospholipid-Substrates von PLA₂ imitiert und somit teilweise für die Wirkungsselektivität von Manoalid **1**, Luffariellolid **2** und verwandten Substanzen verantwortlich ist⁹.

⁷ Potts, B. C. M.; Faulkner, D. J.; Jacobs, R. S. *J. Nat. Prod.* **1992**, *55*, 1701

⁸ Potts, B. C. M.; Faulkner, D. J.; de Carvalho, M. S.; Jacobs, R. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 5093

⁹ Glaser, K. B.; de Carvalho, M. S.; Jacobs, R. S.; Kernan, M. R.; Faulkner, D. J. *Mol. Pharmacol.* **1989**, *36*, 782

1.4. Ausgangssituation

Die Isolation und Strukturaufklärung butenolider Naturstoffe hat großen Auftrieb erhalten, als in erhöhten Maße von neuen nützlichen biologischen und therapeutischen Eigenschaften dieser Verbindungen berichtet wurde.

Die Synthese derartiger Naturstoffe war und ist daher das Ziel zahlreicher Forschungsprojekte. Aber auch die Ermittlung von Leitstrukturen ist wesentlich in den Blickpunkt der modernen organischen Chemie gerückt. Durch Herausarbeiten der wesentlichen, pharmakologisch bedeutenden Strukturmerkmale einer Verbindung kann eine Leitstruktur entwickelt werden. Hierzu gehört insbesondere auch die Erzeugung von Naturstoff-Analoga.

Durch geeignete Untersuchungsmethoden kann dann die Wirkung bzw. die Wirksamkeit dieser synthetischen Abkömmlinge im direkten Vergleich mit dem Naturstoff ermittelt werden.

Durch die Verknüpfung von Butenolid-Derivaten mit verschiedenen Heterocyclen können neue Impulse hinsichtlich der pharmakologischen Wirkung und Aktivität erwartet werden. Unter den Heterocyclen wiederum nehmen die Azacyclen eine herausragende Stellung in der medizinischen Chemie ein. Die Entwicklung eines neuartigen potentiellen PLA₂-Inhibitors könnte somit über das Zusammenfügen von Azacyclen mit dem Hydroxybutenolid-Gerüst führen.

Einleitende Arbeiten zur Darstellung von Heterocyclen mit butenolider Endgruppe sind durchgeführt worden (Schema 1.2)^{10,11}.

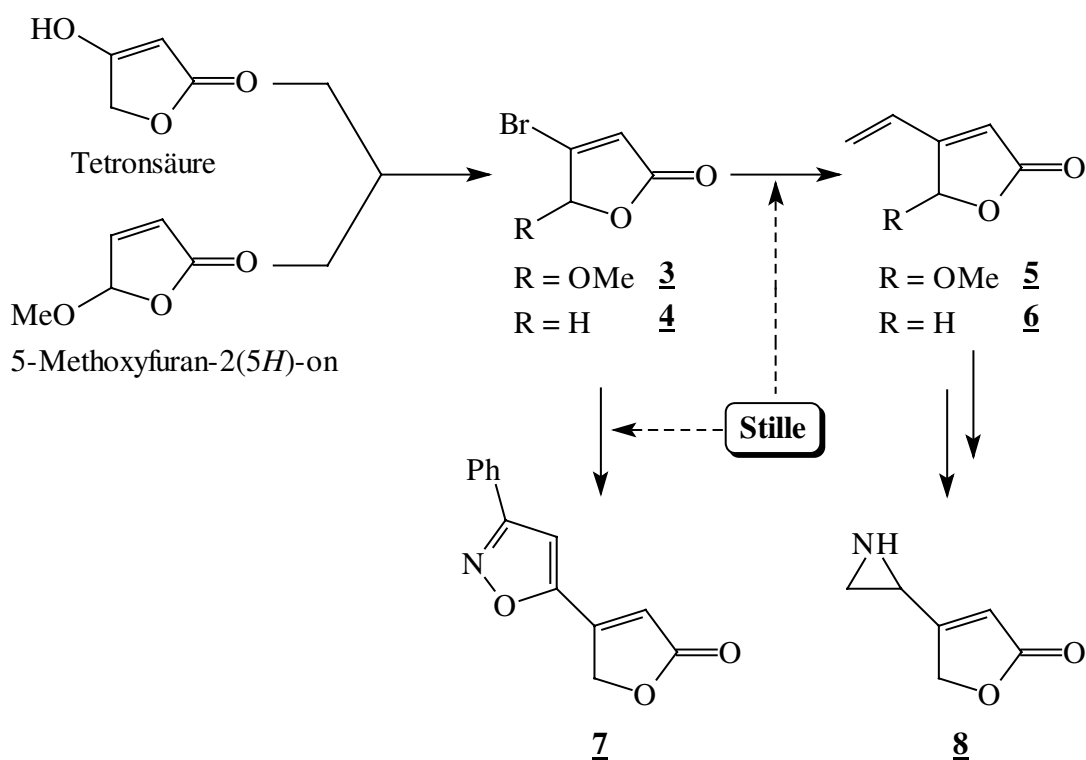
Die Syntheseoptimierung von 4-Brom-5-methoxyfuran-2(5*H*)-on **3** aus 5-Methoxyfuran-2(5*H*)-on durch einen Bromierungs-/Dehydrobromierungsmechanismus ermöglicht es, grössere Mengen dieser Ausgangsverbindung bereitzustellen. Durch Bromierung von Tetronsäure konnte auch Tetronsäurebromid **4** erzeugt werden, so daß diese beiden funktionalisierten Furanone als Grundbausteine zur Verfügung stehen.

Mittels STILLE-Kupplung mit Ethinyl- und Vinylstannanen konnte die Position 4 des Furanon-Gerüsts ausgebaut werden. Die Übertragung der Reaktion auf Heteroarylstannane zeigte, wie sich durch C-C-Verknüpfung sehr schnell auch ungewöhnliche Butenolide erzeugen lassen.

Die 4-Vinylfuran-2(5*H*)-one **5** und **6** bilden die Ausgangsverbindungen für eine Reihe weiterer Transformationen an der terminalen Doppelbindung.

¹⁰ Hoffmann, H. M. R.; Gerlach, K.; Lattmann, E. *Synthesis*, **1996**, 164

¹¹ Gerlach, K. *Diplomarbeit* Universität Hannover **1995**

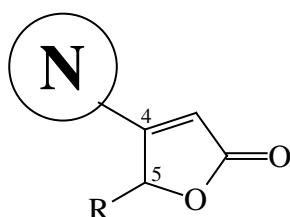


Schema 1.2

Eine erste Evaluierung von 3-Phenylisoxazol-3-ylfuran-2(5H)-on 7 und 4-Aziridin-2-ylfuran-2(5H)-on 8 auf eine Phospholipase A₂-Hemmung führte zu keinem positiven Resultat. Einen möglichen Erklärungsansatz könnte die fehlende 5-Acetal-Funktionalität dieser Tetronsäure-Derivate bieten. Es ist zwar zulässig, die minder oxygenierten Furanone als biogenetische Vorläufer der 5-Hydroxyfuranone aufzufassen, in einem *in vitro*-Experiment besteht jedoch nicht die Möglichkeit zu einer oxidativen Metabolisierung. Die SAR-Studien von POTTS, FAULKNER und JACOBS haben gezeigt, daß der Hydroxybutenolid-Einheit in Manoalid und weiteren Derivaten eine entscheidende Funktion als pharmakophore Gruppe zukommt. Für die primäre reversible Inhibierung von Phospholipase A₂ ist dieses Strukturmerkmal also unverzichtbar.

2. Aufgabenstellung

Im Rahmen dieser Dissertation ist die Synthese neuartiger, in Position 4 azacyclisch substituierter Furanone anzustreben, die in pharmakologischen Tests auf ihre Wirksamkeit hinsichtlich der Phospholipase A₂-Inhibierung überprüft werden sollen.



R = H, OAlkyl, OH

Die Durchführung der pharmakologischen Tests soll in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe um Prof. Dr. V. Kaefer, Institut für Klinische Molekularpharmakologie, Medizinische Hochschule Hannover, erfolgen. Weitere Untersuchungen sollen parallel in Kooperation mit der JANSSEN RESEARCH FOUNDATION, Beerse (Belgien), erstellt werden.

Das 5-Hydroxyfuran-2(5H)-on-Gerüst ist in sehr vielen Verbindungen die pharmakophore Gruppe und ist für mannigfaltige biologische Aktivität verantwortlich. Die Darstellung derartiger Furanone in Kombination mit azacyclischen Substituenten ist daher als wünschenswert anzusehen. Hierbei gilt es, auf eine möglichst große strukturelle Diversität bei der Auswahl der Substituenten zu achten:

Aufbauend auf früheren Ergebnissen^{10,11} sollen in Position 4 arylierte oder heteroarylierte Alkoxyfuranone erzeugt werden. Durch die Entwicklung einer geeigneten Schutzgruppenstrategie sollen Wege zur Erzeugung der freien Hydroxyfuranone eröffnet werden. Für die Synthese der bislang unbekanntenen 4-Pyridinyl-5-hydroxyfuranone muß eine differenzierte Methodik erarbeitet werden.

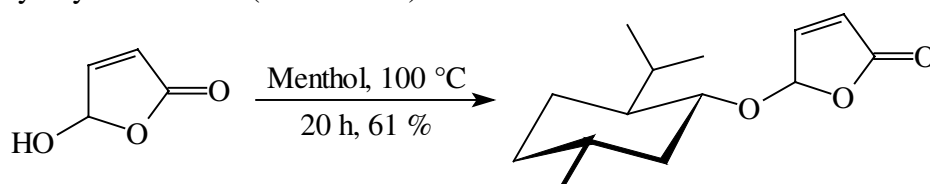
In einem weiteren Teil dieser Arbeit soll die 1,3-dipolare Cycloaddition als Synthesewerkzeug zur Darstellung diastereomerenreiner Pyrrolidine mit butenolider Endgruppe genutzt werden. Für eine asymmetrische Lenkung der Reaktion ist es erforderlich, epimerenreine 4-Vinyl-5-alkoxyfuran-2(5H)-one als Dipolarophile einzusetzen. Ziel ist es daher, ein Verfahren zu entwickeln, das auf einfachem und schnellem Wege die benötigten chiralen Vorläufer bereitstellt.

Eine weitere Möglichkeit zur Darstellung von butenoliden Azacyclen bietet *ipso*-Substitution an 4-Bromfuranonen mit sekundären und tertiären Aminen. Es sind geeignete Schutzgruppen zu finden, die die Option zum Hydroxybutenolid offenhalten.

3. Eine milde Methode zur Darstellung von 4-Brom-5-alkoxyfuran-2(5H)-onen

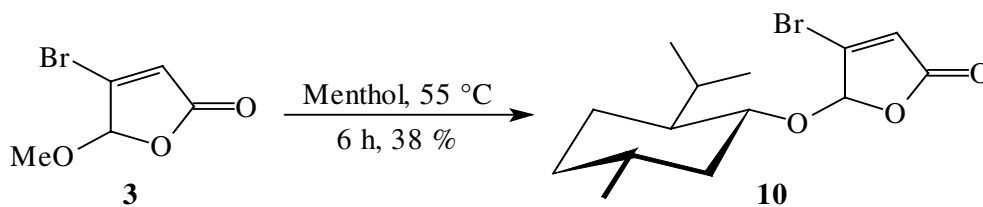
Umfangreichere Synthesen machen fast immer die Planung einer Schutzgruppenstrategie erforderlich¹².

B. L. FERINGA erkannte in früheren Experimenten die Möglichkeit der Acetalisierung von Hydroxyfuran-2(5H)-onen und wandelte 5-Hydroxyfuran-2(5H)-on in der Schmelze (100 °C) zum Menthyloxy-Derivat um (Schema 3.1)¹³.



Schema 3.1

Die recht harschen Bedingungen limitieren aber in puncto Ausbeute und Anwendbarkeit bei empfindlicheren Alkoholen den breiteren Einsatz dieser Variante. In der Vergangenheit wurde diese Methodik auch zur Umacetalisierung von 4-Brom-5-methoxyfuran-2(5H)-on **3** zu 4-Brom-5-menthyloxyfuran-2(5H)-on **10** genutzt (Schema 3.2)¹⁴. Die nur 38 %ige Ausbeute zeigte den Bedarf nach einer verbesserten Synthese.



Schema 3.2

Durch die Isolation des stabilen 4-Brom-5-hydroxyfuran-2(5H)-ons¹⁵ **9** kann das Synthesekonzept weiterentwickelt werden. Mit dem Hydrolyseprodukt als Schlüsselbaustein wird eine zweistufig verlaufende Umacetalisierungssequenz ausgearbeitet (Schema 3.3).

Hierzu wird zunächst 4-Brom-5-methoxyfuran-2(5H)-on¹⁰ **3** in 30 %iger Schwefelsäure durch Erhitzen unter Rückfluß in 45 Minuten hydrolysiert. Setzt man zur Hydrolyse 1,4-Dioxan als suspendierendes Lösungsmittel zu, so erstarrt der Rohextrakt als kristalline Masse. Führt man dieselbe Reaktion ohne Cosolvens aus, so erhält man einen öligen Rückstand, der selbst bei tiefer Temperatur dauerhaft nicht erstarrt. Durch Lösen und Einengen des Öls in Aceton bilden

¹² Schelhaas, M.; Waldmann, H. *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 2192

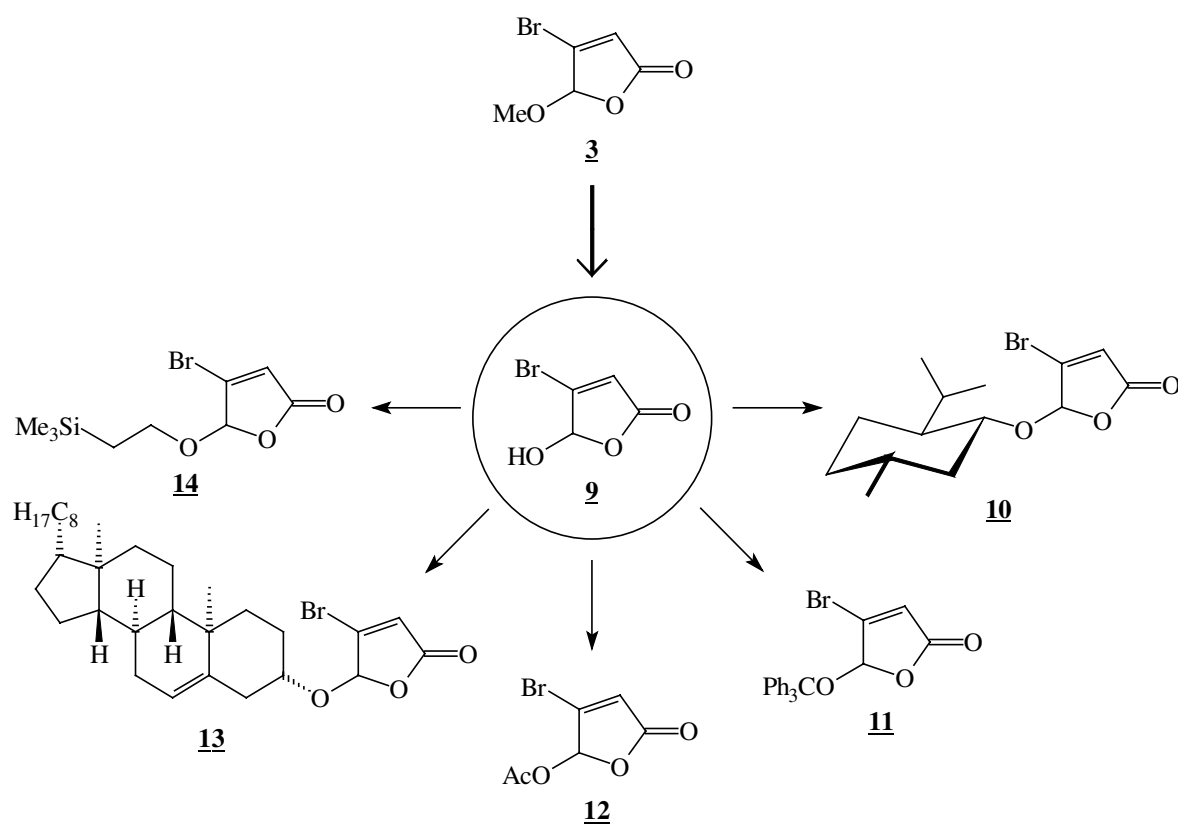
¹³ de Long, J. C.; van Bolhuis, F.; Feringa, B. L. *Tetrahedron : Asymm.* **1991**, *2*, 1247

¹⁴ Lattmann, E. *Dissertation* Universität Hannover **1995**

¹⁵ Fariña, F.; Martin, M. R.; Martin, M. V. *An. Quim.* **1978**, *74*, 799

sich feinkristalline Nadeln des Hydroxybutenolids. $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopische Untersuchungen dieser Modifikationen zeigen, daß in den kristallinen Proben deutliche Anteile der Lösungsmittel Aceton oder Dioxan eingebaut worden sind, während in der Probe des Öls keine Lösungsmittel zu finden waren (die Proben wurden vor den Messungen jeweils ausdauernd im Hochvakuum getrocknet). Somit ist vermutlich der Einbau von Lösungsmittelmolekülen im Kristallgitter für das Auftreten der Kristallinität von Bedeutung. Das kristalline Bromhydroxybutenolid **9** ist auch deutlich länger ohne Zersetzung lagerfähig.

Für die folgende Acetalisierung ist die Suspendierung jedoch nicht erforderlich. Man überführt den Rohextrakt mit Dichlormethan in eine Reaktionsapparatur mit Wasserabscheider, in der sich der entsprechende Alkohol befindet. Die Mischung wird solange gekocht, bis das Edukt nicht mehr nachzuweisen ist.



Schema 3.3

Diese Vorgehensweise ermöglicht eine Umacetalisierung unter sehr milden Bedingungen. Der Rohextrakt des Hydroxyfuranons enthält Säurespuren, die die abschließende Acetalisierung katalysieren. Weiterer Zusatz von wenigen Tropfen konzentrierter Schwefelsäure oder die Zugabe von sauren Ionenaustauscherharzen führen nicht zu einer Ausbeutesteigerung, sondern verursachen das verstärkte Auftreten von Nebenprodukten, wobei insbesondere die Bildung des Vollacetals durch Reaktion der isomeren Bromformylacrylsäure mit der Alkoholkomponente zu nennen ist.

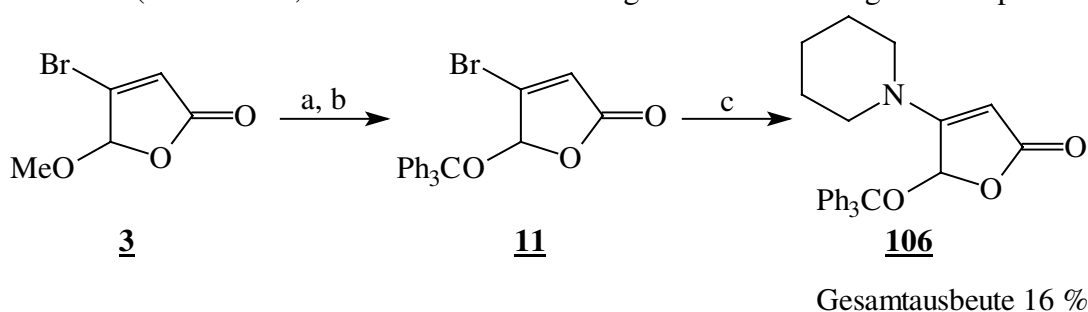
Es zeigt sich, daß Dichlormethan das optimale Lösungsmittel für diese Acetalisierung ist. So ließ sich 4-Brom-5-(L)-menthyloxyfuran-2(5H)-on **10** in einer Gesamtausbeute von über 80 %

mit dieser zweistufigen Reaktionsführung aus 4-Brom-5-methoxyfuran-2(5H)-on **3** erzeugen! Die Ausbeute sinkt hingegen deutlich auf 20 % ab, wenn die Acetalisierung in Benzol oder Toluol ausgeführt wird. Obwohl Dichlormethan als Wasserschlepper schlechter geeignet ist als Benzol oder Toluol, so wird der Zeitverlust durch die schonende Reaktionstemperatur und die damit verbundenen sehr viel höheren Ausbeuten mehr als kompensiert. Der Einsatz von Trockenmitteln (Molsieb 3 Å oder CaCl₂) führt nicht zum gewünschten Erfolg; ein Umsatz war in keinem Fall zu beobachten.

Eine ähnliche Vorgehensweise zur Darstellung von epimerenreinem (-)-5*R*-Menthylxyfuran-2(5H)-on aus 5-Hydroxyfuran-2(5H)-on ist von J. MARTEL *et al.* (Roussel-Uclaf) 1981 patentiert worden¹⁶. Auch hier wurde das Reaktionswasser azeotrop entfernt. Mit Chloroform als Lösungsmittel und einer Katalyse mit *p*-Toluolsulfonsäure wurde somit ein sehr ähnliches Verfahren angewandt.

Aufgrund der milden Acetalisierungsbedingungen können jetzt auch relativ empfindliche Alkohole verwendet werden. So gelang es mit dieser Arbeitsvorschrift, den thermisch labilen 2-Trimethylsilylethanol in guter Ausbeute von 69 % (bezogen auf 4-Brom-5-methoxyfuran-2(5H)-on **3**) in Benzol zum 4-Brom-5-(2-(trimethylsilyl)ethoxy)furan-2(5H)-on **14** umzusetzen (Schema 3.3).

Desweiteren konnte 4-Brom-5-hydroxyfuran-2(5H)-on **9** als Tritylether geschützt werden. Trotz der Tendenz des Triphenylmethanols unter Säureeinfluß in das stabile, grüngelb gefärbte Triphenylmethyl-Kation überzugehen, konnte 4-Brom-5-triphenylmethoxyfuran-2(5H)-on **11** synthetisiert werden. Die Charakterisierung dieser Verbindung wurde erst indirekt möglich, da eine Separierung vom Tritylalkohol nicht möglich war. Durch Reaktion des Rohproduktes mit Piperidin in THF wurde stattdessen das 4-Amino-Derivat **106** isoliert und spektroskopisch charakterisiert (Schema 3.4; zur weiteren Verwendung dieser Verbindung siehe Kapitel 11.4).



Bedingungen : a) 30 %ige Schwefelsäure, 1 h, Rf; b) 1.6 eq Triphenylmethanol, DCM, 2 d, Rf; c) 2 eq Piperidin, THF, 2h, RT

Schema 3.4

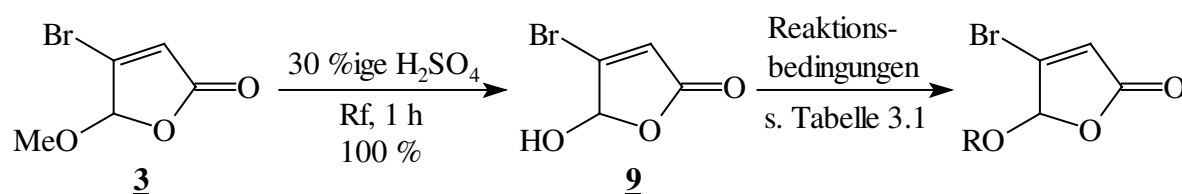
Geringfügig von der Arbeitsvorschrift variiert die Darstellung des neuartigen Bausteins 4-Brom-5-acetoxymethoxyfuran-2(5H)-on **12**. 4-Brom-5-hydroxyfuran-2(5H)-on **9** wurde im Ölpumpen-

¹⁶ Martel, J.; Tessier, J.; Demoute, J. P. *Eur. Pat.* Nr. 23454 (Roussel-Uclaf) **1981**

vakuum getrocknet und dann unter Rückfluß eine Stunde mit Acetylchlorid erhitzt. Nach Beendigung der Umsetzung erfolgte die Reinigung durch Kugelrohrdestillation oder durch Säulenchromatographie. Das weiße, kristalline Produkt ließ sich nach dem Umkristallisieren aus Diethylether in einer Ausbeute von über 70 % gewinnen.

Mit diesen über zwei Stufen verlaufenden Umacetalisierungen ist es möglich, in guten bis ausgezeichneten Ausbeuten sowohl variable Schutzgruppen einzuführen als auch chirale Information im Furanon-Molekül zu etablieren. Auf diese Weise wird dieser an sich sehr wertvolle und dicht funktionalisierte Baustein nochmals aufgewertet.

Die Überlegenheit dieser Synthese gegenüber dem Arbeiten in der Schmelze wird an den durchweg mehr als verdoppelten Ausbeuten der Menthyl- und Cholesteryl-Verbindungen deutlich (siehe Tabelle 3.1). 4-Brom-5-cholesteryloxyfuran-2(5H)-on **13** entsteht nur als ein Diastereomeres.



Schema 3.5

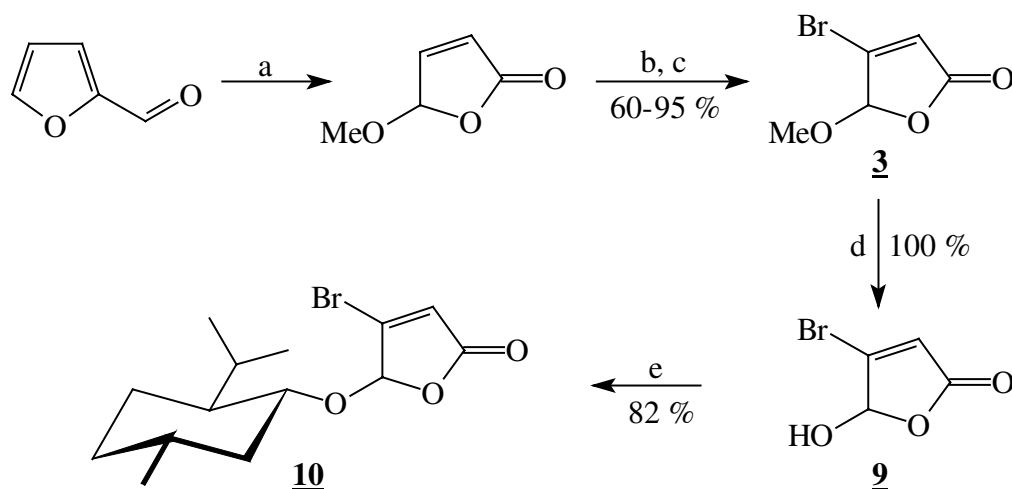
#	Reaktionsbedingungen	Produkt	Ausbeute
1	DCM, 1.6 eq Menthol, 7 d, Rf	4-Brom-5-(L)-menthyloxyfuran-2(5H)-on 10 R = Menthyl	80 %
2	DCM, 1.6 eq Cholesterin, 13 d, Rf	4-Brom-5-cholesteryloxyfuran-2(5H)-on 13 R = Cholesteryl	35 %
3	DCM, 1.6 eq Ph ₃ COH, 2 d, Rf	4-Brom-5-triphenylmethoxyfuran-2(5H)-on 11 R = Triphenylmethyl	20 %*)
4	PhH, 5 eq TMS(CH ₂) ₂ OH, 5 d, Rf	4-Brom-5-(2-(trimethylsilyl)ethoxy)furan-2(5H)-on 14 R = 2-(Trimethylsilyl)ethyl	69 %
5	AcCl, 2 h, Rf	4-Brom-5-acetoxyfuran-2(5H)-on 12 R = Acetyl	70 %

*) 4-Brom-5-triphenylmethoxyfuran-2(5H)-on **11** wurde nicht isoliert, sondern durch Reaktion mit Piperidin direkt zu 4-Piperidino-5-triphenylmethoxyfuran-2(5H)-on **106** umgesetzt (Gesamtausbeute 16 % ausgehend von 4-Brom-5-methoxyfuran-2(5H)-on **3**). Unter der Annahme, daß die Hydrolyse quantitativ und die *ipso*-Substitution mit etwa 75 % Ausbeute verlaufen, kann die Ausbeute der Acetalisierung mit ca. 20 % angegeben werden.

Tabelle 3.1: Umacetalisierung

3.1. Isolierung und Konfigurationsaufklärung des epimerenreinen 4-Brom-5S-(L)-menthyloxyfuran-2(5H)-ons

Durch die milde zweistufige Umacetalisierungssequenz ist es möglich geworden, in wenigen Schritten vom Furfural als billigem und nachwachsendem Rohstoff¹⁷ über 4-Brom-5-methoxyfuran-2(5H)-on **3** zu großen Mengen 4-Brom-5-(L)-menthyloxyfuranon **10** zu gelangen (Schema 3.6).



Bedingungen : a) $h\nu$, O_2 , MeOH, $T > RT$; b) Br_2 , CCl_4 , PBr_3 , 0 - 5 °C; c) 140 °C, (H^+); d) 30 %ige H_2SO_4 , 1 h, Rf; e) DCM, 1.6 eq Menthol, 7 d, Rf

Schema 3.6

Das durch die sequentielle Umacetalisierung gewonnene Brommenthyloxyfuranon **10** fällt als Epimerengemisch im Verhältnis von ca. 1,25 : 1 zugunsten des 5S-Isomeren an. Durch zweifache fraktionierte Kristallisation aus einem Diethylether/Petrolether-Gemisch bei -20 °C ist die Isolierung des 5S-Isomeren auf einfache Weise in einem Epimerenüberschuß von >99 % möglich. Die absolute Konfiguration wurde durch Röntgenstrukturanalyse ermittelt.

¹⁷ Maier, M. E. *Nachr. Chem. Tech. Lab.* **1993**, 696

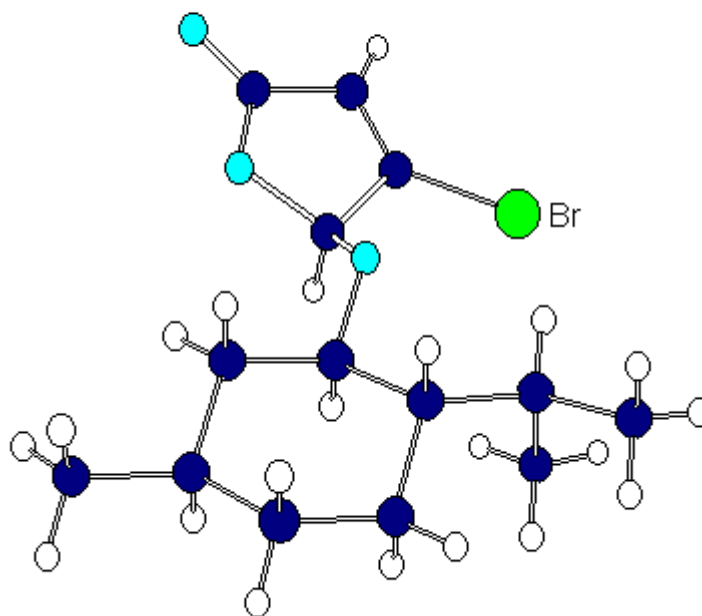


Abbildung 3.1: Röntgenstrukturaufnahme von 4-Brom-5*S*-menthyloxyfuran-2(5*H*)-on **10 a**¹⁸

B. L. FERINGA konnte am 5-(*L*)-Menthyloxyfuran-2(5*H*)-on eine asymmetrische Transformation zweiter Ordnung der Epimeren ausführen¹⁹. Es gelang ihm, aus der Mutterlauge durch wiederholte Kristallisation das 5*R*-Isomere über eine Kristallisationsepimerisierung aus dem 5*S*-Isomeren zu erhalten. CHEN *et al.* konnten bei 3,4-Dibrom-5-(*L*)-menthyloxyfuran-2(5*H*)-on nicht von einer solchen Transformation berichten²⁰. Sie konnten aber zeigen, daß durch Erhitzen unter Säurekatalyse die Epimerisierung zu induzieren ist.

Diese Experimente wurden am 4-Brom-5-(*L*)-menthyloxyfuranon **10** nachvollzogen. Eine säure-, wärme- oder kristallisationsinduzierte Epimerisierung des verbliebenen angereicherten 5*R*-Isomeren in das 5*S*-Isomere konnte in keinem Fall beobachtet werden. Die Säurekatalyse führte lediglich zu der bereits erwähnten Ringöffnung mit nachfolgender erschöpfender Acetalisierung. Man muß deshalb die Reste aus der Mutterlauge eindampfen und wieder dem ersten Schritt der Umacetalisierungssequenz zuführen. Experimentell erhitzt man das zurückgebliebene Epimerengemisch einige Zeit mit Wasser und Dichlormethan, um dann mit einem Wasserabscheider die erneute Acetalisierung einzuleiten, die wieder das 1.25 : 1-Gemisch ergibt. Auf diesem Wege ist es möglich, die nahezu vollständige Umwandlung von 4-Brom-5-methoxyfuran-2(5*H*)-on **3** in das epimerenreine 5*S*-(*L*)-Menthyloxy-Derivat **10 a** ohne Substanzverlust zu erreichen.

¹⁸ Die Kristalldaten und Strukturverfeinerung befinden sich im Anhang.

¹⁹ Rispens, M. T.; Keller, E.; de Lange, B.; Zijlstra, R. W. J.; Feringa, B. L. *Tetrahedron : Asymm.* **1994**, *5*, 607

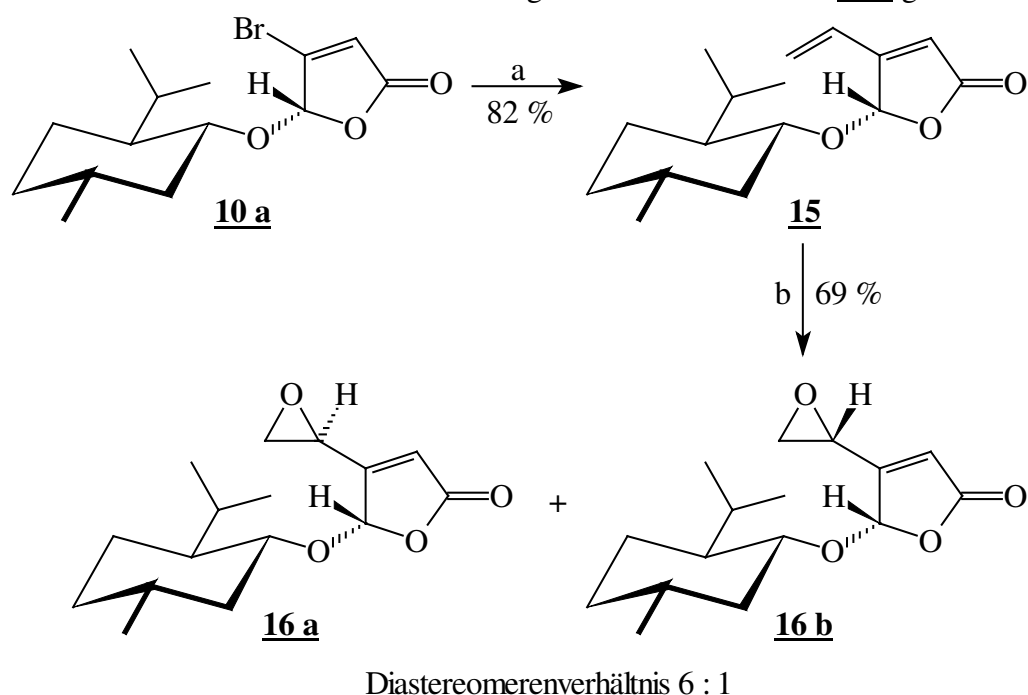
²⁰ Chen, Q.; Geng, Z.; Huang, B. *Tetrahedron : Asymm.* **1995**, *6*, 401

3.2. Anwendungen eines epimerenreinen Furanons in der weiterführenden Synthese

3.2.1. Darstellung von diastereomerenreinem Epoxy-Menthyloxyfuranon

Durch die Palladium(0)-assistierte sp^2 - sp^2 -Cross-Coupling-Reaktion nach STILLE²¹ von Vinyltributylstannan mit dem chiralen 4-Brom-5*S*-(L)-menthyloxyfuran-2(5*H*)-on **10 a** ist 4-Vinyl-5*S*-(L)-menthyloxyfuran-2(5*H*)-on **15** in guter Ausbeute darstellbar.

Durch Reaktion mit dem milden, neutral reagierenden Epoxidierungsreagenz Dimethyldioxiran^{22,23} lassen sich die diastereomeren Epoxide **16 a** und **16 b** in bis zu 69 %iger Ausbeute mit einem Diastereomerenverhältnis von 6 : 1 zugunsten des *S*-Isomeren **16 a** gewinnen.



Bedingungen : a) Vinyltributylstannan, THF/MeCN 10 : 1, PdCl₂(PPh₃)₂, 35 °C, 1 d; b) Dimethyldioxiran, Me₂CO, RT

Schema 3.7

Die diastereomeren Epoxide kristallisieren sehr leicht, was die Möglichkeit der Diastereomeren-trennung mittels fraktionierter Kristallisation eröffnet. Tatsächlich erweist sich die schon bei der Darstellung des epimerenreinen Vorläufers **10 a** erfolgreich angewandte Resolutionsmethode als hilfreich. Durch dreifache fraktionierte Kristallisation kann wiederum ein Diaste-

²¹ Stille, J. K. *Angew. Chem.* **1986**, 98, 504

²² [a] Adam, W.; Bialas, J.; Hadjarapoglou, L. *Chem. Ber.* **1991**, 124, 2377; [b] Adam, W.; Chan, Y.-S.; Cremer, D.; Gauss, J.; Scheutzow, D.; Schindler, M. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 2800

²³ Nach Beendigung dieser Arbeit erschien ein Artikel, in dem über acetonfreie, konzentriertere Dimethyldioxiran-Lösungen berichtet wird: Gibert, M.; Ferrer, M.; Sánchez-Baeza, F.; Messeguer, A. *Tetrahedron* **1997**, 53, 8643

reomeres, nämlich das *S*-konfigurierte Epoxid **16 a**, rein erhalten werden. Die Zuordnung der Konfiguration des neuen Stereozentrums an C(2') erfolgt durch Röntgenstrukturanalyse (Abbildung 3.2).

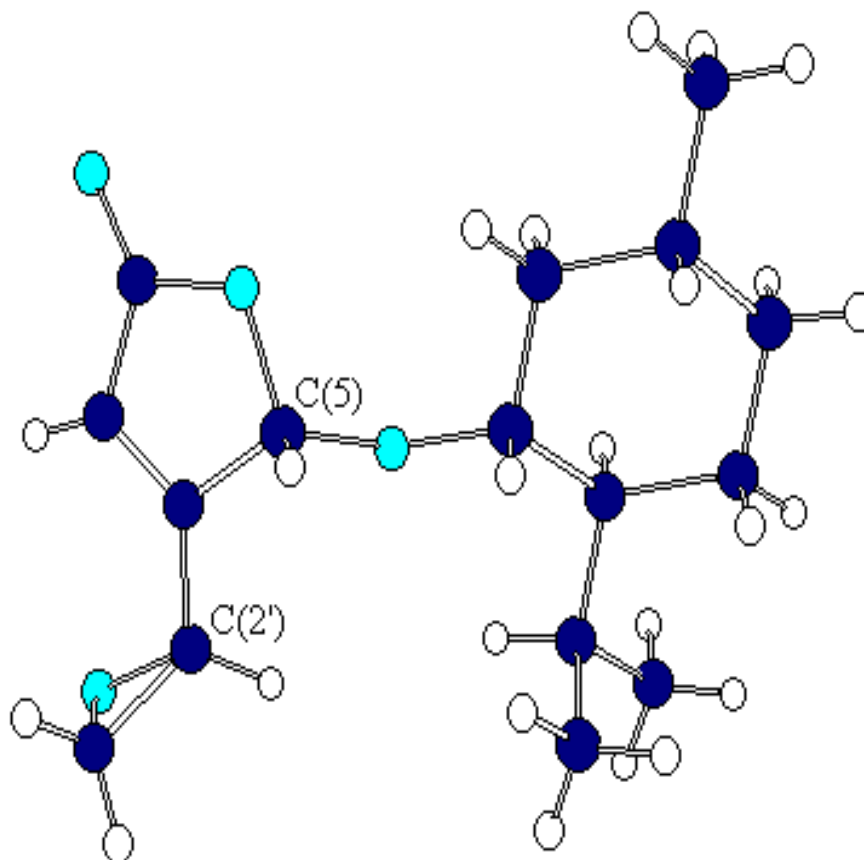


Abbildung 3.2: Röntgenstrukturaufnahme des Epoxids **16 a**²⁴

Die gute Diastereoselektivität, die bei der Epoxidierung mit Dimethyldioxiran auftritt, ist durch eine substratkontrollierte asymmetrische Induktion zu erklären, die durch die Menthyl-Gruppe hervorgerufen wird. Da eine Seite des Moleküls vom Menthyl-Rest abgeschirmt wird, greift das Epoxidierungsreagenz bevorzugt die terminale Doppelbindung von der „freien“ Seite aus an (Abbildung 3.3).

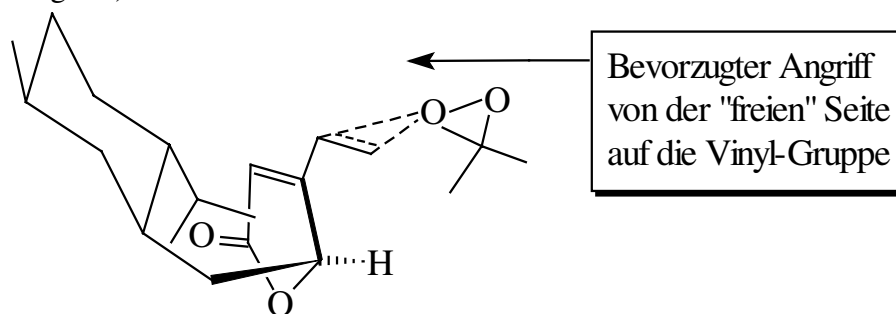


Abbildung 3.3

²⁴ Die Kristalldaten und Strukturverfeinerung befinden sich im Anhang.

3.2.2. Potentielle Verwendbarkeit des Epoxids in der Naturstoffsynthese

4-(Oxiran-2*S*-yl)-5*S*-(*L*)-menthyloxyfuran-2(5*H*)-on **16 a** besitzt die richtige Stereochemie an C(2'), um als potentieller Vorläufer für eine diastereoselektive Synthese des in der Natur vorkommenden Manoalids **1** (oder allgemein von Pyranofuranonen) zu dienen.

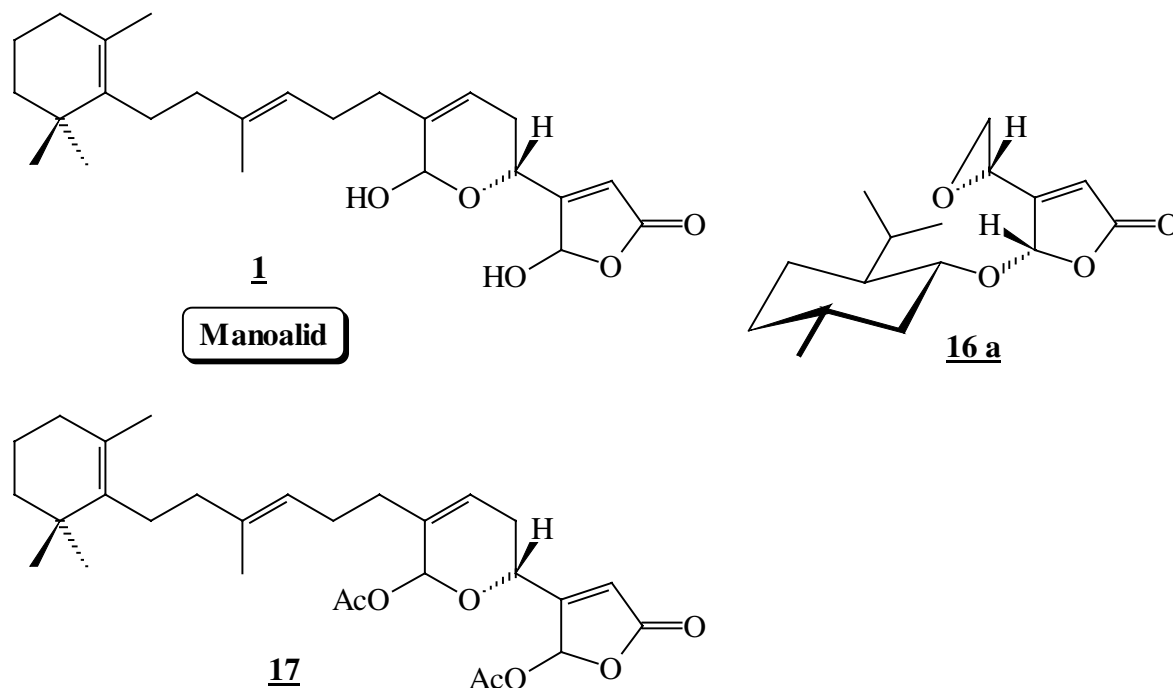


Abbildung 3.4

Neben den bereits in der Einleitung angesprochenen pharmakologischen Eigenschaften dieser Substanz ist eine weitere Anwendung einer doppelt acetylierten Form von Manoalid bekannt geworden. 1994 berichtete eine japanische Arbeitsgruppe über die Isolation von Manoalid-Acetat **17** aus dem marinen Schwamm *Hyrtios erecta* aus den Gewässern vor Amani Island (Japan)²⁵. Die Manoalid-Acetate weisen *in vivo* Antitumor-Aktivität an P388-Leukämiekranken Mäusen auf. Sie unterdrücken die DNA-relaxierende Aktivität von Mäuse-DNA-Topoisomerase I und die DNA-zerstörende Aktivität von Kälber-Thymus-Topoisomerase II. Die interessanten pharmakologischen Eigenschaften dieser Substanzklasse haben viele Arbeitsgruppen zur Entwicklung von Totalsynthesen von Manoalid angetrieben. Eine Übersicht hierzu bietet J. COOMBS²⁶. Erst vor kurzem veröffentlichte P. KOCIENSKI eine weitere, elegante Totalsynthese von Manoalid²⁷. Entscheidende Schritte sind eine 1,2-Metallat-Umlagerung eines *higher order*-Cuprats^{28,29} und eine Palladium(0)-katalysierte Carbonylierung, um den zentralen

²⁵ Kobayashi, M.; Okamoto, T.; Hayashi, K.; Yokoyama, N.; Sasaki, T.; Kitagawa, I. *Chem. Pharm. Bull.* **1994**, *42*, 265

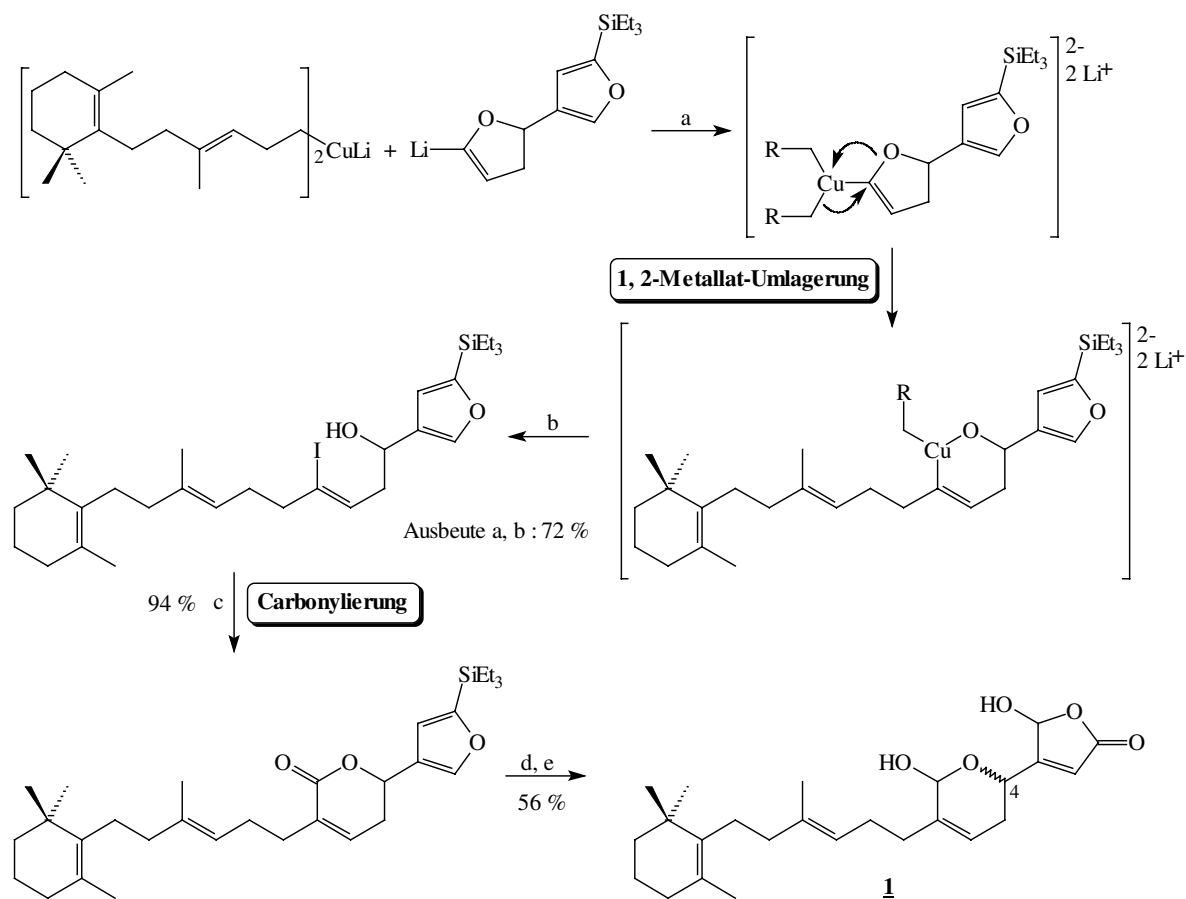
²⁶ Coombs, J. *Dissertation in Vorbereitung* Universität Hannover **1997**

²⁷ Pommier, A.; Kocienski, P. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1997**, 1139

²⁸ Hareau-Vittini, G.; Kocienski, P.; Reid, G. *Synthesis* **1995**, 1007

²⁹ Taylor, R. J. K. „*Organo Copper Reagents - A practical approach*“, Oxford University Press, **1994**

δ -Lacton-Ring aufzubauen. Abschließende Reduktion zum δ -Lactol und Singulett-Sauerstoffoxidation ergeben Manoalid **1** (Schema 3.8).



Bedingungen : a) Et₂O/DMS 1 : 1, -40 °C; b) 4 eq I₂, -30 °C; c) (Ph₃P)₄Pd, ⁱPr₂NEt, THF/MeOH, CO (2 atm), 60 °C, 1 d; d) DIBAH, DCM, -80 °C; e) O₂, hv, Bengalrosa, MeOH, -80 °C

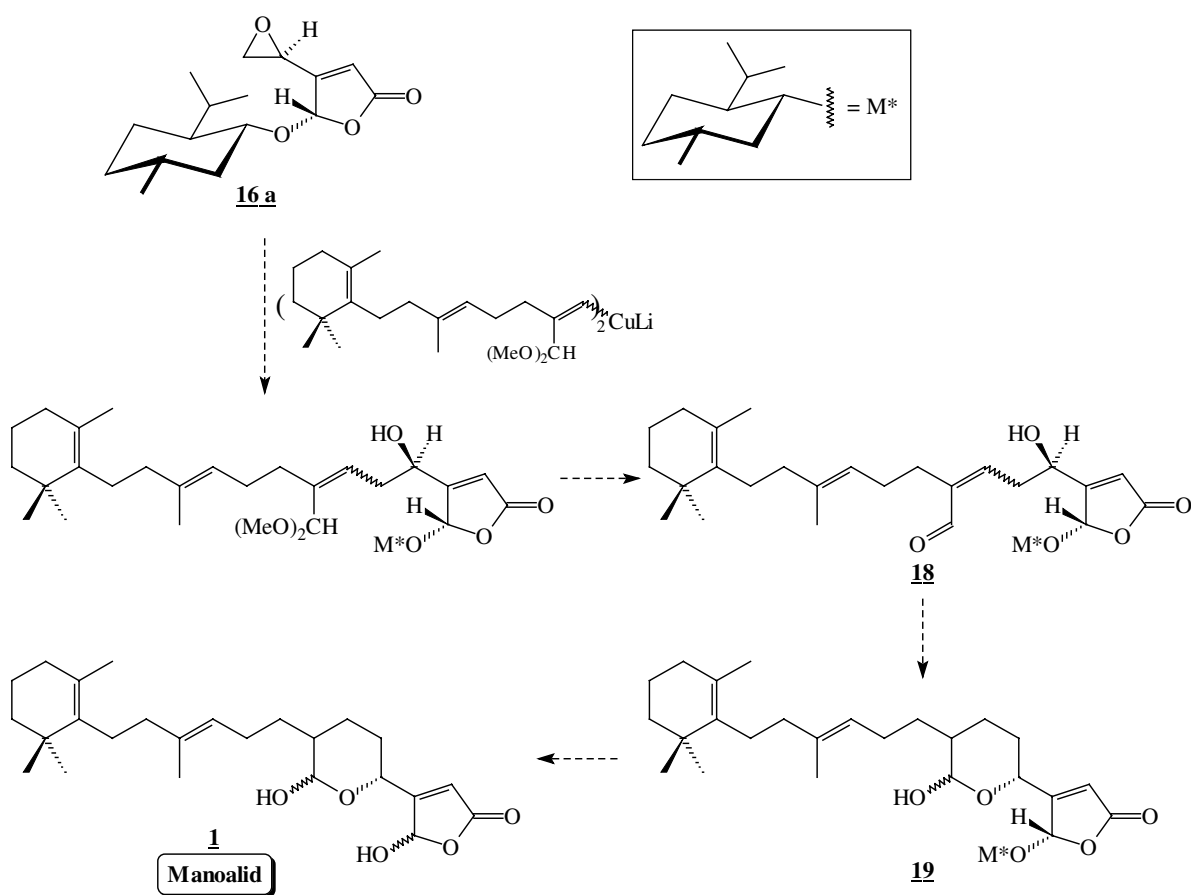
Schema 3.8

Die bislang bekannten Totalsynthesen produzieren Manoalid **1** lediglich als C(4)-Isomerenmisch. Eine Kontrolle des Stereozentrums^{30,31} C(4) böte den Zugang zu epimerenreinem Manoalid oder entsprechenden Pyranofuranonen.

Eine mögliche Synthesestrategie wird in Schema 3.9 illustriert. Den Schlüsselbaustein bildet hierbei das diastereomerenreine 4-(Oxiran-2*S*-yl)-5*S*-(*L*)-menthyloxyfuran-2(5*H*)-on **16 a**.

³⁰ Amoo, V. E.; De Bernardo, S.; Weigle, M. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 2401

³¹ Vergleiche dazu aber auch Butler, M. S.; Capon, R. J. *Aust J. Chem.* **1992**, 45, 1705 und darin : note added in proof (p. 1743)



Schema 3.9

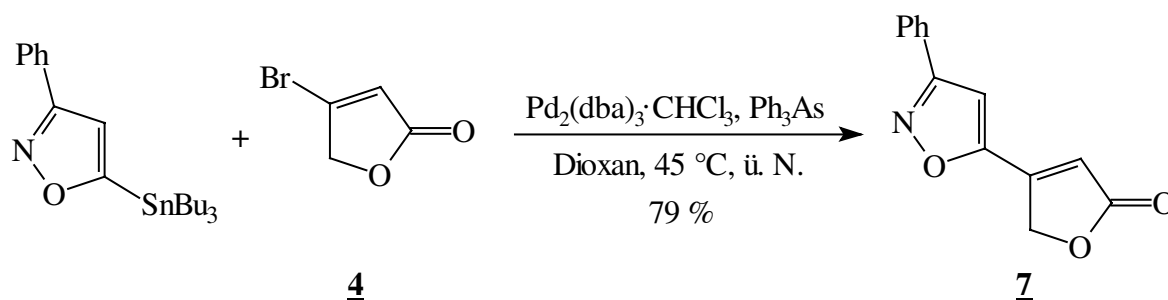
Die Öffnung des Epoxidrings mit einem Vinylcuprat sollte weitestgehend selektiv an der sterisch weniger gehinderten Seite erfolgen; elektronisch gesehen ist ein Angriff an dieser Stelle ebenso begünstigt. Mit dieser Operation wird das gesamte Manoalid-Molekül in einem Schritt sofort geschützt aufgebaut. Durch Rühren in 1 N Salzsäure/THF sollte die Formyl-Gruppe selektiv ohne Furanon-Hydrolyse selektiv freigelegt werden können. Man erhält auf diese Weise ein E/Z-Gemisch des menthylgeschützten *seco*-Manoalid **18**. Durch die wohl etablierte Methodik der photochemisch induzierten Isomerisierung (siehe Kapitel 6.4.3.) gelingt der Ringschluß zum δ -Lactol problemlos. Damit sollte sich der Zugang zu einem menthylgeschützten Manoalid eröffnen. Die entgültige Entschützung zum Naturstoff Manoalid **1** kann durch eine geeignete Hydrolyse-Technik erfolgen. Denkbar wäre auch eine vollständige Hydrolyse schon auf der Stufe des geschützten *seco*-Manoalids **18**. Die Photo-Isomerisierung von *seco*-Manoalid ist literaturbekannt und führt in 60 % Ausbeute zu Manoalid **1**³².

Aufgrund der hohen Selektivität des Dimethyldioxiran-Angriffes bei der Epoxidierung ist das chirale Startmaterial auf sehr einfache Weise zugänglich und bietet potentiell einen attraktiven, konvergenten und diastereoselektiven Zugang zur Klasse der Pyranofuranone.

³² Bury, P.; Hareau, G.; Kocienski, P.; Dhanak, D. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 8793

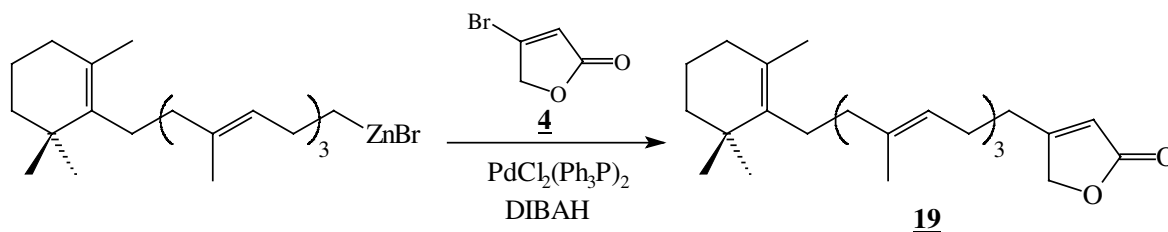
3.2.3. Synthese von diastereomerenreinen Pyrrolidinylfuranonen

Zur Darstellung von ungesättigten Stickstoff-Heterocyclen mit butenolider Endgruppe existiert bereits eine bewährte, von uns entwickelte Methode¹⁰. Die entscheidende Idee hierbei war die vorweg genommene Synthese des Aza-Ringsystems als Stannylverbindung. Die so dargestellten Stannane fungieren als Träger des Heterocyclus und können in Reaktion mit verschiedenen 4-Bromfuran-2(5H)-onen unter milden STILLE-Bedingungen zum Aufbau der gewünschten bicyclischen Konjugate genutzt werden (Vergleiche dazu auch Kapitel 7). Das Konzept wurde bei der Synthese von 4-(3-Phenylisoxazol-5-yl)furan-2(5H)-on **7** angewandt (Schema 3.10).



Schema 3.10

Zur Synthese *gesättigter* Stickstoff-Heterocyclen mit butenolider Endgruppe ist diese Methode jedoch nicht mehr anwendbar. Die Möglichkeit der sp^3 - sp^2 -Kupplung im Zusammenhang mit 4-Bromfuran-2(5H)-onen beschränkt sich auf sehr wenige literaturbekannte Synthesen. E.-I. NEGISHI³³ konnte 1980 durch Palladium(0)-vermittelte Kupplung verschiedener Homoallylzinkhalogenide mit Tetronsäurebromid **4** unter anderem Mokupalid **19** herstellen (Schema 3.11), welches zwei Jahre zuvor von P. J. SCHEUER³⁴ isoliert und charakterisiert worden ist.



Schema 3.11

Diese sogenannte konjugate Substitution konnte nur am Tetronsäurebromid erfolgreich angewandt werden; sie scheiterte bei der Übertragung der Bedingungen auf höher oxygenierte Furanone³⁵. Der Grund für das Versagen dieser *per se* sehr milden Reaktion liegt wahrscheinlich an der Labilität der 5-alkoxy-substituierten Furanone gegenüber Lewisäuren³⁶.

³³ Kobayashi, K.; Negishi, E.-I. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 5223

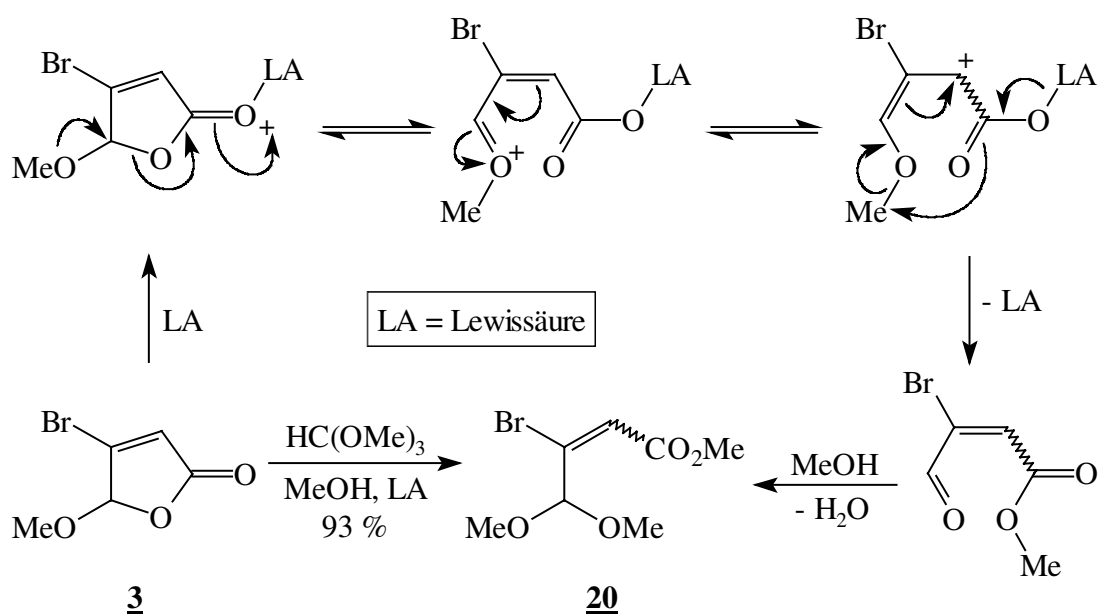
³⁴ Yunker, M. B.; Scheuer, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 307

³⁵ Lattmann, E. *Diplomarbeit* Universität Hannover **1992**

³⁶ van Oeveren, A.; Feringa, B. L. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 8437

Diese Eigenschaft kann dazu genutzt werden, 4-Brom-5-methoxyfuran-2(5H)-on **3** in das Vollacetal **20** zu überführen. Durch Reaktion mit Titan-tetrachlorid in Methanol wurde das Produkt in 93 % Ausbeute erhalten.

Eine Lewis-säuren-assistierte Ringöffnung mit intramolekularem Methyl-Transfer und nachfolgende Acetalisierung führen zu dem Vollacetal **20**, welches vorwiegend in E-Konfiguration vorliegt (Schema 3.12)³⁷.



Schema 3.12

Um zu einem gesättigten Stickstoff-Heterocyclus mit butenolider Endgruppe zu gelangen, können verschiedene Methoden ins Auge gefasst werden. Die einfachste Methode scheint die des sequentiellen Aufbaus des Ringsystems zu sein. Bedenkt man jedoch die immer wieder beobachtete Problematik der relativen Empfindlichkeit höher oxygenerter Furanone gegenüber (Lewis-)Säuren und Basen, so liegt nahe, daß die Heterocyclen-Synthese möglichst ohne drastische Bedingungen und am besten konvergent durchgeführt werden sollte.

Eine derartige Synthese, die die oben genannten Kriterien erfüllt, wird im nächsten Kapitel behandelt.

³⁷ Lattmann, E.; Hoffmann, H. M. R. *Synthesis* **1996**, 155

4. Die 1,3-dipolare Cycloaddition als schneller Zugang zu Pyrrolidinylfuranonen

4.1. Einleitung

Cycloadditionen gehören zu den effizientesten Methoden zur Darstellung von Heterocyclen. Die 1,3-dipolare Cycloaddition ist ebenso wie die Diels-Alder-Reaktion von sehr großer Bedeutung, um schnell und elegant cyclische Systeme aufzubauen.

Ein 1,3-Dipol ist eine Spezies, die durch zwitterionische Oktett-Strukturen zu beschreiben ist³⁸. Allen 1,3-Dipolen ist ein allylanionenartiges π -Elektronensystem gemein, in dem vier Elektronen in drei parallel angeordneten π -Atomorbitalen angeordnet sind. Im Unterschied zum Allylanion, dessen mittleres Kohlenstoffatom ladungsfrei ist, besitzen die 1,3-Dipole ein Onium-Zentrum *b*, dessen positive Ladung die negative Ladung kompensiert, die in den Oktettstrukturen auf die Zentren *a* und *c* verteilt ist¹¹.

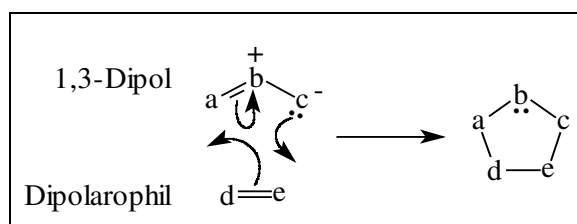


Abbildung 4.1

Die 1,3-dipolare Cycloaddition von Nitronen und Nitriloxiden an Alkine und Alkene sind vielfach zur Synthese von Isoxazolidinen und Isoxazolen genutzt worden³⁹. Auch wir haben in der Vergangenheit von diesem vielseitigen Werkzeug zur Darstellung von Aza-, Oxaza-Heterocyclen in Verbindung mit der Butenolid-Chemie Gebrauch gemacht¹⁰.

Werden 1,3-Dipole an Alkene addiert, so entstehen gesättigte Heterocyclen. Die Cycloaddition ist deshalb die geeignete Reaktion und führt zu einer neuen Klasse von Azacyclen, die mit dem Furanon-Ring verknüpft sind. Durch Addition eines Azomethin-Ylids an Vinylfuranone entstehen Pyrrolidinylfuranone.

Es gilt nun, Bedingungen zu finden, unter denen auch ein höher oxygeniertes Vinylfuranon mit dem 1,3-Dipol koexistent ist. Als Modell-Dipolarophil wurde zunächst das bekannte 4-Vinylfuran-2(5*H*)-on **6** ausgewählt. Die an dem Stammsystem erprobten Bedingungen sollten dann als Parameter für die Cycloaddition mit dem chiralen 4-Vinyl-5*S*-(*L*)-menthyloxyfuran-2(5*H*)-on **10 a** dienen.

³⁸ Houk, K. N.; Sims, J.; Duke, Jr., R. E.; Strozier, R. W.; George, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 7287;

Houk, K. N.; Sims, J.; Watts, C. R.; Luskus, L. J. *ibid.* **1973**, *95*, 7301

³⁹ Padwa, A. „1, 3-Dipolar Cycloadditions“ Wiley & Sons, New York **1984**

4.2. Die Dipol-Komponente

Um Pyrrolidinylfuranone durch die 1,3-dipolare Cycloaddition darzustellen, muß man ein Vinylfuranon mit einem Azomethin-Ylid als Dipol umsetzen. Es existieren verschiedene Methoden zur Generierung eines Azomethin-Ylids:

Eine bekannte Methode ist die Generierung eines Azomethin-Ylids unter Protonenkatalyse. Setzt man beispielsweise N-Trimethylsilylmethyl-N-methoxymethyl-Benzylamin **22 a** Trifluoressigsäure aus, so wird durch Protonierung der Methoxygruppe die Bildung des Benzylazomethin-Ylids *in situ* initiiert (Variante A). Man erhält so den für das Modell-System brauchbaren achiralen 1,3-Dipol in einer sauberen Reaktion als nicht isolierbares Intermediat.

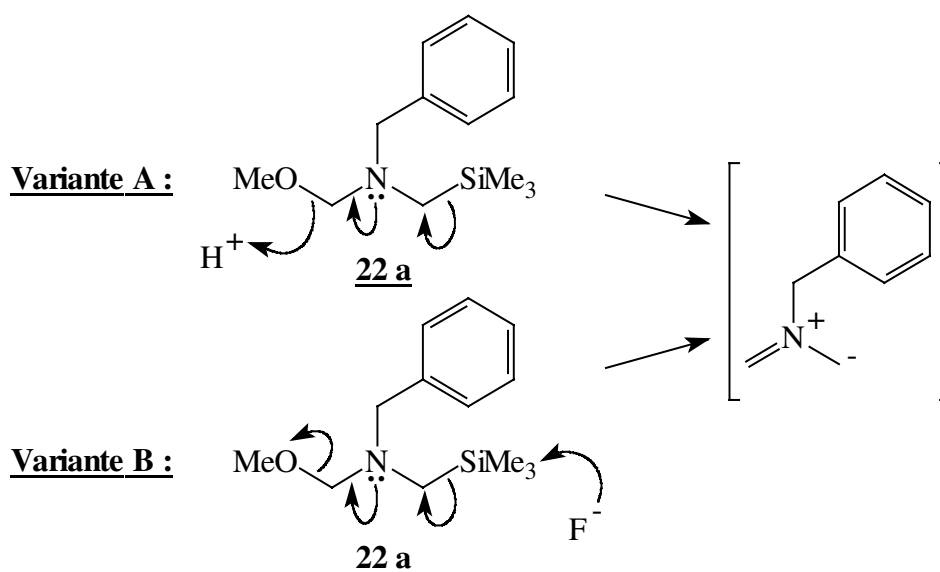


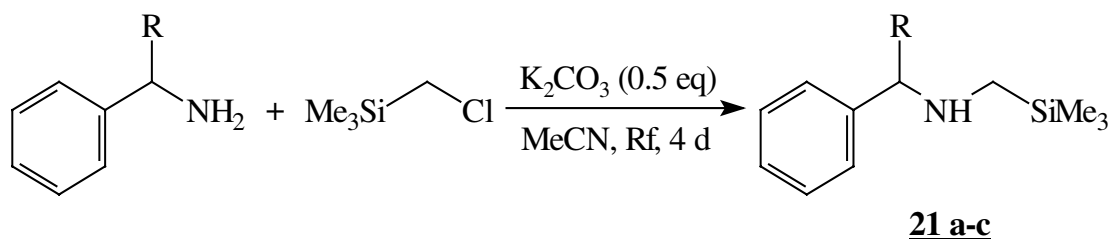
Abbildung 4.2

Die in Hinblick auf das sensitive 5-Alkoxyfuranon interessante Art der Erzeugung ist der unter neutralen Bedingungen stattfindende Lithiumfluorid-induzierte Zerfall von N-Trimethylsilylmethyl-N-methoxymethyl-Benzylamin **22 a** zum 1,3-Dipol (Variante B)⁴⁰.

Eine deutliche Ausbeuteverbesserung wird beim Einsatz von Ultraschall beobachtet. Die Erhöhung der Ausbeute durch Sonifizierung ist mit dem Vorliegen eines Heterogen-Phasensystems erklärbar. Die schlechte Löslichkeit von Lithiumfluorid in Acetonitril läßt sich durch ultraschallvermittelte Oberflächeneffekte weitestgehend kompensieren, was zur genannten Ausbeuteverbesserung und verkürzten Reaktionszeiten führt. Eine Substitution des Lithiumfluorids durch Cäsiumfluorid erweist sich hingegen nicht als vorteilhaft.

⁴⁰ Padwa, A.; Dent, W. *Org. Synth.* **1989**, *67*, 133

Derartige Azomethin-Ylid-Quellen sind leicht zugänglich. Man setzt Trimethylsilylmethylchlorid in Gegenwart eines Überschusses eines Benzylamins zu den monosubstituierten N-Trimethylsilylmethyl-benzylaminen **21 a-c** um. Die Reaktion läßt sich unter milden Bedingungen in siedendem Acetonitril mit Kaliumcarbonat in hohen Ausbeuten erfolgreich ausführen (Schema 4.1).



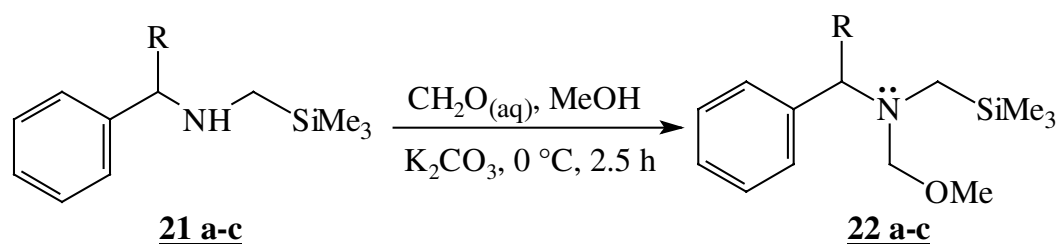
Schema 4.1

#	Amin	Produkt	Ausbeute
1	Benzylamin R = H	N-(Trimethylsilylmethyl)-Benzylamin 21 a	80 %
2	(R)-(+)-1-Phenylethylamin R = Me	N-(Trimethylsilylmethyl)-(R)-(+)-1-Phenylethylamin 21 b	81 %
3	(S)-(-)-1-Phenylethylamin R = Me	N-(Trimethylsilylmethyl)-(S)-(-)-1-Phenylethylamin 21 c	75 %

Durch den Einsatz von enantiomerenreinen Benzylaminen als Edukt in der Alkylierung mit Trimethylsilylmethylchlorid ist es möglich, chirale Azomethin-Ylide zu synthetisieren, die die Option bieten, mit dem diastereomerenreinen Vinylmenthyloxyfuranon **10 a** in einer doppelt asymmetrischen 1,3-dipolaren Cycloaddition Pyrrolidinylfuranone diastereoselektiv aufzubauen. Als günstig erhältliche, chirale Startmaterialien kommen hierbei (R)-(+)-1-Phenylethylamin und sein Enantiomeres in Betracht.

Die N-Trimethylsilylmethyl-benzylamine **21 a-c** werden nun in wässriger 40 %iger Formalin-Lösung bei 0 °C mit Kaliumcarbonat und Methanol in die entsprechenden Azomethin-Ylid-Vorläufer überführt (Schema 4.2)⁴¹. Man erhält so die destillativ abtrennbaren N-Methoxymethyl-N-(trimethylsilylmethyl)-benzylamine **22 a-c** in moderaten Ausbeuten. Eine chromatographische Reinigung an Silicagel ist nicht möglich, da Zersetzung eintritt (vgl. hierzu die Reaktion mit Trifluoressigsäure als Initiator zur Dipol-Freisetzung) und basisches Alox-Gel keine ausreichende Trennwirkung besitzt.

⁴¹ Cottrell, I. F.; Hands, D.; Kennedy, D. J.; Paul, K. J.; Wright, S. H. B.; Hoogsteen, K. J. *Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1991**, 1091



#	Edukt	Produkt	Ausbeute
1	N-(Trimethylsilylmethyl)-Benzylamin 21 a R = H	N-(Trimethylsilylmethyl)-N-methoxymethyl-Benzylamin 22 a	55 %
2	N-(Trimethylsilylmethyl)-(R)-(+)-1-Phenylethylamin 21 b R = Me	N-(Trimethylsilylmethyl)-N-methoxymethyl-(R)-(+)-1-Phenylethylamin 22 b	64 %
3	N-(Trimethylsilylmethyl)-(S)-(-)-1-Phenylethylamin 21 c R = Me	N-(Trimethylsilylmethyl)-N-methoxymethyl-(R)-(+)-1-Phenylethylamin 22 c	69 %

4.3. Reaktionsführung

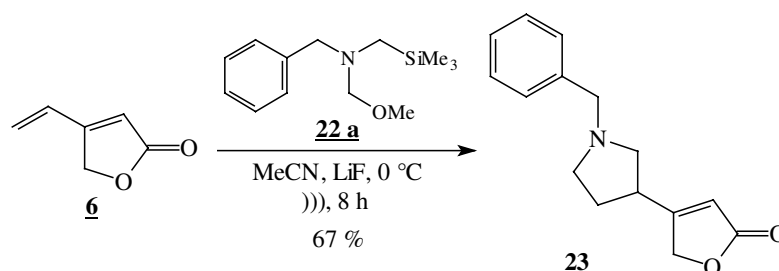
Bei der 1,3-dipolaren Cycloaddition mit Azomethin-Yliden kann man auf zweierlei Weise Asymmetrie einführen. Durch die Reaktion mit dem diastereomerenreinen Vinylmenthyl-oxifuranon **10 a** als Dipolarophil wird von der Substrat-Seite ausgehend durch die Menthyl-Gruppe im Molekül Asymmetrie induziert (Variante A).

Durch den Einsatz von chiralen Azomethin-Ylid-Äquivalenten ist es möglich, eine reagenzkontrollierte, asymmetrische Reaktionsführung zu entwickeln. Kombiniert man substrat- und reagenzkontrollierte Reaktionsvarianten, so gelangt man zur doppelt asymmetrischen Induktion, aus der heraus durch sogenannte matched/mismatched pairs besonders vorteilhafte Effekte hinsichtlich der Diastereoselektivität der Cycloaddition zu erwarten sind (Variante B)⁴². Außerdem wird der Einfluß einer Übergangsmetall-Katalyse im Hinblick auf Ausbeute und Diastereoselektivität der Addition untersucht.

⁴² Review: Masamune, S; Choy, W.; Petersen, J. S.; Sita, L. R. *Angew. Chem.* **1985**, *97*, 1-31

4.4. Ergebnisse

Um zunächst die allgemeine Anwendbarkeit der Azomethin-Ylid-Addition an Vinylfuranone zu testen, wurde das einfachste Vinylfuranon, 4-Vinylfuran-2(5H)-on **6**, in Acetonitril mit N-Methoxymethyl-N-(trimethylsilylmethyl)-benzylamin **22 a** und Lithiumfluorid umgesetzt. Die Reaktionsmischung wurde bei 0 °C mit Ultraschall behandelt.



Schema 4.3

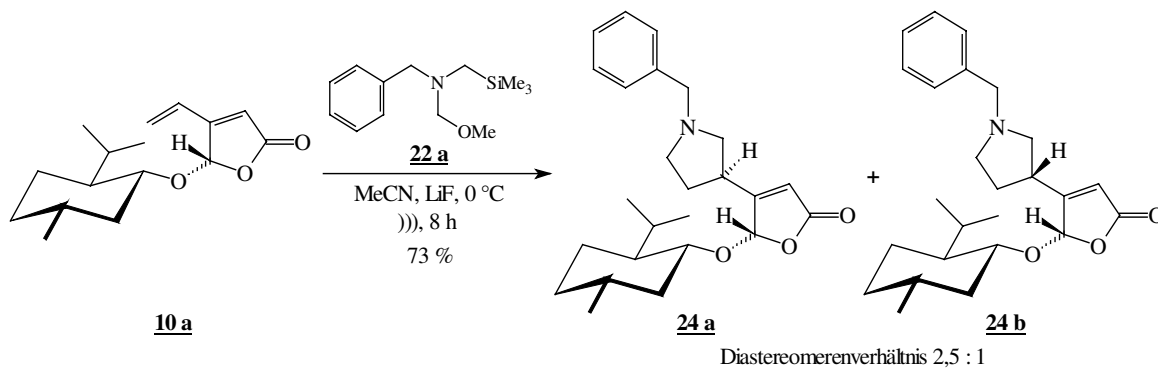
Das gewünschte Cycloaddukt 4-(N-Benzylpyrrolidin-3-yl)furan-2(5H)-on **23** wurde in 67 % Ausbeute erhalten. Es bestehen zumindest am minder oxygenierten Stammsystem keine Koexistenzprobleme. Aufgrund des Vinylogie-Prinzips findet der Angriff selektiv an der terminalen Doppelbindung statt.

Ein erstes Experiment mit Vinylfuranon **10**, das im Testversuch zunächst als Diastereomerenmisch eingesezt wurde, zeigte, daß auch am empfindlicheren, höher oxygenierten 5-Alkoxyfuranon die Gefahr der Zersetzung nicht gegeben war. Die milden Bedingungen, unter denen der 1,3-Dipol *in situ* generiert wird, werden vom Furanon-Molekül vollständig toleriert.

Die folgenden Reihenversuche wurden daraufhin mit dem diastereomerenreinen 4-Vinyl-5S-(L)-menthyloxyfuran-2(5H)-on **10 a** ausgeführt.

Variante A :

Mit 4-Vinyl-5S-(L)-menthyloxyfuran-2(5H)-on **10 a** und N-Methoxymethyl-N-(trimethylsilylmethyl)-benzylamin **22 a** als achiralem Dipol-Äquivalent wurde die Cycloaddition unter den vorangenannten Bedingungen wiederholt.

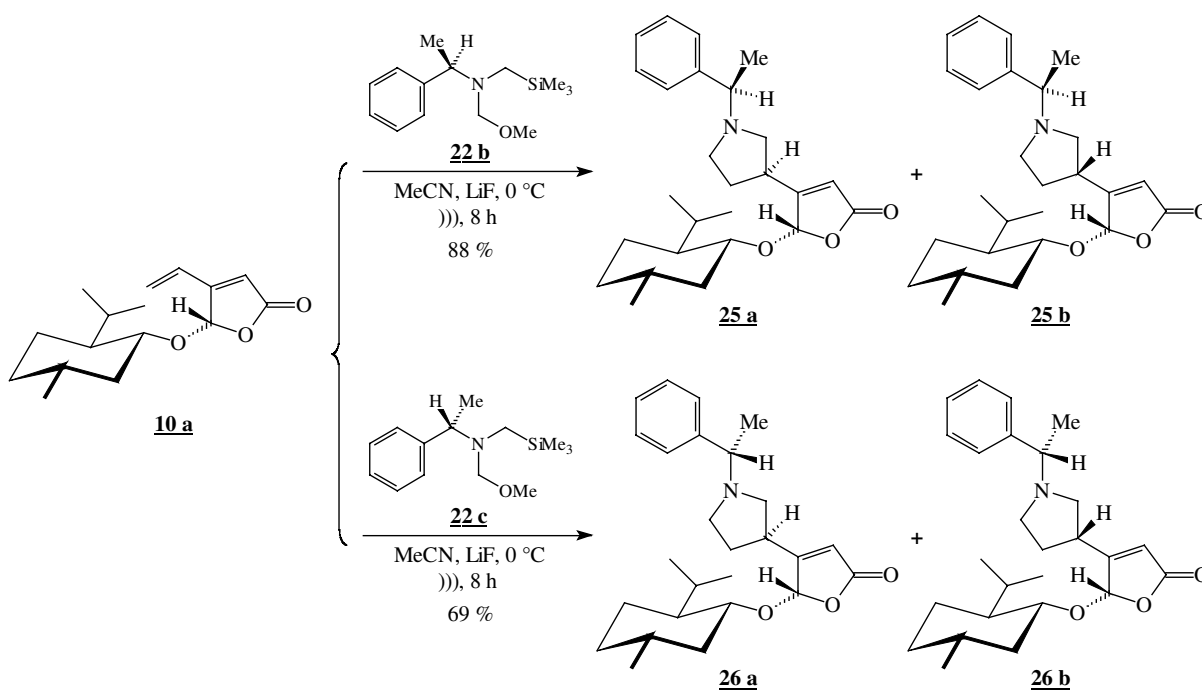


Schema 4.4

Man erhält in 73 %iger Ausbeute die diastereomeren Pyrrolidinylfuranone **24 a** und **24 b**. Das Diastereomerenverhältnis ergibt sich mit 2.5 :1 zugunsten **24 a**. Die beiden Isomere lassen sich säulenchromatographisch problemlos trennen.

Variante B :

Die bei der *einfach* asymmetrischen Cycloaddition benutzten Reaktionsparameter wurden in der folgenden Versuchsreihe für die *doppelt* asymmetrische Cycloaddition beibehalten. Statt des achiralen N-Methoxymethyl-N-(trimethylsilylmethyl)-benzylamins **22 a** wurden nun die beiden enantiomerenreinen N-Methoxymethyl-N-(trimethylsilylmethyl)-1-Phenylethylamine **22 b** und **22 c** als Dipol-Quellen verwendet (Schema 4.5).



Schema 4.5

Man isoliert in wechselnden Verhältnissen die Pyrrolidinylfuranone **25 a** und **25 b**, sowie **26 a** und **26 b** entsprechend den eingesetzten Azomethin-Ylid-Vorläufern (siehe Tabelle 4.1). Eine Trennung der Diastereomeren ist wiederum gut mittels Säulenchromatographie zu erreichen. In einem weiteren Experiment (#2) dieser Reihe wurde der Reaktionsmischung ein wenig $\text{Eu}(\text{fod})_3$ zugesetzt.

Um einen möglichen Temperatureinfluß auf die 1,3-dipolare Cycloaddition zu überprüfen, wurde eine zweite Versuchsreihe in einem Temperaturbereich von -40 bis -30 °C vorgenommen. Dabei mußte aus technischen Gründen ein normales Kühlbad mit Rührer benutzt werden. Die genauen Reaktionsbedingungen, sowie Ausbeute und Produktverhältnisse sind Tabelle 4.1 zu entnehmen.

#	Vinylfuranon	Dipol-	Bedingungen	Produkte	Ausbeute	Verhältnis
---	--------------	--------	-------------	----------	----------	------------

		Quelle				a/b
1	10 a	22 b	0 °C,))) , 8 h	25 a/ 25 b	88 %	2 : 1
2	10 a	22 b	0 °C,))) , kat. Eu(fod) ₃ , 8 h	25 a/ 25 b	74 %	2.45 : 1
3	10 a	22 b	-40 °C, MeCN/THF	25 a/ 25 b	55 %	2 : 1
4	10 a	22 c	-40 °C, MeCN/THF	26 a/ 26 b	39 %	2.92 : 1
5	10 a	22 c	0 °C,))) , 8 h	26 a/ 26 b	69 %	3.2 : 1

Tabelle 4.1

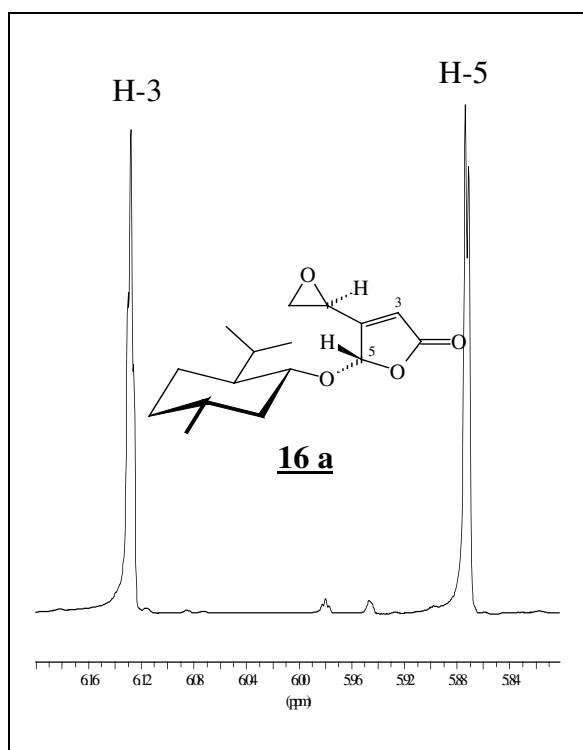
4.5. Identifikation der diastereomeren Pyrrolidinylfuranone

Untersucht man die bei der Cycloaddition erhaltenen Diastereomerenmischungen zunächst durch ¹H-NMR-Spektroskopie, so stellt man fest, daß die Furanon-Protonen H-3 und H-5 der Diastereomerenpaare immer eine charakteristische Position im Spektrum zueinander einnehmen (Abbildung 4.3). Die Lage und Signalmultiplizität des allylischen Protons H-3' im neu entstandenen Pyrrolidin-Ring enthalten hingegen keine verwertbaren Informationen, um eine entgeltige spektroskopische Zuordnung der Diastereomere treffen zu können.

Da es sich bei den diastereomerenreinen Pyrrolidinylfuranonen um erstmalig synthetisierte Verbindungen handelt, existieren keine Literatur-Daten (z. B. NMR, Drehwerte), die eine Zuordnung gestatten. Als letztes und gleichsam effizientestes Mittel zur Strukturaufklärung verbleibt die Röntgenstrukturanalyse an Einkristallen. Obwohl die Einführung der Menthyl-Gruppe im Furanon-Molekül in erster Linie als chirales Auxiliar gedacht ist, so induziert sie häufig auch Kristallinität der Verbindungen. Aber sämtliche Pyrrolidinylfuranone wurden als gelbe Öle isoliert, die auch bei tieferer Temperatur nicht zum Kristallisieren neigen.

An dieser Stelle helfen die bei den Oxiranylmethylfuranonen **16 a** und **16 b** gewonnenen Erkenntnisse weiter :

Die Reaktion von epimerenreinem 4-Vinyl-5S-(L)-menthylfuran-2(5H)-on **10 a** mit Dimethyldioxiran ergibt ein Diastereomerenmisch der korrespondierenden Epoxide (Kapitel 3.2.1.). Auffällig in dem ¹H-NMR-Spektrum der Epoxide ist wiederum die Lage der Furanon-Protonensignale H-3 und H-5 der Diastereomeren relativ zueinander. Die Signal-Anordnung stimmt mit der in den Spektren der Pyrrolidinylfuranone (*vide infra*) beobachteten Lage gut überein.



Ausschnitte der $^1\text{H-NMR}$ -Spektren (400 MHz, CDCl_3) von den Verbindungen **16 a**, **16 a/ 16 b** und **26 a/ 26 b**:

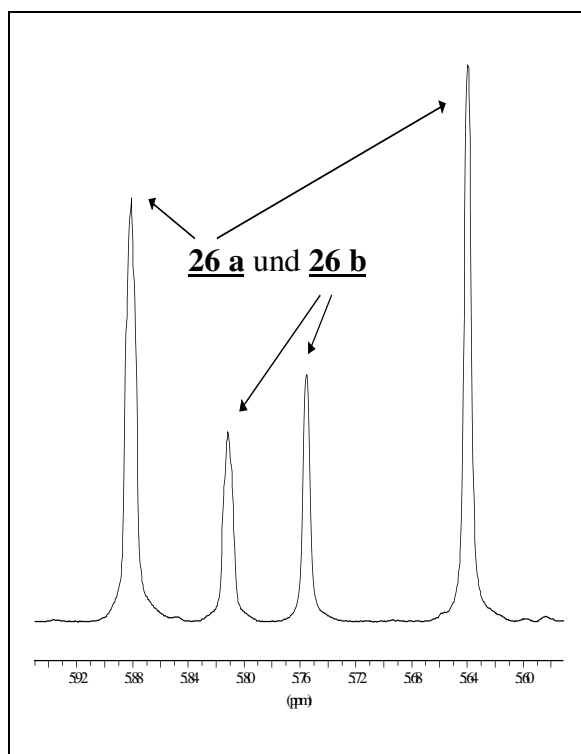
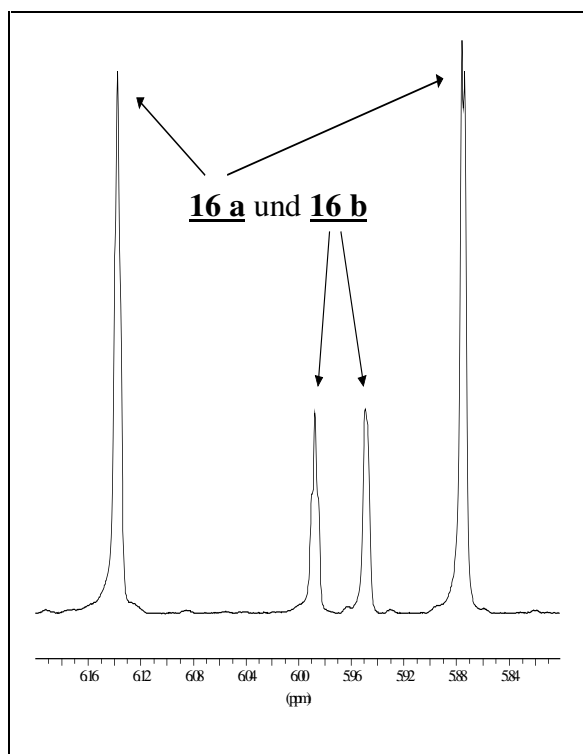
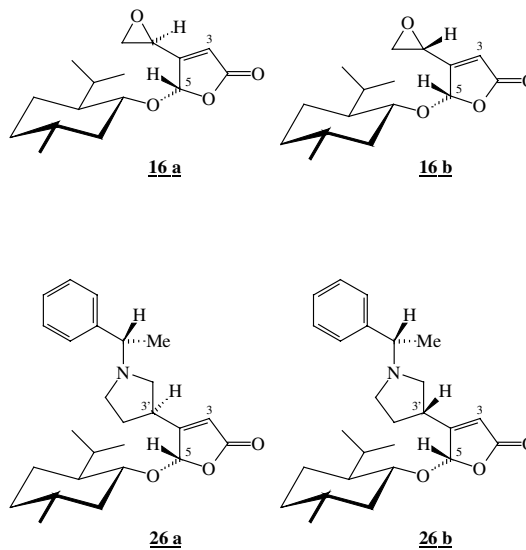


Abbildung 4.3: Identifikation der diastereomeren Pyrrolidinylfuranone

Die Stereochemie der sehr kristallinen Oxiranylmenthyloxyfuranone konnte durch Röntgenstrukturanalyse und NMR-Spektroskopie am Isomeren **16 a** vollständig aufgeklärt werden (Kapitel 3.2.1.).

Somit sind nun auch die Signale der Diastereomere eindeutig einer bestimmten Struktur zuzuweisen: die „äußeren“ Protonensignale gehören zur Verbindung **16 a**, während das zweite Signalpaar dem isomeren Epoxid **16 b** zuzuordnen ist.

Offensichtlich beeinflußt das neue allylische Stereozentrum C(3') die relative Verschiebung der Protonen in charakteristischer Weise unabhängig von der Art des Ringsystems, so daß eine Zuordnung der Signale zu den Diastereomeren bei den Epoxiden und auch in Relation zu den Pyrrolidinylfuranonen zulässig ist.

Daraus ergibt sich, daß das im Überschuß entstandene Pyrrolidinylfuranon **26 a** am Stereozentrum C(3') *R*-konfiguriert ist.

Da sich allgemein unabhängig von den N-Benzyl-Substituenten des Pyrrolidinrings bei allen dargestellten Pyrrolidinylfuranonen diese Signalanordnung ergibt, können die Isomere eindeutig stereochemisch anhand ihrer Protonenspektren identifiziert werden.

4.6. Zusammenfassung der Ergebnisse

B. L. FERINGA setzte 5*R*-(L)-Menthyloxyfuran-2(5*H*)-on mit verschiedenen Diazo-Verbindungen, Nitriloxiden, Nitronen und Azomethin-Yliden in der 1,3-dipolaren Cycloaddition um. Aus früheren Experimenten war ersichtlich, daß sich das epimerenreine Menthyloxyfuranon als ein sehr guter Partner in asymmetrischen Diels-Alder-Cycloadditionen erwiesen hatte⁴³. FERINGA konnte in seinen Studien zeigen, daß dieses einfache chirale Furanon auch in der 1,3-dipolaren Cycloaddition ein gutes, Asymmetrie induzierendes Dipolarophil darstellt. In günstigen Fällen erzielte er vollständige Diastereoselektivität in der Cycloaddition.

Die hohe Selektivität erklärt sich durch einen bezogen auf die Papierebene überwiegend von der Oberseite erfolgenden Angriff des Dipols auf das Furanon, da die Unterseite des Moleküls relativ gut durch die raumerfüllende Menthyloxy-Gruppe abgeschirmt wird (Abbildung 4.4).

⁴³ [a] de Jong, J. C.; van Bolhuis, F.; Feringa, B. L. *Tetrahedron : Asym.* **1991**, *2*, 1247; [b] Feringa, B. L.; de Jong, J. C. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 1125; [c] Feringa, B. L.; de Lange, B.; de Jong, J. C. *ibid.* **1989**, *54*, 2471; [d] de Jong, J. C.; Jansen, J. F. G. A.; Feringa, B. L. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 3047

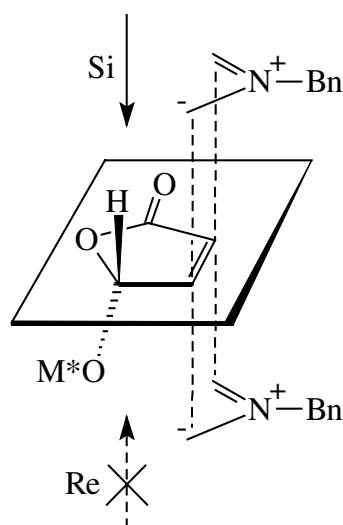


Abbildung 4.4

An dem Stammsystem erfüllt (L)-Menthol die Aufgabe als chirales Auxiliar. Durch die Darstellung des epimerenreinen 4-Vinyl-5*S*-(L)-menthyloxyfuran-2(5*H*)-ons **10 a** kann man jetzt sowohl in synthetischer als auch in geometrischer Hinsicht einen Schritt weiter gehen. Aufgrund des Vinylogieprinzips gibt die Furanon-Doppelbindung ihre Reaktivität an die terminale Doppelbindung weiter. Auch 1,3-dipolare Cycloadditionen werden daher an der endständigen Doppelbindung stattfinden. Inwieweit die Menthyloxy-Gruppe noch in der Lage ist, auch den Bereich der entfernteren Doppelbindung zu beeinflussen, bleibt zu klären.

Für eine umfassende Beurteilung sollte in diesem Zusammenhang auch die bereits in Kapitel 3.2.1. vorgestellte Epoxidierung des epimerenreinen Vinylmenthyloxyfuranons **16 a** mit Dimethyldioxiran einbezogen werden. Es wurde durch die asymmetrische Induktion von der Substrat-Seite ausgehend ein Diastereomerenüberschuß von 74 % zugunsten des *S,S*-Isomeren erzielt. Hieran wird erneut die dirigierende Kraft des chiralen Auxiliars Menthol evident. Anschaulich kann dieses Ergebnis wiederum durch die abschirmende Wirkung der Menthyloxy-Gruppe, die den „freien“ Bereich des Furanon-Rings (Abbildung 3.3) und in etwas abgeschwächter Weise auch die Vinylgruppe abschirmt, erklärt werden. So erfolgt in diesen Fällen ein Reagenz-Angriff hauptsächlich von der „ungeschützten“ Seite.

Betrachtet man nun das Diastereomerenverhältnis der Pyrrolidinylfuranone **24 a** und **24 b**, die durch die Cycloaddition des achiralen Benzyl-Azomethin-Ylids mit Vinylfuranon **10 a** entstanden sind, so stellt man fest, daß die Diastereoselektivität nicht mehr in dem Maße zum Tragen kommt, wie es bei der Epoxidierung des Vinylfuranons der Fall war. Die Menthyloxy-Gruppe kann in dieser Reaktion nicht mehr genug Einfluß auf die terminale Doppelbindung ausüben, so daß auch das zweite Diastereomer in größeren Mengen gebildet wird. Um die Diastereoselektivität bei der Cycloaddition zu verbessern, sind verschiedene Ansatzpunkte denkbar. Man kann die Reaktionstemperatur variieren. Dies geschieht zum einen im Hinblick auf eine thermodynamische Kontrolle der Reaktion und zum anderen auf eine Einschränkung der potentiell möglichen Rotation der Vinyl-Gruppe im Molekül. Für die asymmetrische Cycloaddition ist es entscheidend, ob eine cisoide oder transoide Konformation des Vinylmenthyl-

oxyfuranons gegeben ist. Das einfachste Vinylfuranon **6** wurde auf sein Verhalten als En-Komponente in der Diels-Alder-Reaktion mit verschiedenen Dienophilen untersucht. Es wurden jedoch in keinem Fall Diels-Alder-Addukte mit Vinylfuranon als En-Komponente entdeckt⁴⁴. Diese Ergebnisse deuten auf eine transoide Lage der Vinyl-Gruppe hin.

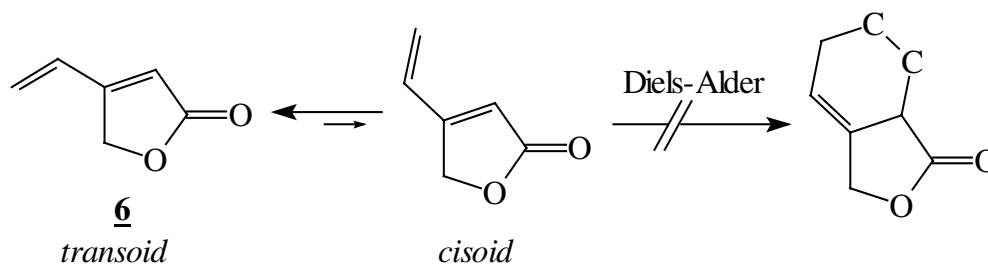


Abbildung 4.5

Eine Erhöhung der Diastereoselektivität bei der Cycloaddition sollte aber, wenn eine einfache asymmetrische Induktion nicht ausreichend ist, durch eine *doppelt* asymmetrische Reaktionsführung erzwungen werden können. Eine derartige Strategie ist durch den Einsatz von chiralen Benzyl- oder Naphthylaminen bei der Synthese der Azomethin-Ylid-Vorläufer durchzuführen. Man kann auf diese Weise auch von Reagenzseite aus den Verlauf der Addition mit beeinflussen. Bei der Reaktion mit N-Methoxymethyl-N-(trimethylsilylmethyl)-1-(R)-(+)-phenylethylamin **22 b** als chiraler Azomethin-Ylid-Quelle ist gegenüber der Reaktion mit dem achiralen Azomethin-Ylid (Quelle: **22 a**) eine Verschlechterung der Diastereoselektivität zu verzeichnen (2 : 1 vs. 2.5 : 1 *R/S*). Läßt man jedoch das enantiomere N-Methoxymethyl-N-(trimethylsilylmethyl)-1-(S)-(-)-phenylethylamin **22 c** als Azomethin-Ylid-Quelle wirken, so verändert sich das Diastereomerenverhältnis positiv. Man erhält in einem Verhältnis von ca. 3.2 : 1 das Hauptisomer **26 a**.

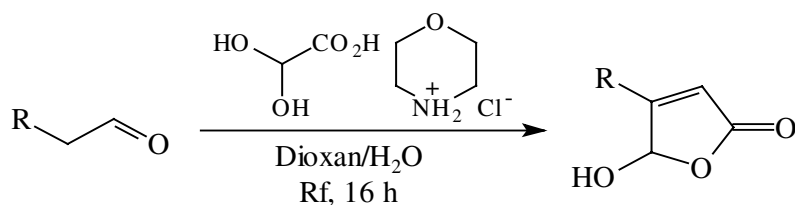
Eine Temperaturabsenkung auf -40 °C beeinflusst den generellen Trend nur unwesentlich. Die Ausbeute sinkt um durchschnittlich etwa 15 - 20 % gegenüber den Ultraschall-Experimenten. Dies ist auf eine schlechtere Durchmischung des heterogenphasigen Systems zurückzuführen; eine Resolution ist daher nicht zu erwarten.

Die Ergebnisse zeigen, daß sich eine doppelt asymmetrische Reaktionsführung generell positiv auf den Diastereomerenüberschuß auswirkt. Mit dem Azomethin-Ylid, generiert aus N-Methoxymethyl-N-(trimethylsilylmethyl)-1-(S)-(-)-Phenylethylamin **22 c**, und dem chiralem Substrat 4-Vinyl-5*S*-(L)-menthyloxyfuran-2(5*H*)-on **10 a** liegt ein sogenanntes „matched pair“ vor. Der Synergismus der sterischen Eigenschaften der Reaktanten wirkt sich positiv auf das Diastereomerenverhältnis aus. Hingegen führt das Zusammentreffen des enantiomeren Azomethin-Ylids mit dem Vinylfuranon zu einer Verringerung des Überschusses. Vorteilhaft hingegen erscheint der Zusatz von geringen Mengen von Übergangsmetallsalzen (hier: $\text{Eu}(\text{fod})_3$). Man kann auf diese Weise das Diastereomerenverhältnis bei der ungünstigeren Reagenz/Substrat-Kombination wieder anheben.

⁴⁴ Coombs, J. *Unveröffentlichte Ergebnisse*

5. Die Synthese von 5-Hydroxyfuranonen nach WERMUTH

Einen sehr einfachen Zugang zu 3-Alkyl- und 3-Aryl-4-Hydroxybutenoliden bietet die one-pot-Methode nach C. G. WERMUTH⁴⁵:



R = Alkyl, Aryl, Halogen, Sulfonyl, ...

Schema 5.1

In einer Mannich-ähnlichen Aminoalkylierung werden enolisierbare Aldehyde mit Glyoxylsäuremonohydrat (Dihydroxyessigsäure) und Morpholinhydrochlorid zunächst zu den entsprechenden 3-substituierten 2-Morpholino-Butanoliden umgesetzt. Unter sauren, wässrigen Bedingungen findet abschließend die Eliminierung von Morpholin statt, die das gewünschte 5-Hydroxybutenolid erzeugt (Abbildung 5.1).

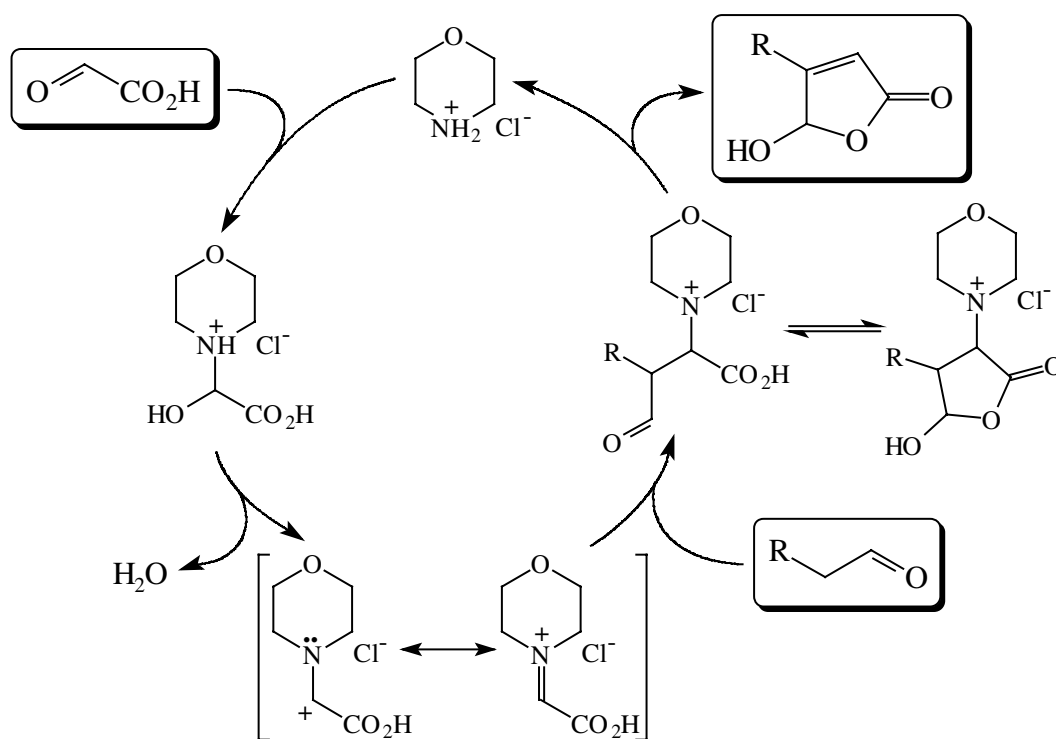
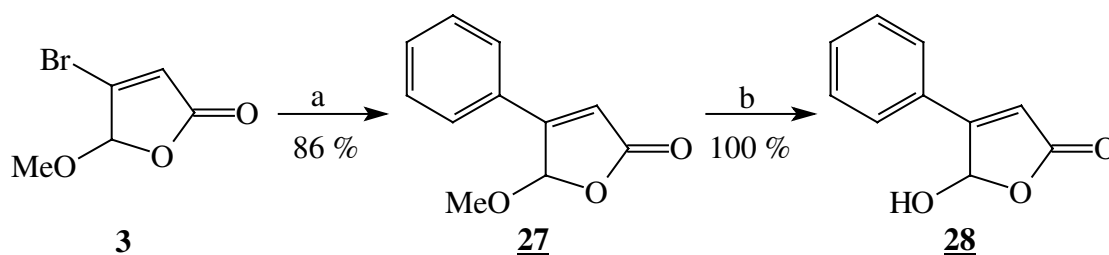


Abbildung 5.1

⁴⁵ Bourguignon, J. J.; Wermuth, C. G. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 4889

Auf diesem direkten Wege sind eine Vielzahl unbekannter Furanone sehr schnell synthetisierbar. Diese Route vervollständigt eine Reihe weiterer Synthese-Methoden und ermöglicht es, in einer Stufe direkt zu den Hydroxyfuranonen zu gelangen. 4-Phenyl-5-hydroxyfuranon **28** war bisher nur in einer zweistufigen Reaktionsfolge erfolgreich zu synthetisieren:



Bedingungen : a) Phenyltributylstannan, PdCl₂(Ph₃P)₂, MeCN/THF, 35 °C, 2 d; b) 30 %ige H₂SO₄, Rf, 1 h

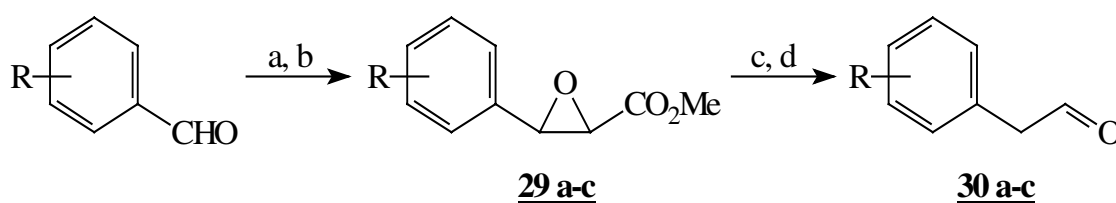
Schema 5.2

In bis zu 86%iger Ausbeute konnte das Butenolid durch die bewährte Cross-coupling-Methode nach STILLE und nachfolgender saurer Hydrolyse des Zwischenproduktes **27** hergestellt werden. Problematisch bei dieser Reaktion ist allerdings die Verwendung der sehr toxischen Tributylstannane und auch die Synthese dieser Vorläufer. Die direkte Synthese der Hydroxyfuranone nach WERMUTH bietet daher einen attraktiven Ausweg, um den Einsatz der Stannane zu umgehen. Dies könnte bei der Ermittlung der biologischen Aktivität der Produkte von Bedeutung sein, da oft schon minimale Rückstände Anlaß für Ergebnisverfälschungen in bestimmten Assay-Systemen sein können.

Es können nun auch verschiedene halogensubstituierte Phenylhydroxyfuranone erzeugt werden, die über die bislang sehr erfolgreiche Cross-Coupling-Methode mit Phenylstannanen nicht zu synthetisieren waren, da die Eduktarstellung einen Halogen-Metall-Austausch als limitierenden Faktor beinhaltet.

Die hier verwendete Applikation erfordert nur noch die Synthese monosubstituierter Acetaldehyde als Edukte. Das ist eine Aufgabe, für die die Literatur eine große Anzahl an Lösungen unterschiedlichster Art bereit hält. Die Acetaldehyde **30 a-c** wurden zum Beispiel *via* ihrer Glycidester **29 a-c** nach der DARZENS-Glycidester-Synthese mit nachfolgender Hydrolyse und thermisch induzierter Decarboxylierung in moderaten Ausbeuten (Tabelle 5.1) aus den entsprechenden Benzaldehyden hergestellt⁴⁶ (Schema 5.2).

⁴⁶ *Organikum*, 18., berichtigte Ausgabe, VEB dt. Verlag d. Wissenschaften, Berlin, 1990, 456



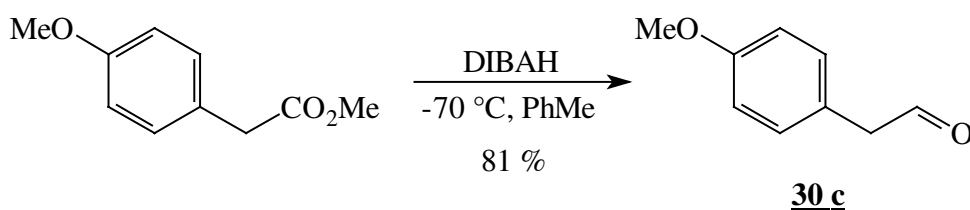
Bedingungen : a) 1.5 eq ClCH₂CO₂Me; b) 1.5 eq NaOMe, MeOH, -10 °C; c) 2 eq 0.3 N NaOH_(aq), EtOH, Rf, 2 h; d) 2 N HCl_(aq), Δ, 1 h

Schema 5.3

#	R =	Glycid- ester	Ausbeute DARZENS-Reaktion	Phenyl- Acetaldehyd	Ausbeute Decarboxylierung
1	<i>para</i> -Brom	<u>29 a</u>	63 %	<u>30 a</u>	28 %
2	<i>para</i> -Chlor	<u>29 b</u>	85 %	<u>30 b</u>	30 %
3	<i>para</i> -Methoxy	<u>29 c</u>	78 %	<u>30 c</u>	30 %

Tabelle 5.1

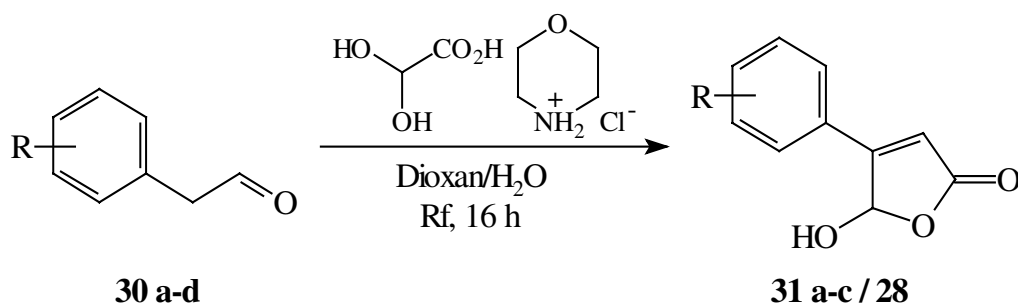
Eine weitere Methode zur Acetaldehyd-Synthese ist die Reduktion substituierter Phenyllessigsäureester mit Hydrid. So liefert die Reduktion von *p*-Methoxyphenyllessigsäuremethylester bei tiefer Temperatur mit DIBAH in Toluol *p*-Methoxyphenylacetaldehyd **30 c**, der in hoher Ausbeute (81 %) isoliert wird (Schema 5.4)⁴⁷.



Schema 5.4

⁴⁷ Eicher, Th.; Wobido, M.; Speicher, A. *J. Prakt. Chem.* **1996**, 338, 706

Die folgende Umsetzung der Acetaldehyde mit Glyoxylsäuremonohydrat und Morpholinhydrochlorid eröffnete dann den Zugang zu einer Reihe neuer Phenylhydroxyfuranone **31 a-c**:



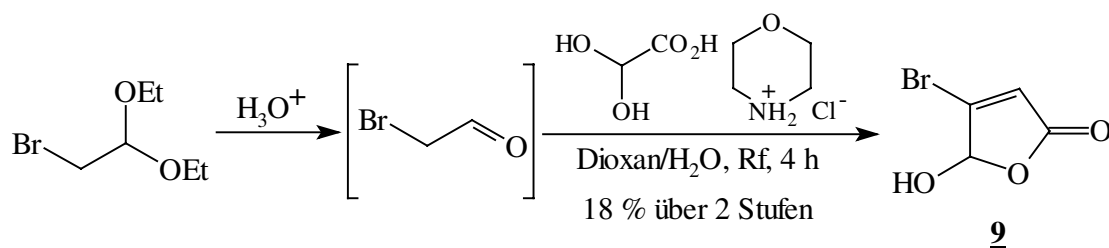
Schema 5.5

#	R =	Phenylacetaldehyd	Hydroxyfuranon	Ausbeute
1	<i>para</i> -Brom	30 a	31 a	79 %
2	<i>para</i> -Chlor	30 b	31 b	86 %
3	<i>para</i> -Methoxy	30 c	31 c	74 %
4	H	30 d	28	78 %

Tabelle 5.2: Phenylhydroxyfuranone nach WERMUTH

5.1. Synthese von 4-Brom-5-hydroxyfuran-2(5H)-on nach WERMUTH

Mit der Darstellung von 4-Brom-5-hydroxyfuran-2(5H)-on **9** konnte diese Methode auch auf die Synthese relativ empfindlicher Furanone erweitert werden (Schema 5.6):

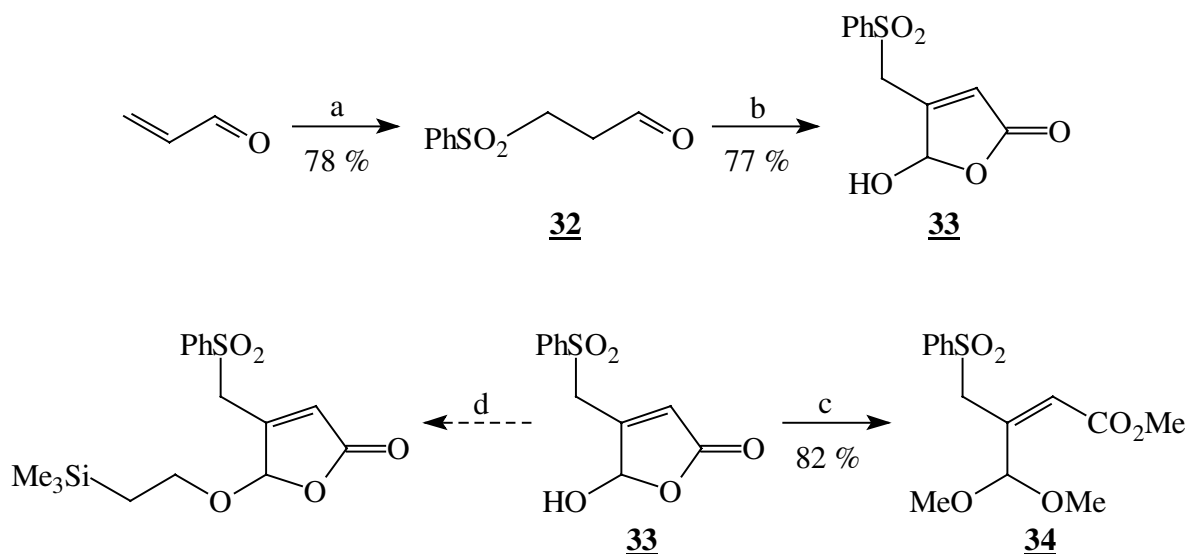


Schema 5.6

Durch die entscheidende Variation, den labilen Bromacetaldehyd *in situ* aus Bromacetaldehyddiethylacetal herzustellen, gelang es, dieses wichtige Ausgangsmaterial auch auf diese einfache Weise aus dem entsprechenden Acetaldehydacetal zu synthetisieren. Bedenkt man den direkten und sehr sauberen Zugang ohne störende Isomeren-Bildung und die Verfügbarkeit der günstigen, in großer Menge vorhandenen Ausgangssubstanzen, so kann diese Synthese mit der hauptsächlich angewandten, mehrstufigen Darstellung aus 5-Methoxyfuran-2(5H)-on konkurrieren.

5.2. Synthese von 4-Phenylsulfonylmethyl-5-hydroxyfuran-2(5H)-on

Als Ausgangssubstanz dient 3-Phenylsulfonylpropionaldehyd **32**, welcher nach Literaturangaben aus Acrolein durch Addition von Phenylsulfinsäure in 78 % Ausbeute hergestellt werden konnte⁴⁸. Durch die Reaktion dieses Acetaldehyds mit Glyoxalsäuremonohydrat unter Morpholinhydrochlorid-Katalyse nach den erprobten Bedingungen gelingt die Darstellung des Hydroxyfuranons **33** als *one-pot*-Sequenz in 77 % Ausbeute (Schema 5.7).



Bedingungen : a) PhSO_2Na , AcOH, DCM, RT, 3 h; b) $(\text{HO})_2\text{CHCO}_2\text{H}$, Morpholinhydrochlorid, Dioxan/ H_2O , Rf, 16 h; c) $\text{HC}(\text{OMe})_3$, MeOH, *p*-TsOH, Rf, 16 h; d) $\text{TMS}(\text{CH}_2)_2\text{OH}$, PhH, Rf

Schema 5.7

Man erhält das Hydroxyfuranon meist als hochviskoses Öl, welches stabil, aber präparativ schlecht handhabbar ist. Es empfiehlt sich deshalb die Weiterverarbeitung durch Umsetzung in absolutem Methanol mit Orthoameisensäuremethylester unter Säurekatalyse, die zum Vollacetal **34** in hohen Ausbeuten führt. Damit ist die Darstellung eines vielseitig verwendbaren, hoch funktionalisierten Schlüsselbausteins gelungen. Die Umsetzung zum Vollacetal ist in der weiterführenden Synthese gegenüber einem potentiell ebenfalls in Betracht kommenden 4-Phenylsulfonylmethyl-5-methoxyfuran-2(5H)-on vorteilhafter, weil eine baseninduzierte Ringöffnung als Nebenreaktion ausgeschlossen werden kann.

Denkbar wäre auch eine folgende Umsetzung mit 2-Trimethylsilylethanol unter gleichen Bedingungen (Kapitel 3). Die Maskierung der Hydroxyfunktion mit einer Trimethylsilylethyl-Schutzgruppe ermöglicht potentiell die Freilegung des Hydroxybutenolids in letzter Stufe mit TBAF in THF (siehe auch Kapitel 10.3.).

⁴⁸ Kraynack, E. A.; Pedersen, S. F. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 6114

6. Die Totalsynthese von Dictyodendrillin-B

6.1. Einleitung

Dictyodendrillin-B **35** (Abbildung 6.1) wurde 1995 zusammen mit drei weiteren oxygenierten Sesquiterpenen aus dem Extrakt einer gelben Modifikation des Meeresschwammes *Dictyodendrilla* von R. J. CAPON *et al.* isoliert⁴⁹. Das Rohmaterial wurde in Port Phillip Bay, Victoria (Australien), gesammelt und mit Ethanol extrahiert. Folge-Untersuchungen ergaben, daß dieser Rohextrakt das Wachstum des Bakteriums *Escherichia coli* hemmt.

6.1.1. Biologische Bedeutung

Dictyodendrillin-B **35** ist strukturell sehr eng mit dem aus den marinen Schwämmen *Luffariella variabilis* und *Fascaplysinopsis* isolierten Luffariellolid **2** verwandt⁵⁰. Es unterscheidet sich innerhalb der Seitenkette nur durch einen angehängten Trimethylcyclohexenylmethyl-Rest.

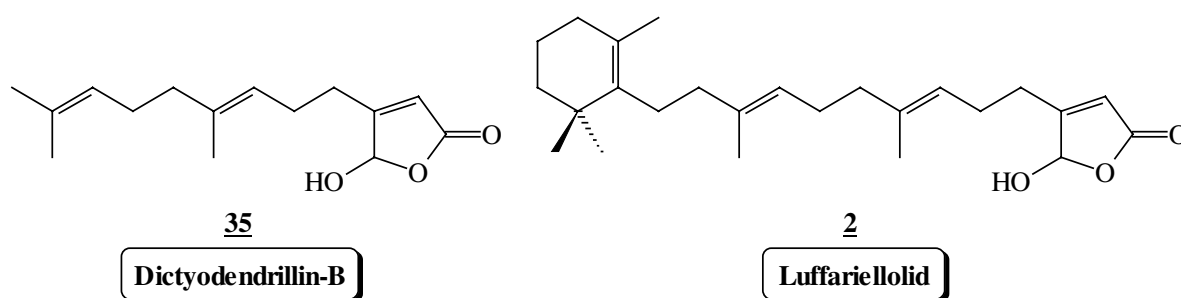


Abbildung 6.1

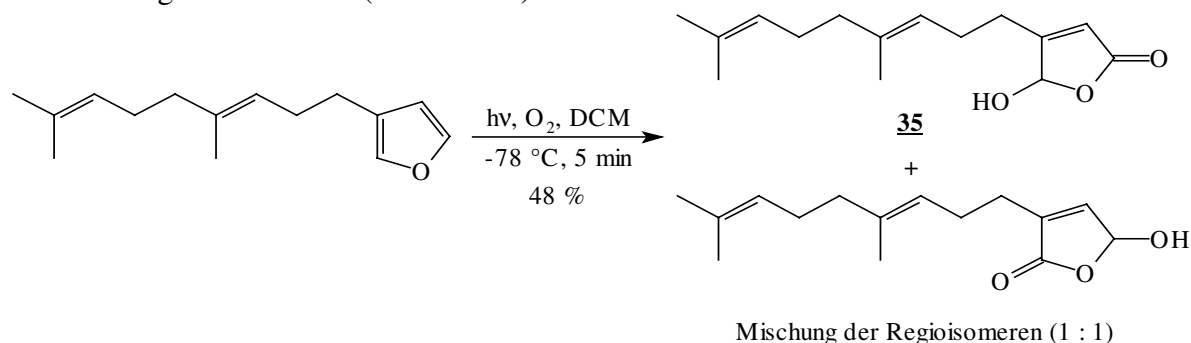
Luffariellolid **2** ist ein Sesterterpenoid, das partiell reversibel verschiedene Formen von Phospholipase A₂ inhibiert und dadurch antiinflammatorisch wirkt (zum Wirkmechanismus siehe Kapitel 1.3).

⁴⁹ Tran, N. H.; Hooper, J. N. A.; Capon, R. J. *Aust. J. Chem.* **1995**, *48*, 1757

⁵⁰ Albizati, K. F.; Holman, T.; Faulkner, D. J.; Glaser, K. B.; Jacobs, R. S. *Experientia* **1987**, *43*, 949

6.2. Retrosynthese

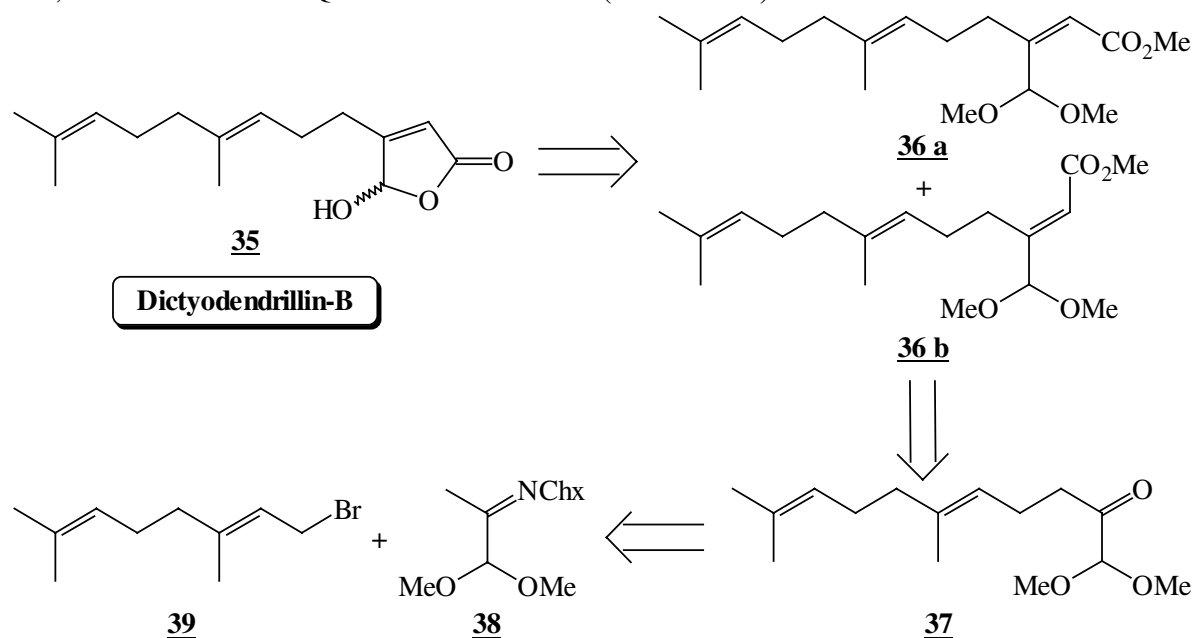
Die einzige literaturbekannte Synthese von *Dictyodendrillin-B* **35** ist von KATSUMURA und ISOE⁵¹ durchgeführt worden (Schema 6.1).



Schema 6.1

Diese Gruppe nutzte die bekannte Singulett-Sauerstoffoxidation des 3-substituierten Furan-Vorläufers, um in 48 %iger Ausbeute ein 1 : 1-Gemisch von *Dictyodendrillin-B* **35** und dem entsprechenden Regioisomeren zu erhalten. Insgesamt bleibt diese Synthese unbefriedigend, da durch fehlende regiochemische Kontrolle bei der Oxidation ein untrennbares Gemisch beider Substanzen in mäßiger Ausbeute entsteht.

Ziel einer alternativen, hier vorzustellenden Syntheseplanung sind die Acetalester **36 a/b**. Diese Synthese-Sequenz geht auf eine Methodik zur Darstellung von 4-Alkylfuran-2(5*H*)-onen zurück, die von LARCHEVEQUE entwickelt wurde (Schema 6.2)⁵².



Schema 6.2

⁵¹ Katsumura, S.; Hori, K.; Fujiwara, S.; Isoe, S. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 4625

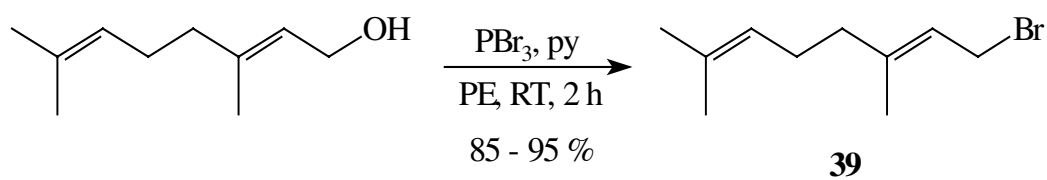
⁵² Larcheveque, M.; Legueut, Ch.; Debal, A.; Lalle, J. Y. *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 1595

Die Acetalester **36 a** / **36 b** sind durch Olefinierung des entsprechenden Ketons **37** zugänglich. Es ist möglich, die WADSWORTH-HORNER-EMMONS-Reaktion auszunutzen, indem man lithiiertes Phosphonoacetat auf das Keton **37** einwirken läßt. Eine andere Variante erzeugt die Acetal-ester aus dem Keton durch eine PETERSON-Olefinierung.

Die Darstellung des Ketons erfolgt durch Alkylierung des entsprechenden Imins **38** mit Geranyl- bromid **39** und hydrolysierende Aufarbeitung. Das Cyclohexylimin **38** wird unter Standard- bedingungen aus Cyclohexylamin und 1,1-Dimethoxypropan-2-on hergestellt.

6.3. Synthese

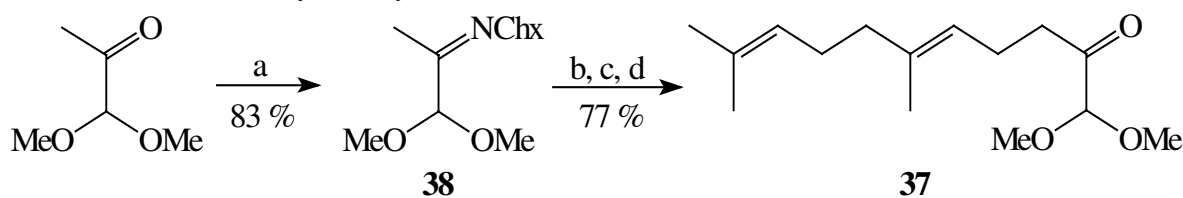
Geranyl bromid **39** wird nach Literaturangaben durch Umsetzung von Geraniol mit Phosphor- tribromid in 85 - 95 % Ausbeute hergestellt⁵³.



Schema 6.3

6.3.1. Darstellung des Ketons

CUVIGNY und NORMANT entwickelten 1977 eine Methode zur Darstellung substituierter Pyruvaldehydacetale⁵⁴. Sie fanden, daß als Imin oder Hydrazone geschützte Pyruvaldehyd- acetale mit Lithiumdialkylamiden in HMPA/Benzol sauber deprotoniert wurden. Die korrespondierenden Anionen ließen sich durch Zugabe von Alkylhalogeniden abfangen. Es ist auf diese Weise möglich, verschiedene Substitutionsmuster an den Pyruvaldehydacetalen in guter Ausbeute zu etablieren. Die Synthese des cyclohexylimingeschützten 1,1-Dimethoxy- propan-2-ons **38** gelang unter Standardbedingungen (Erhitzen unter Rückfluß am Wasserab- scheider in Toluol mit Cyclohexylamin) in hoher Ausbeute.



Bedingungen : a) Cyclohexylamin, Toluol, Rf, 5 h; b) 1 eq LDA, THF, -78 °C; c) Geranyl bromid **39**; d) NH₄Cl_(ges.)

Schema 6.4

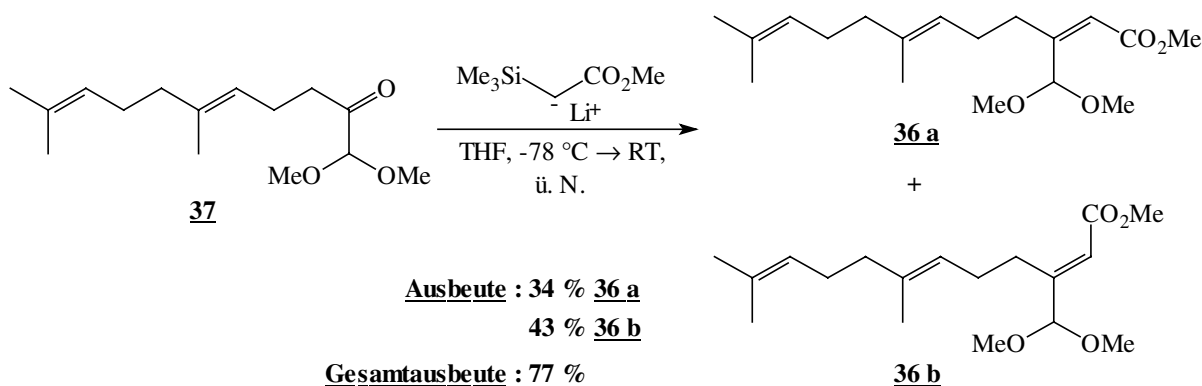
⁵³ Kato, T.; Kanno, S.; Kitahara, Y. *Tetrahedron* **1970**, 26, 4287

⁵⁴ Cuvigny, Th.; Normant, H. *Synthesis* **1977**, 198

Als Base wurde zur Deprotonierung des Cyclohexylimins Lithiumdiisopropylamid in THF gewählt. Man führt die Reaktion bei tiefer Temperatur aus und beendet sie durch langsame Zugabe von Geranyl bromid **39**. Man erhält das monogeranylierte Imin-Derivat, das durch saure Aufarbeitung des Reaktionsgemisches direkt zum Keton **37** hydrolysiert wird. Die Gesamtausbeute über beide Stufen beträgt 77 %.

6.3.2. Synthese der E/Z-isomeren Acetalester

Das Keton **37** wird mit lithiiertem α -Trimethylsilylessigsäuremethylester in THF kondensiert (Schema 6.5). Man isoliert in 43 %iger Ausbeute den 2E-Acetalster **36 b** und in 34 %iger Ausbeute das 2Z-Isomere **36 a**. Diese Transformation ist als PETERSON-Olefinierung bekannt⁵⁵.



Schema 6.5

Es bleibt zu bemerken, daß die fehlende E/Z-Selektivität sich *nicht* nachteilig auf die Synthese auswirkt (siehe Kapitel 6.4.3.).

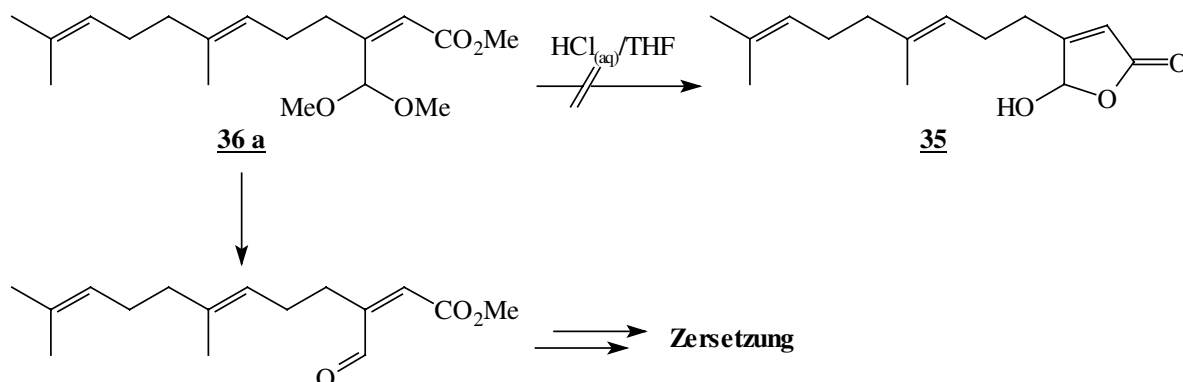
6.4. Hydrolyse der geschützten isomeren Vorläufer

6.4.1. Hydrolyse des 2Z-Isomeren

Um die Totalsynthese des terpenoiden Naturstoffs *Dictyodendrillin-B* **35** zu vollenden, wird zunächst das 2Z-Isomere **36 a** hydrolysiert. Die dabei intermediär entstehende 2Z- β -Formylacrylsäure cyclisiert sofort zum *Dictyodendrillin-B*.

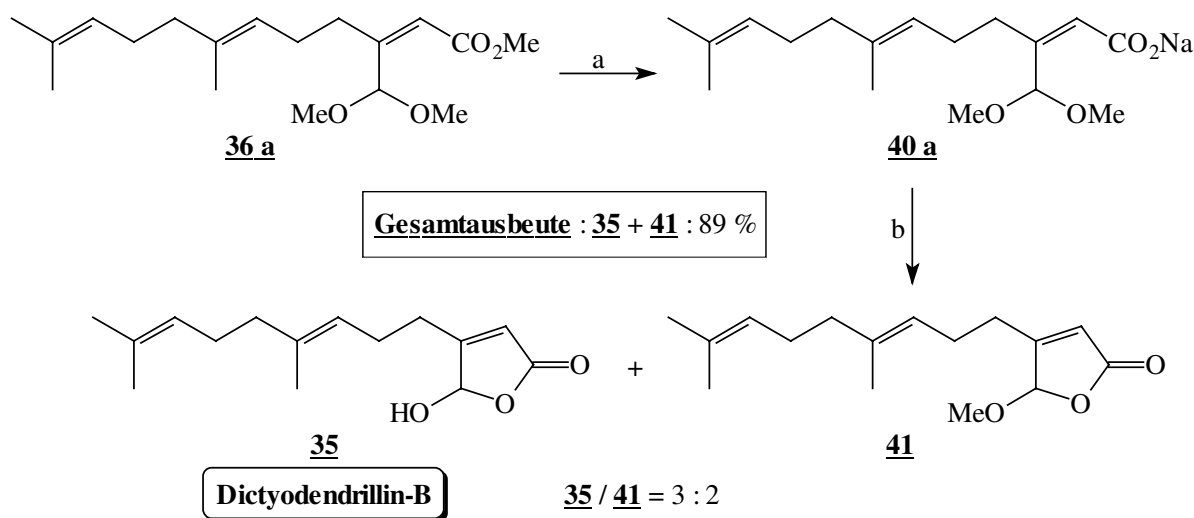
⁵⁵ [a] Shimoji, K.; Taguchi, H.; Oshima, K.; Yamamoto, H.; Nozaki, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 1620; [b] Hartzell, S. L.; Sullivan, D. F.; Rathke, M. L. *Tetrahedron Lett.* **1974**, 1403

Es gibt für die Hydrolyse des terpenoiden Acetalesters prinzipiell zwei Möglichkeiten. Man kann rein sauer hydrolysieren, was jedoch zu drastischen Ausbeuteverlusten führt, die auf die primär erfolgende Freisetzung der Formylgruppe und Folgereaktionen an dieser Funktion zurückzuführen sind (Schema 6.6).



Schema 6.6

Die Methode der Wahl ist daher eine sequenzielle, milde Base/Säure-Hydrolyse. Man zerstört zunächst durch eine basische Hydrolyse mit 1 N Natronlauge/THF unter Rückfluß über Nacht die Ester-Gruppe, gibt dann nach Abkühlung auf Raumtemperatur halbkonzentrierte Salzsäure zu, bis das Reaktionsmedium deutlich sauer reagiert und rührt eine Stunde bei RT.



Bedingungen : a) 1 N NaOH_(aq)/THF, Rf, ü. N.; b) HCl_(aq)/THF; RT, 1 h

Schema 6.7

Auf diese Weise erhält man als stabiles Zwischenprodukt das Natriumsalz der Acetalsäure **40 a**, welches unmittelbar nach der nun schnell erfolgenden sauren Hydrolyse der Acetal-funktion zum Naturstoff *Dictyodendrillin-B* **35** cyclisiert.

Experimentell unterstützt wird dieser Mechanismus durch die Isolation des Methoxyfuranons **41**, das in 40 % Ausbeute gefunden wird. Man kann das Auftreten dieser Verbindung mit der Bildung der unvollständig hydrolysierten Halbacetalsäure **42** erklären, die vorzeitig cyclisiert.

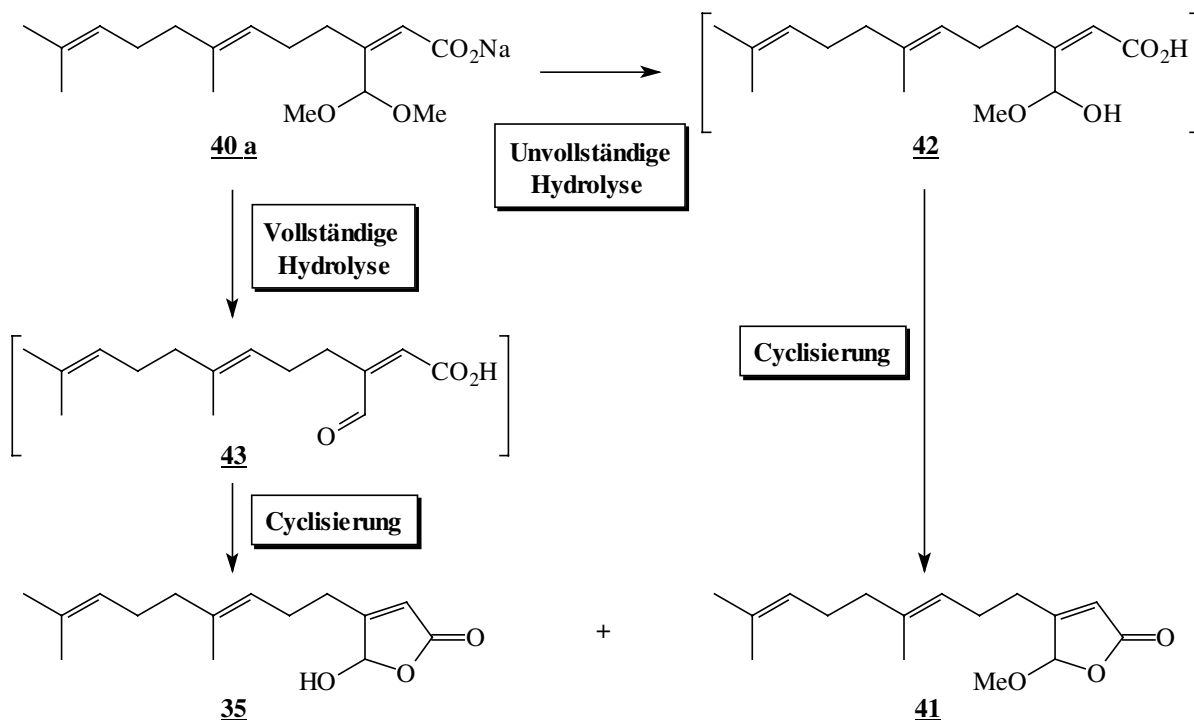


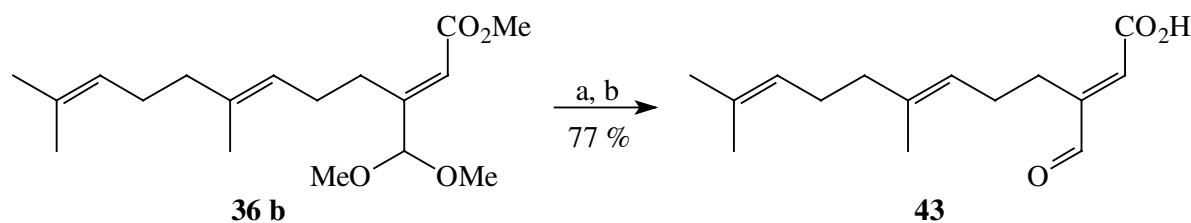
Abbildung 6.3

Die Gesamtausbeute dieser Hydrolyse-Methode liegt zwischen 76 und 89 %, wobei das Produkt-Verhältnis mit 3:2 zugunsten von *Dictyodendrillin-B* **35** liegt. Der Vorteil der sequentiellen Reaktionsführung liegt in der milden, schwach sauren Entschützung des Acetals und einem unmittelbar darauffolgendem Ringschluß, der die freie Formylgruppe nur kurzfristig für Nebenreaktionen freilegt. Daß zu einem Teil auch *Methoxy-Dictyodendrillin-B* **41** entsteht, mag primär betrachtet eine Verfehlung des eigentlichen Syntheseziels bedeuten. Jedoch ist auch eine Untersuchung der biologischen Aktivität dieses Derivates gerade im Vergleich zum *Dictyodendrillin-B* **35** von Interesse. Sollte sich diese Verbindung als inaktiv erweisen, so ist auf einfachem Wege die Hydrolyse-Sequenz ein zweites Mal zu durchlaufen. Es entsteht das gewünschte Hydroxybutenolid. Wird ein Methoxybutenolid auf diese Weise entschützt, so muß allerdings auf exakte Einhaltung der Mol-Äquivalente der Reagentien geachtet werden⁵⁶.

⁵⁶ Reynolds, L. J.; Morgan, B. P.; Hite, G. A.; Mihelich, E. D.; Dennis, E. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 5172

6.4.2. Hydrolyse des 2E-Isomeren

Der 2E-Acetalster **36 b** wird den gleichen Bedingungen unterworfen (Schema 6.8). Man erhält in ähnlicher Ausbeute nun aber eine offenkettige Spezies, die 2E-Formylacrylsäure **43**.



Bedingungen : a) 1 N NaOH_(aq)/HF, Rf, ü. N.; b) HCl_(aq)/THF; RT, 1 h

Schema 6.8

Diese ist aufgrund der *trans*-Anordnung der Carbonsäure-Gruppe nicht mehr in der Lage, zum Dictyodendrillin-B **35** zu cyclisieren. Auch Erhitzen in wässriger Säure führt nicht zur gewünschten Transformation, sondern ergibt ausschließlich Zersetzung der Verbindung.

6.4.3. Photoisomerisierung der 2E-Formylacrylsäure

Wie sich aus den experimentellen Ergebnissen bei der Hydrolyse der 2Z-Verbindung **36 a** ableiten läßt, ist der Butenolid-Ring das bevorzugte Tautomere gegenüber der offenkettigen *cis*-Formylacrylsäure **44**.

Ermöglicht man also der 2E-isomeren Formylacrylsäure **43** die Isomerisierung, so wird sich unmittelbar der Cyclisierungsschritt zum Dictyodendrillin-B **35** anschließen, wodurch die 2Z-Formylacrylsäure **44** dem Isomerisierungsgleichgewicht entzogen wird.

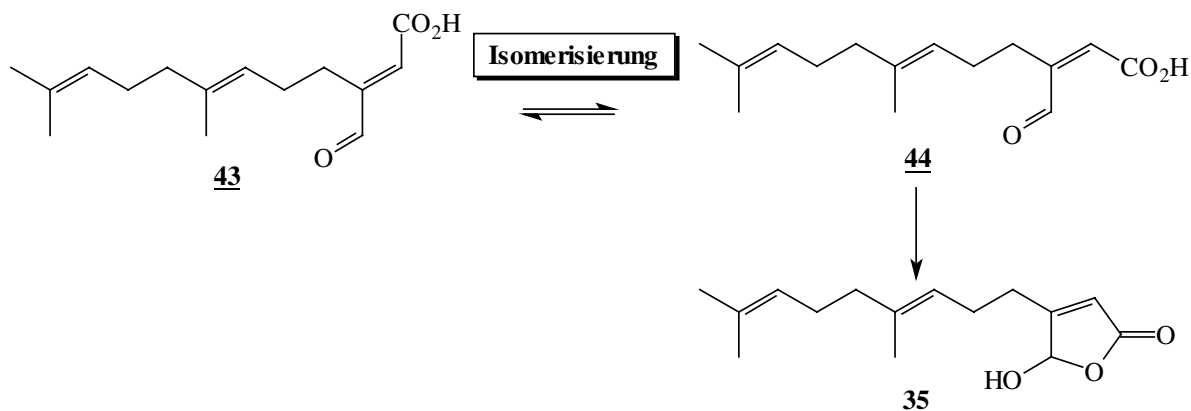


Abbildung 6.4

Die Isomerisierung kann nicht durch eine rein thermische Reaktionsführung unter Protonenkatalyse induziert werden; sie erzeugt nur Zersetzungsprodukte. Aufgrund des terpenoiden Substituenten ist eine chemische Umwandlung ebenfalls nicht zu empfehlen, da wahrscheinlich auch die in der Geranyl-Seitenkette vorhandenen Doppelbindungen von der Transformation betroffen wären. Die *photochemisch* induzierte Isomerisierung von Doppelbindungen bietet eine Alternative^{57,58}.

Photochemische Reaktionen werden durch Absorption von sichtbarem oder ultraviolettem Licht ausgelöst. Bei der Lichtabsorption ändern sich vor allem die Energiezustände und Aufenthaltswahrscheinlichkeiten der Elektronen. Man findet bei der Bestrahlung der Moleküle in Abhängigkeit ihrer chemischen Struktur typische Absorptionsbereiche, welche wiederum abhängig von den Bindungstypen sind.

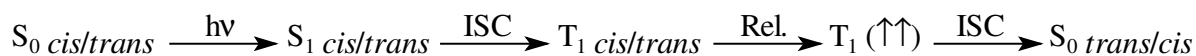
Strahlt man in den gemeinsamen Absorptionsbereich von *cis/trans*-Olefinen ein, so erhält man unabhängig von der ursprünglichen Zusammensetzung ein photostationäres Gleichgewicht. Falls nicht eines der Isomeren durch eine Folgereaktion diesem Gleichgewicht entzogen werden kann, muß man, um eine präparativ interessante Anreicherung eines Isomeren zu erreichen, gezielt in den Absorptionsbereich des anderen Isomeren einstrahlen.

Bei dem hier zu diskutierendem Problem ist die exakte Wahl eines Wellenlängenbereiches jedoch nicht erforderlich, da sich an den *cis/trans*-Isomerisierungsschritt eine Ring/Ketten-Tautomerie anschließt, die die *cis*-Verbindung aus dem photostationärem Gleichgewicht entzieht.

Man hat in großer Zahl Beispiele für photochemische *cis/trans*-Isomerisierungen von Mono-, Di- und Polyenen untersucht und zusammengetragen. Es wird nach Art der Anregung zwischen direkter, sensibilisierter und katalysierter Isomerisierung unterschieden.

6.4.4. Direkte Isomerisierung

Durch Absorption von ultraviolettem Licht wird ein Olefin aus seinem Grundzustand S_0 in den ersten angeregten Singulett-Zustand S_1 überführt (Abbildung 6.5). Durch intersystem crossing (ISC) geht es in den Triplett-Zustand T_1 über, aus dem heraus der eigentliche Isomerisierungsschritt stattfindet. Der intermediäre Zustand $T_1(\uparrow\uparrow)$ zeichnet sich im Gegensatz zu den spektroskopisch erreichbaren Anregungszuständen durch eine gegenüber dem Grundzustand veränderte Geometrie aus. Während das Energieminimum im Grundzustand S_0 bei maximaler Wechselwirkung der p_π -Orbitale, d. h. bei paralleler Einstellung, liegt, haben die T_1 -Zustände ihr energetisches Minimum bei der kleinsten p_π - p_π -Wechselwirkung, also bei einem Torsionswinkel von 90° .

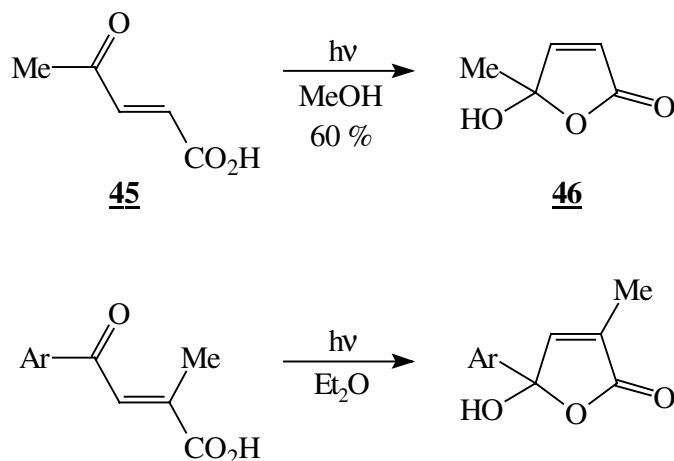


⁵⁷ Aretz, J. und andere Autoren *Houben/Weyl*, IV/5a, Georg Thieme Verlag Stuttgart, 1975, 189

⁵⁸ Turro, N. J. „*Modern Molecular Photochemistry*“, The Benjamin/Cummings Publishing Company, Inc., 1978

Abbildung 6.5

Cis/trans-Isomerisierungen von substituierten β -Acetylacrylsäuren sind relativ lange bekannt⁵⁹. Bestrahlt man β -Acetylacrylsäure **45**, so entsteht in 60 %iger Ausbeute 5-Hydroxy-5-methylfuran-2(5*H*)-on **46**. Weitere Untersuchungen mit β -Aroyl- β -methylacrylsäuren ergaben ebenfalls eine *cis*/Isomerisierung zum Butenolid-System⁶⁰.



Schema 6.9

Besonders sei bei diesen letzteren Experimenten darauf hingewiesen, daß die offenkettigen Vertreter eine größere Stabilität als die Ring-Systeme aufweisen. Um so mehr wird aber dadurch das große Potential der photochemischen *cis-trans*-Isomerisierung deutlich. Da die Bildung des Dictyodendrillin-B **35** spontan aus der *cis*-Formylacrylsäure **44** erfolgen wird, sind ein erfolgreicher Versuch und gute Ausbeuten zu erwarten.

Für das Isomerisierungsexperiment wurde eine 0.01 molare Lösung der 2*E*-Formylacrylsäure **43** in Benzol bereitet⁶¹. Die benzolische Lösung wurde 20 Minuten mit Stickstoff entgast. Als Reaktionsgefäß diente ein Zweihalskolben aus Duran-Glas, der extern mit einer Eis-Wasser-Mischung auf 0 - 5 °C in einem Duran-Glasgefäß gekühlt wurde. Die Strahlungsquelle (Quecksilber-Mitteldruck („Hochdruck“)-Strahler der Firma PHILLIPS mit dem Lampentyp HPK 125 W/L⁶²) wurde in einem Tauschschacht mit Kühlmantel aus Quarzglas ca. zwei Zentimeter vom Kolben entfernt plaziert.

Durch diese Versuchsanordnung ist sichergestellt, daß ein Wellenlängenbereich von 280 nm nicht unterschritten wird, da der Tauschschacht aus Quarzglas für kürzerwelliges UV-Licht undurchlässig ist. Eine Isomerisierung der isolierten Doppelbindungen der Geranyl-Seitenkette muß daher nicht erwartet werden, da der Absorptionsbereich von Monoolefinen bei sehr kurzwelligem Licht liegt. Ethylen absorbiert zum Beispiel im Vakuum-UV zwischen 145 und

⁵⁹ Sugiyama, N.; Kataoka, H.; Kashima, Ch.; Yamada, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1969**, 42, 1098

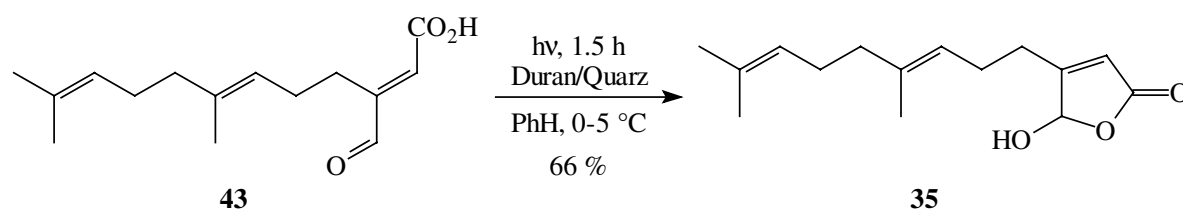
⁶⁰ Lutz, R. E.; Bailey, P. S.; Dien, C.-K.; Rinker, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, 75, 5039

⁶¹ Ramamurthy, V.; Liu, R. S. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 2935

⁶² Houben/Weyl, Bd. IV/5a, Georg Thieme Verlag Stuttgart, 1953, 53

180 nm mit einem Maximum bei 160 nm. Erst durch eine Konjugation tritt eine bathochrome Verschiebung im Absorptionsbereich ein.

Nach 90 Minuten Bestrahlungsdauer unter DC-Kontrolle wurde die Reaktion beendet. Man erhält in 66 %iger Ausbeute das gewünschte Produkt *Dictyodendrillin-B* **35**; es wurde kein Edukt reisoliert werden (Schema 6.9).



Schema 6.9

6.4.5. Sensibilisierte Isomerisierung

Neben der direkten Einstrahlung in das Absorptionsgebiet von Olefinen spielt die Sensibilisierung eine große Rolle bei der Doppelbindungsisomerisierung. Man fügt dem Reaktionsgemisch eine Substanz hinzu, die durch Bestrahlung wesentlich einfacher in einen S_1 -Zustand anzuregen ist. Durch intersystem crossing geht der Sensibilisator in einen Triplett-Zustand über, von dem aus das Olefin durch Energietransfer nun seinerseits in den Triplett-Zustand überführt wird (Abbildung 6.6).

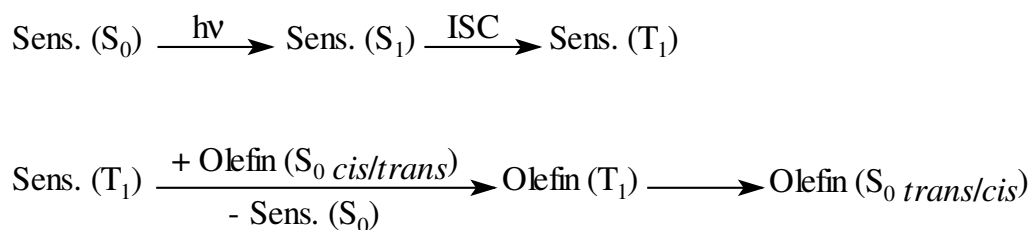
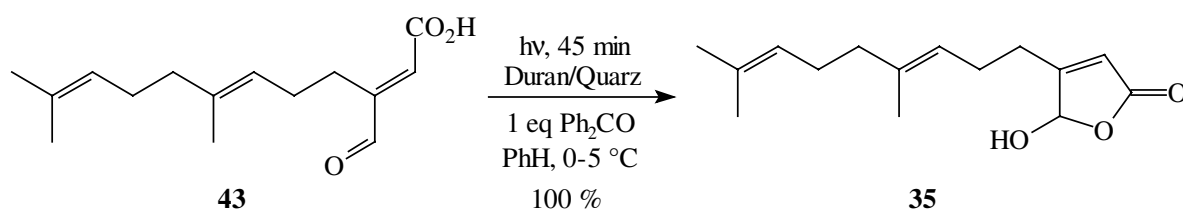


Abbildung 6.6

Der Energietransfer kann außer durch Resonanz- oder Austauschmechanismen auch durch Komplexbildung zwischen Olefin und Sensibilisator stattfinden⁶³. Der Vorteil dieser Methode liegt in der Umgehung des energiereichen S_1 -Zustandes des Olefins, aus dem heraus ungewünschte Konkurrenzreaktionen wie Valenzisomerisierungen, Wasserstoff-Verschiebungen oder intramolekulare Cycloadditionen verstärkt auftreten können.

Als Triplett-Sensibilisator wurde für das Folge-Experiment Benzophenon (Triplettenergie $E_T = 69$ kcal/mol) ausgewählt, das in äquimolarer Menge zugegeben wurde. Man führt die Reaktion unter identischen Bedingungen unter DC-Kontrolle aus (Schema 6.10).

⁶³ Turro, N. J. *Photochem. and Photobiol.* **1969**, 9, 555



Schema 6.10

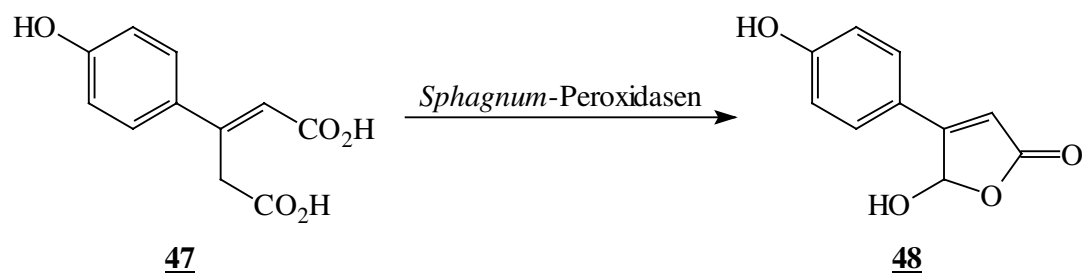
Es wird in ausgezeichneter Weise das *cis*-Produkt gebildet: Der Einsatz von Benzophenon verkürzt die Reaktionsdauer um die Hälfte und ergibt in quantitativer Ausbeute den Naturstoff *Dictyodendrillin-B* **35**. Das Produkt ist leicht durch Chromatographie vom Sensibilisator abzutrennen.

7. (Hetero)arylierte 5-Hydroxyfuran-2(5H)-one

7.1. Natürliches Vorkommen und biologische Bedeutung arylierter 5-Hydroxyfuranone

7.1.1. Derivate der Spagnumsäure

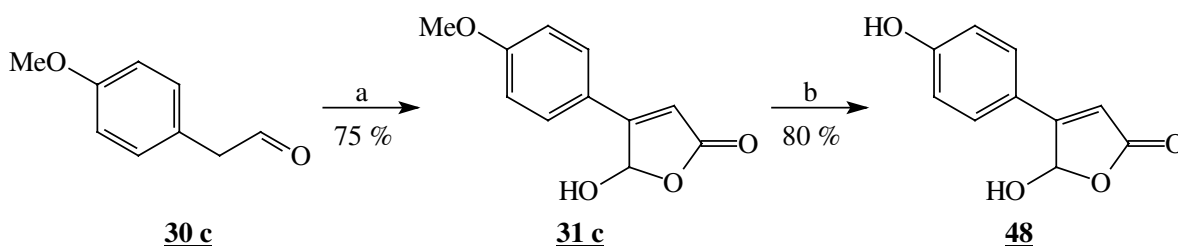
H. RUDOLPH und CHR. WOLFF⁶⁴ konnten aus *Sphagnum magellanicum* (gesammelt im Kaltenhofer Moor, Schleswig-Holstein/Deutschland), einem weit verbreiteten Torfmoos, als Hauptinhaltsstoff Spagnumsäure **47** isolieren. Diese Substanz fixiert Cellulose in den Zellwänden von Sphagnum-Arten. Der enzymatische Abbau der Säure durch Peroxidasen in diesen Moosen liefert als Hauptprodukt 4-*para*-Hydroxyphenyl-5-hydroxyfuran-2(5H)-on **48**. Informationen über die biologische Bedeutung dieses Moosinhaltsstoffes sind nicht bekannt.



Schema 7.1

⁶⁴ Wilschke, J.; Sprengel, B.; Wolff, Ch.; Rudolph, H. *Phytochemistry* **1989**, 28, 1725

Eine Synthese dieser Substanz, die in wesentlichen Teilen der Darstellung nach WERMUTH (siehe Kapitel 5) folgt, wurde 1996 von TH. EICHER veröffentlicht⁴⁷:



Bedingungen : a) Dihydroxyessigsäure, Morpholinhydrochlorid, 1,4-Dioxan/Wasser, Δ ; b) Br_3B , DCM, $-78^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$

Schema 7.2

Seine Gruppe baute aus *p*-Methoxyphenylacetaldehyd **30 c** durch Reaktion mit Glyoxylsäure 4-*para*-Methoxyphenyl-5-hydroxyfuran-2(5H)-on **31 c** auf und hydrolysierte die Verbindung Lewisäure-katalysiert mittels Bortribromid zum *para*-Hydroxyphenyl-Derivat **48**.

7.1.2. 4-Phenyl-5-hydroxyfuran-2(5H)-on **28** als Fungizid

1992 berichtete eine japanische Gruppe über die Isolierung von vier antifungal wirksamen Substanzen aus den Stromata des Pilzes *Epichloe typhina*, der auf dem Weidegras *Phleum pratense* wächst⁶⁵. Einer dieser Metaboliten ist 4-Phenyl-5-hydroxyfuran-2(5H)-on **28**. Das Hydroxybutenolid erwies sich im Plättchentest als antifungal gegen *C. herbarum*. Eine wirksame Inhibierung erfolgte ab $10 \mu\text{g}/\text{Spot}$.

Man geht davon aus, daß unter anderem diese Verbindung als Reaktion auf die Primärinfektion mit dem phytopathogenen Pilz *E. typhina* gebildet wird, da infizierte Pflanzen deutlich höhere Konzentrationen Butenolid enthalten als gesunde. Die Infektion mit *E. typhina* ist systemisch und mutualistisch. Die Pflanzen entwickeln daraufhin eine Resistenz gegen eine Sekundärinfektion mit dem Blätter befallenden Pilz *Cladosporium phlei*.

Die interessante biologische Bedeutung schon sehr einfacher Phenylhydroxyfuranone ist Anlaß gewesen, eine weitere Klasse, die der heteroarylierten Hydroxyfuranone, zu synthetisieren. Vielfach gelingt es in der medizinischen Chemie, durch sehr kleine Veränderungen der Struktur eine deutliche Variation im Wirkungsgrad oder sogar in der Wirkung selbst zu erzeugen⁶⁶.

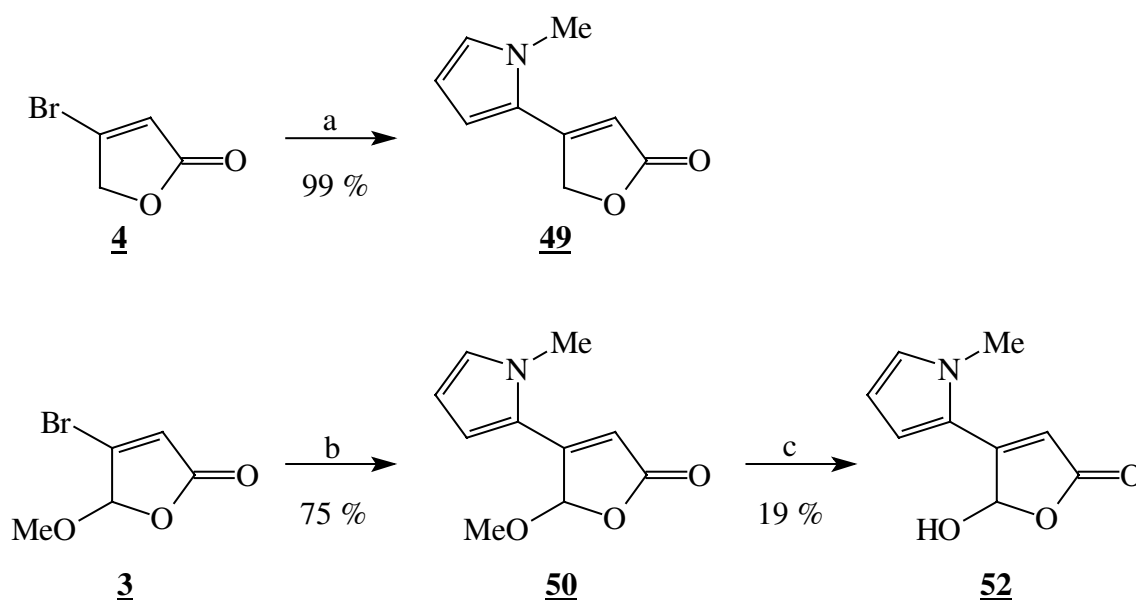
⁶⁵ Koshino, H.; Yoshihara, T.; Okuno, M.; Sakamura, S.; Tajimi, A.; Shimanuki, T. *Biosci. Biotech. Biochem.* **1992**, *56*, 1096

⁶⁶ Patrick, G. L. „*An Introduction to Medicinal Chemistry*“, Oxford University Press, **1995**

7.2. Darstellung heteroarylierter Hydroxyfuranone

In der Diplomarbeit wurde das sehr erfolgreiche Konzept der Verknüpfung von Stickstoff-Heterocyclen mit Bromfuranonen entwickelt¹⁰. Durch die Anwendung der STILLE-Kupplung gelang es, auf konvergentem Weg ungesättigte Stickstoff-Heterocyclen mit butenolider Endgruppe zu erzeugen. Zunächst wurde die Palladium(0)-katalysierte Umsetzung von Heteroarylstannanen mit Tetronsäurebromid (4-Bromfuran-2(5H)-on) **4** als Modellsystem optimiert und dann auf höher oxygenierte 4-Brom-5-alkoxyfuran-2(5H)-one übertragen. Auf diese Weise war es gelungen, die geschützten Furanone zu synthetisieren.

Bei der Darstellung von 4-(N-Methylpyrrol-2-yl)-5-methoxyfuran-2(5H)-on **49** in 75 %iger Ausbeute zeigt sich erneut das Potential dieser sp²-sp²-Verknüpfung (Schema 7.3).



Bedingungen : a) 1-Methyl-2-tributylstannylpyrrol, PdCl₂(Ph₃P)₂, MeCN, 2 d, 35 °C; b) 1-Methyl-2-tributylstannylpyrrol, PdCl₂(Ph₃P)₂, MeCN, 35 °C, 2 d; c) 2 N HCl/THF, Δ, 2 h

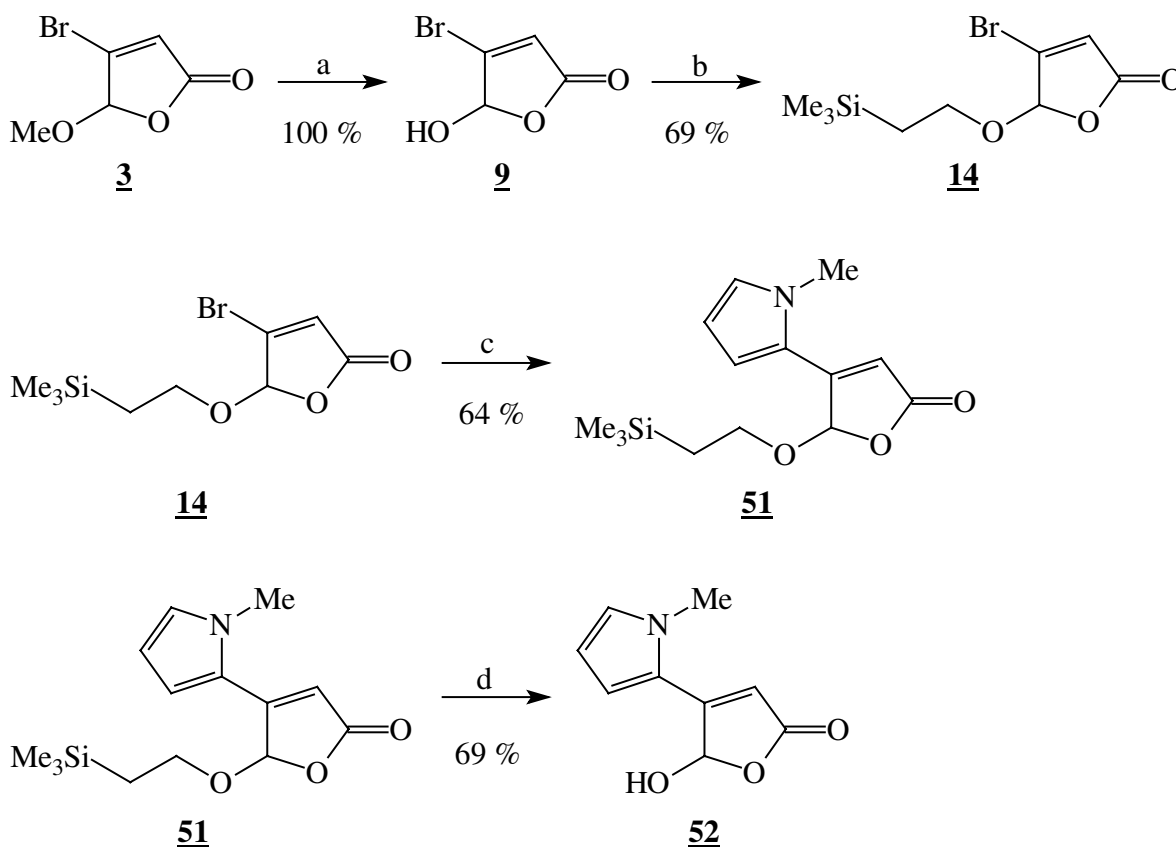
Schema 7.3

Durch geeignete Hydrolysebedingungen können nun die Hydroxyfuranone erzeugt werden. Hierbei muß nach Art und Sensitivität der Aryl-Substituenten die Methode bzw. die Schutzgruppe individuell angepaßt werden.

Dieses Vorgehen läßt sich gut am Beispiel der Pyrrol-Verbindung illustrieren (Schema 7.3). Das Methoxy-geschützte Furanon **50** kann in 2 N Salzsäure durch mildes Erwärmen in 19 %iger Ausbeute hydrolysiert werden. Man erkennt an der unsaubereren und mit eher bescheidener Ausbeute verbundenen Reaktion die Empfindlichkeit des Systems unter aciden Bedingungen.

Durch Variation der Schutzgruppe und damit auch der Hydrolyse-Methode konnte die Ausbeute an 4-(N-Methylpyrrol-2-yl)-5-hydroxyfuran-2(5H)-on **52** deutlich auf 69 % gesteigert

werden (Schema 7.4). Der Wechsel von der aggressiven sauren Methode unter Erhitzen hin zur basischen TBAF-Hydrolyse bei RT schont den Pyrrol-Substituenten.

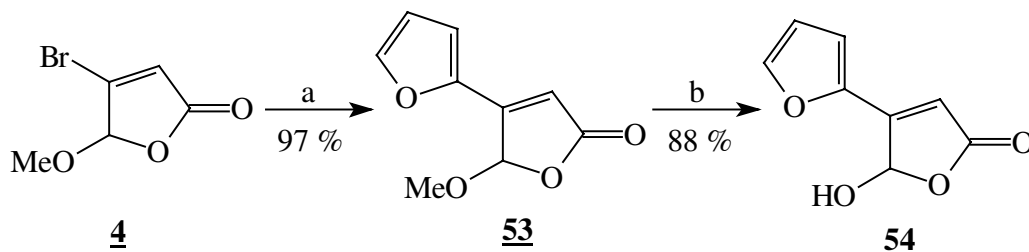


Bedingungen : a) 30 %ige H_2SO_4 , 1 h, Rf; b) $\text{TMS}(\text{CH}_2)_2\text{OH}$, PhH, 3 d, Rf; c) 1-Methyl-2-tributylstannylpyrrol, $\text{PdCl}_2(\text{Ph}_3\text{P})_2$, MeCN, 35 °C, 2 d; d) TBAF, THF, ü. N., RT

Schema 7.4

Mittels der zweistufigen Umacetalisierungssequenz konnte die veränderte Schutzgruppe am Bromfuranon **14** etabliert werden (siehe Kapitel 3). Durch STILLE-Cross-coupling wurde der Pyrrol-Substituent verknüpft. Die Trimethylsilylethyl-Schutzgruppe eröffnet nun abweichend von der sauren Hydrolyse die Möglichkeit, das Hydroxybutenolid mit Fluorid freizulegen. Nach Behandlung mit 1 molarer TBAF-Lösung in THF konnte das entschützte Pyrrolylhydroxyfuranon **52** in guter Ausbeute von 69 % isoliert werden.

Es zeigte sich, daß die Oxa- und Thia-Analoga der Pyrrol-Verbindung auf acide Bedingungen wesentlich unempfindlicher reagieren. Für die Hydrolyse von 4-(Fur-2-yl)-5-methoxyfuran-2(5H)-on **53** war mehrstündiges Erhitzen in 2 N Salzsäure erforderlich (Schema 7.5).

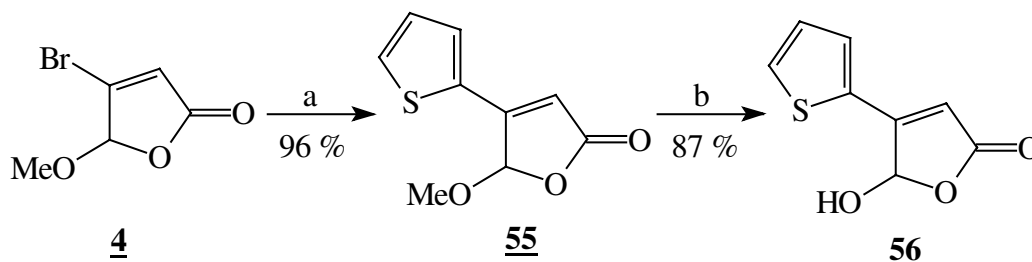


Bedingungen : a) 2-Tributylstannylfuran, PdCl₂(Ph₃P)₂, MeCN, 60 °C, ü. N.; b) 2 N HCl_(aq)/THF, Rf, 3 h

Schema 7.5

Der Furyl-Substituent wird auch unter den stärkeren Bedingungen zu keinem Zeitpunkt angegriffen. Man erhält in 88 % 4-(Fur-2-yl)-5-hydroxyfuran-2(5H)-on **54**. Eine Schutzgruppenvariation ist hier nicht notwendig. Die Sonifizierung bei RT in einer 1 N Salzsäurelösung war hingegen nicht dazu geeignet, das Furylhydroxyfuranon freizulegen.

Bei der homologen Verbindung, 4-(Thiophen-2-yl)-5-methoxyfuran-2(5H)-on **55**, ist das Verhalten analog. Erst die forcierte Hydrolyse führte zur Produktbildung. Das Hydroxyfuranon **56** konnte so in 87 %iger Ausbeute hergestellt werden.



Bedingungen : a) 2-Tributylstannylthiophen, PdCl₂(Ph₃P)₂, MeCN, 60 °C, 20 h; b) 2 N HCl_(aq)/THF, Rf, 4 h

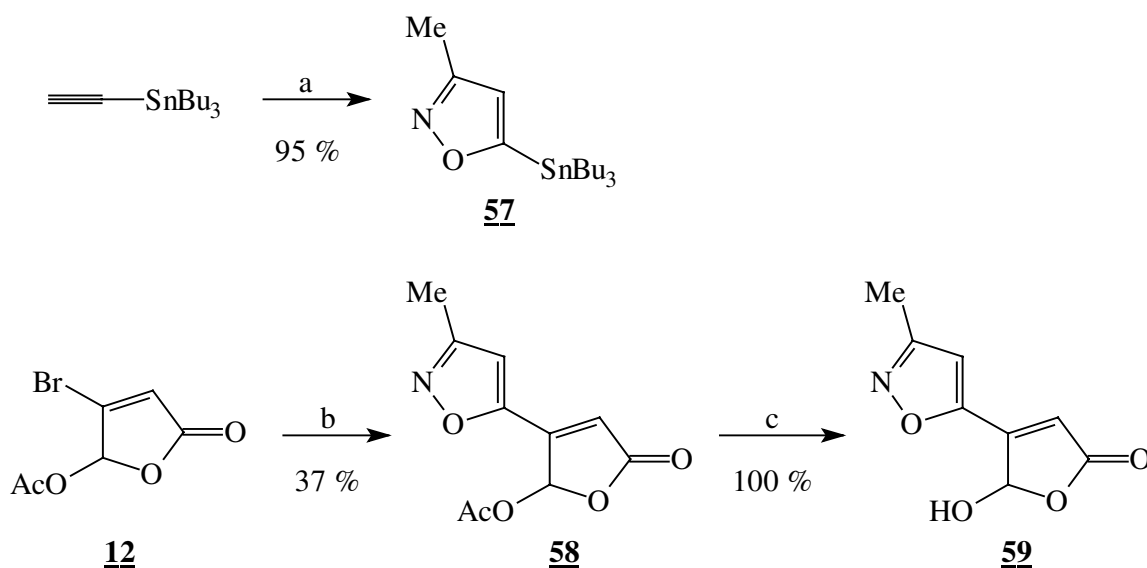
Schema 7.6

Auch Isoxazolylhydroxyfuranone sind reizvolle Verbindungen, bei denen besonderes Augenmerk darauf gerichtet werden muß, daß bei der Entschützung der Isoxazol-Ring nicht zerstört wird. Deshalb wurde ein als Acetat geschütztes Bromfuranon zur Synthese des Vorläufers eingesetzt. 4-Brom-5-acetoxifyuran-2(5H)-on **12** erwies sich bei der Cross-coupling-Reaktion mit 3-Methylisoxazol-5-yltributylstannan **57** als stabil. Der für die STILLE-Kupplung notwendige Isoxazolstannyl-Baustein wurde durch Reaktion von Ethinyltributylstannan mit Acetonitriloxid in einer 1,3-dipolaren Cycloaddition regioselektiv in hohen Ausbeuten hergestellt^{67,68}.

⁶⁷ Gothelf, K. V.; Torssell, K. B. G. *Acta. Chem. Scand.* **1994**, *48*, 61

⁶⁸ Sakamoto, T.; Kondo, Y.; Uchiyama, D.; Yamanaka, H. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 5111

In 37 % Ausbeute wurde in der Kupplungsreaktion 4-(3-Methylisoxazol-5-yl)-5-acetoxifuran-2(5H)-on **58** synthetisiert (Schema 7.7).



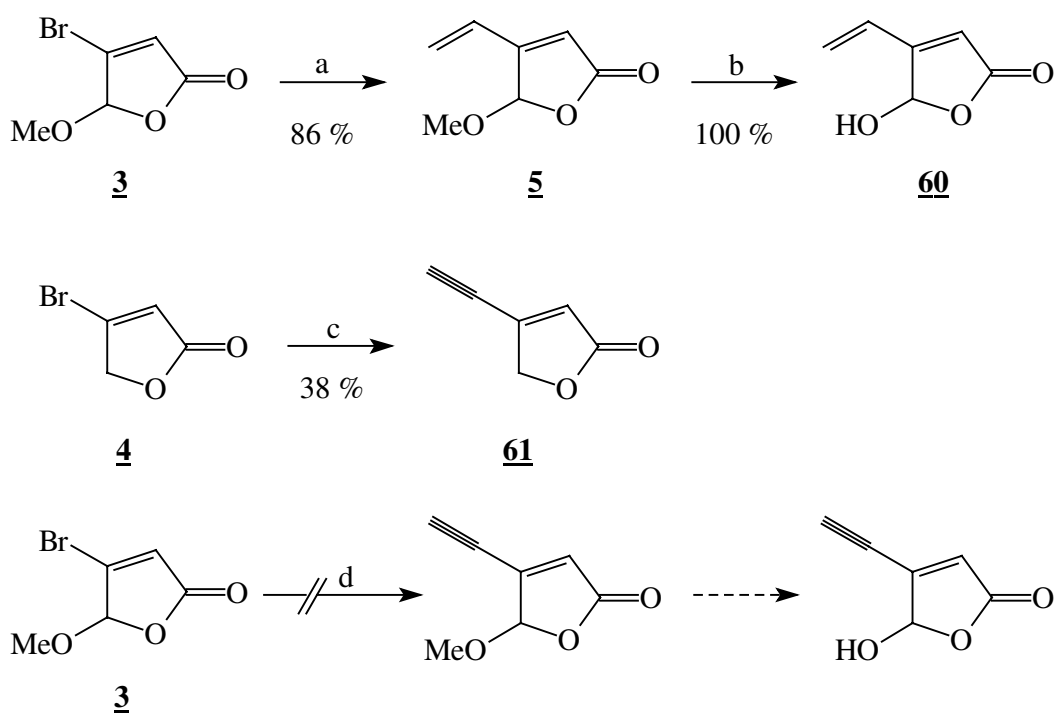
Bedingungen : a) 2 eq PhNCO, PhH, TEA_(kat.), 50 °C, 1 d; b) **57**, PdCl₂(Ph₃P)₂, MeCN, 45 °C, 3 d; c) 2 N HCl_(aq)/THF, Rf, 2 h

Schema 7.7

Interessanterweise ließ sich die Acetat-Gruppe nicht unter den üblichen basischen Bedingungen (K₂CO₃ in Methanol/Wasser) abspalten (vergleiche dazu die Darstellung der 4-Amino-5-hydroxyfuranone (Kapitel 10.3.)). Bei allen Vertretern dieser Substanzklasse konnte das Acetat sauber und in sehr guten Ausbeuten Ultraschall-assistiert basisch verseift werden.

Erst durch eine „normale“ salzsaure Hydrolyse wurde beim Isoxazolyl-Derivat die Abspaltung erreicht; dabei wurde keinerlei Zersetzung des Isoxazol-Rings beobachtet. 4-(3-Methylisoxazol-5-yl)-5-hydroxyfuran-2(5H)-on **59** wurde in quantitativer Ausbeute erhalten (Schema 7.7).

Durch die vorsichtige saure Hydrolyse von 4-Vinyl-5-methoxyfuran-2(5H)-on **5** konnte sogar das äußerst zersetzliche 4-Vinyl-5-hydroxyfuran-2(5H)-on **60** erzeugt werden (Schema 7.8). Während die Substanz in Lösung relativ beständig erscheint, entzieht sie sich nach der Isolierung einer vollständigen spektroskopischen Charakterisierung durch rasche Polymerisation. Dies steht im Einklang mit der schon relativ geringen Stabilität der Methoxy-Verbindung, die ebenso bei Lagerung zur Polymerisierung neigt.



Bedingungen : a) Vinyltributylstannan, $\text{PdCl}_2(\text{Ph}_3\text{P})_2$, THF/MeCN 10 : 1, 35 °C, 2 d; b) 2 N $\text{HCl}_{(\text{aq})}$ /THF, Δ , 1 h; c) Ethinyltributylstannan, $\text{PdCl}_2(\text{Ph}_3\text{P})_2$, CuI, THF/MeCN 10 : 1, RT, 1 d; d) wie c)

Schema 7.8

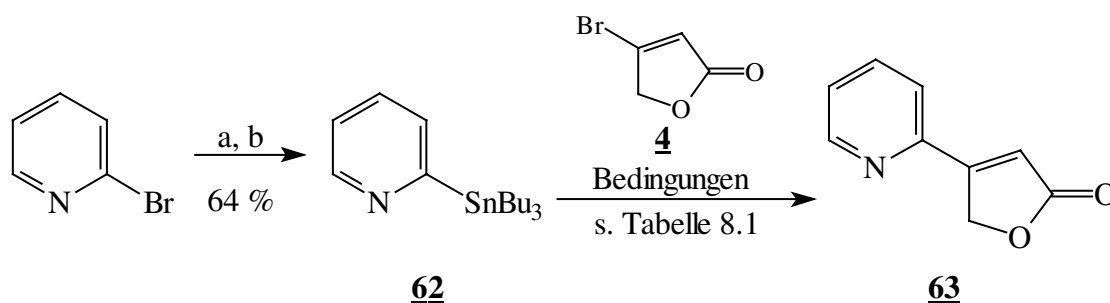
Die Synthese eines 4-Ethynyl-5-hydroxyfuran-2(5H)-ons gelang nicht, da sich schon der Methoxyfuranon-Vorläufer vermutlich aufgrund seiner geringen Beständigkeit nicht herstellen ließ. Einzig die deoxygenierte Stammverbindung 4-Ethynylfuran-2(5H)-on **61** konnte in moderater Ausbeute von 38 % aus 4-Bromfuran-2(5H)-on **4** und Ethinyltributylstannan Palladium(0)-katalysiert hergestellt werden (Schema 7.8).

8. Erstmalige Darstellung neuartiger Pyridinylfuranone

8.1. Synthese

Aufbauend auf den sehr guten Erfahrungen bei der STILLE-Kupplung war es zunächst naheliegend, durch die Verknüpfung eines Stannylpyridins mit Bromfuranonen diese neue Substanzklasse zu erschließen. Die Anwendbarkeit der Cross-coupling-Technik wurde anhand der Synthese von 4-Pyridin-2-ylfuran-2(5H)-on **63** als Modellsystem getestet.

Die Synthese des benötigten Stannylpyridins **62** gelang durch Überführung von 2-Brompyridin in die Grignard-Verbindung und nachfolgender Reaktion des organometallischen Reagenzes mit Tributylzinnchlorid. Häufig wird bei der Synthese dieses Grignard-Reagenzes in der Literatur von erheblichen Schwierigkeiten berichtet. In diesem Fall jedoch gelang die Darstellung des Produktes in guter Ausbeute von 64 % über zwei Stufen. Es wurde wiederum die bewährte Technik zur Erzeugung von Stannanen erfolgreich angewandt.



Bedingungen : a) Mg, I₂(kat.), THF, 40 °C, 1 h; b) Bu₃SnCl, THF, 40 °C → RT, 2 h

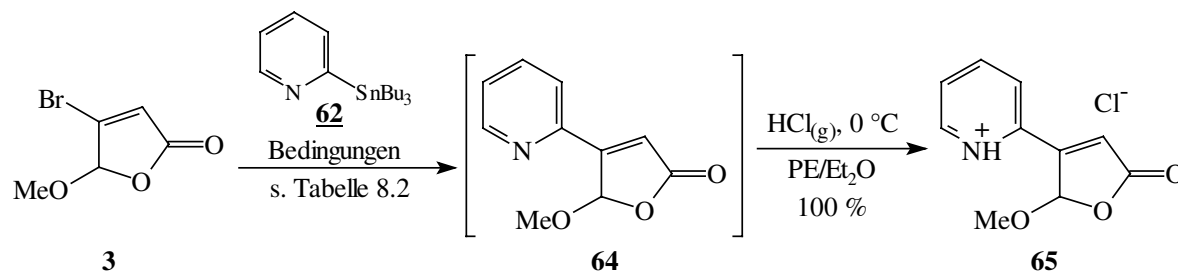
Schema 8.1

#	Katalysator	Lösungsmittel	Temperatur	Dauer	Ausbeute
1	PdCl ₂ (Ph ₃ P) ₂	THF/MeCN 10 : 1	45 °C	2 d	26 %
2	PdCl ₂ (Ph ₃ P) ₂	MeCN	65 °C	2 d	29 %
3	PdCl ₂ (Ph ₃ P) ₂	Toluol	100 °C	3.5 h	44 %
4	Pd(Ph ₃ As) ₄	1,4-Dioxan	50 °C	1 d	14 %

Tabelle 8.1: Reaktionsbedingungen zur Cross-Coupling-Reaktion

Dieses einfachste Stannylpyridin wurde mit 4-Bromfuran-2(5H)-on **4** unter verschiedenen Cross-coupling-Bedingungen zur Reaktion gebracht. In wechselnden, moderaten Ausbeuten von bis zu 44 % konnte das Kupplungsaddukt 4-Pyridin-2-ylfuran-2(5H)-on **63** hergestellt werden. Positiv auf die Ausbeute wirken sich höhere Temperaturen und die damit verbundenen kürzeren Reaktionszeiten aus. Das Hauptproblem bei allen Kupplungsversuchen ist immer die Zersetzung des Bromfuranons **4**.

Um letztendlich zu dem Synthesziel eines Pyridinylhydroxybutenolids zu gelangen, wurden die am Modellsystem erprobten Reaktionsparameter auf das höher oxygenierte Furanon, 4-Brom-5-methoxyfuran-2(5*H*)-on **3**, übertragen.



Schema 8.2

#	Katalysator	Lösungsmittel	Temperatur	Dauer	Ausbeute*
1	PdCl ₂ (Ph ₃ P) ₂	THF/MeCN 10 : 1	45 °C	2 d	9 %
2	PdCl ₂ (Ph ₃ P) ₂	MeCN	65 °C	2 d	5 %
3	PdCl ₂ (Ph ₃ P) ₂	Toluol	100 °C	3.5 h	23 %
4	Pd(Ph ₃ As) ₄	1,4-Dioxan	50 °C	1 d	5 %

*) Ausbeute über zwei Stufen zum Hydrochlorid

Tabelle 8.2: Reaktionsbedingungen zur Cross-Coupling-Reaktion

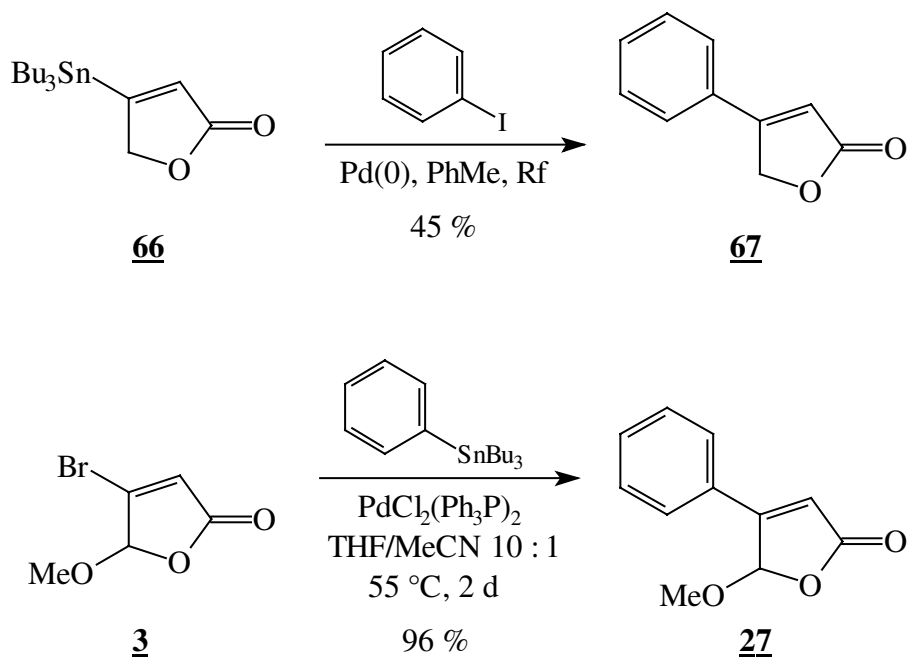
Um eine höhere Stabilität des Produktes durch Kristallinität zu erreichen, wurden die vereinigten Chromatographie-Eluate des 4-(Pyridin-2-yl)-5-methoxyfuran-2(5*H*)-ons **64** mit Salzsäuregas behandelt. Es bildete sich sofort quantitativ ein fester Niederschlag des Hydrochlorids **65**, das im Gegensatz zum unbehandelten Zwischenprodukt kristallin, hygroskopisch und sehr gut wasserlöslich ist.

Anhand der Ergebnisse (Tabelle 8.2) ist ein gleichartiges Verhalten zum Stammsystem in puncto Ausbeute und optimalen Bedingungen abzulesen. Generell ist jedoch eine deutliche Verschlechterung der Ausbeute zu verzeichnen. Dieser Trend geht konform mit früheren Erkenntnissen, nach denen 5-Alkoxyfuranone vielfach wesentlich sensibler auf Reaktionsbedingungen reagieren als die deoxygenierten Vertreter.

8.1.1. Eine Erklärung für den Ausbeute-Einbruch

Verfolgt man die verschiedenen Reaktionsbedingungen und die daraus resultierenden Ausbeuten, so stellt man fest, daß die sonst so erfolgreichen milden Bedingungen an diesem System praktisch versagen und nur zu minimalen Produktmengen führen. Erst wesentlich drastischere Reaktionstemperaturen können eine Verbesserung der Ausbeute erzwingen. Diese Reaktionsführung bedingt aber schon nach kurzer Zeit eine deutliche Zersetzung des Bromfuranons. Eine Erklärung für die mageren Ergebnisse mag, abgesehen von der Labilität des Eduktes, darin zu suchen sein, daß zwei elektronenarme Reaktanten miteinander gekuppelt

werden. Sowohl die Position 2 des Pyridin-Rings (a^1) als auch Position 4 des Furan-2($5H$)-on-Systems (a^3) sind starke Akzeptorzentren. Frühe Cross-coupling-Experimente von HOLLINGWORTH und SWEENEY mit 4-Tributylstannylfuran-2($5H$)-on **66** und Iodbenzol belegen, daß der Versuch, Nucleophilie am Kohlenstoff C(4) des Furanons zu erzeugen, mit deutlichen Ausbeuteverlusten bei der Kupplungsreaktion verbunden ist⁶⁹.



Schema 8.3

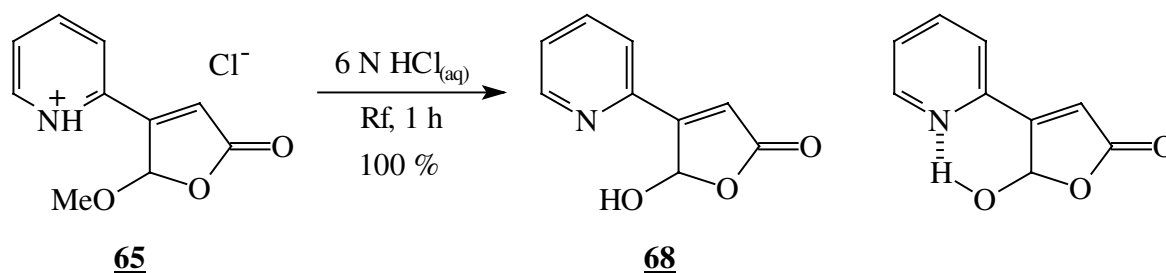
So reagieren Iodbenzol und 4-Tributylstannylfuran-2($5H$)-on **66** unter Palladium-Katalyse in siedendem Toluol zu 4-Phenylfuran-2($5H$)-on **67** in nur 45 % Ausbeute. Auch hier zeigt sich anhand der harschen Reaktionsbedingungen die ungünstige Auswahl des stannylierten Furanons als nucleophile Komponente.

Im Vergleich dazu reagieren Phenylstannane mit Bromfuranonen in zum Teil ausgezeichneten Ausbeuten, da hierbei ein elektronenreiches Stannan mit dem elektronenarmen Bromfuranon reagieren kann. Als Beispiel ist die Synthese von 4-Phenyl-5-methoxyfuran-2($5H$)-on **27** zu nennen, die sich durch Palladium(0)-katalysierte Reaktion von Phenyltributylstannan und 4-Brom-5-methoxyfuran-2($5H$)-on **4** in sehr guter, reproduzierbarer Ausbeute von 86 - 96 % ausführen läßt (Schema 8.3; siehe auch Kapitel 5).

⁶⁹ Hollingworth, G. J.; Sweeney, J. B. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 7049

8.2. Darstellung des einfachsten Pyridinylhydroxyfuranons

In halbkonzentrierter Salzsäure wird das wasserlösliche Hydrochlorid **65** für eine Stunde unter Rückfluß erhitzt. Beim Erkalten scheiden sich sehr feine beigefarbene Nadeln aus der salzsauren Lösung ab. Man erhält in fast quantitativer Ausbeute ein nahezu wasserunlösliches Produkt, welches anhand der spektroskopischen Daten als 4-(Pyridin-2-yl)-5-hydroxyfuran-2(5H)-on **68** identifiziert werden konnte. Bemerkenswerterweise liegt die Substanz, obwohl in stark salzsaurer Lösung hergestellt, *nicht* als Hydrochlorid vor. Dies konnte durch protonenspektroskopischen Vergleich mit dem Edukt durch die Abwesenheit des Pyridinium-Protons (Messung in D6-DMSO ausgeführt) eindeutig belegt werden. Man muß daher die Ausbildung einer intramolekularen Wasserstoffbrückenbindung (Schema 8.4) in Betracht ziehen. Auf diese Weise wird eine stabile sechsgliedrige Formation eingenommen, durch die eine Protonierung des Stickstoff-Atoms ausgeschlossen ist.



Schema 8.4

8.3. Eine verbesserte Reaktionssequenz zur Pyridinylfuranon-Synthese

Es läßt sich festhalten, daß die Darstellung von Pyridinylfuranonen über die Cross-coupling-Route zwar einen ersten Zugang zu dieser neuen Substanzklasse bietet, der aber synthetisch nicht überzeugen kann.

Der entscheidende Schritt, die Kupplung, verläuft nur in moderaten Ausbeuten. Um auf eine ausreichende Menge des Hydrolysevorläufers zu kommen, müßten ökonomisch nicht vertretbare Mengen an sehr teuren Palladiumsalzen aufgebracht werden, die nur zu einem Bruchteil zu recyceln sind. Eine Stannansynthese, die bei diesem Verfahren unverzichtbar ist, birgt weitere Probleme hinsichtlich der Toxizität in sich. Aus diesen Gründen ist die Entwicklung einer Alternativstrategie unverzichtbar.

8.3.1. Führt die Synthese nach WERMUTH zum Ziel ?

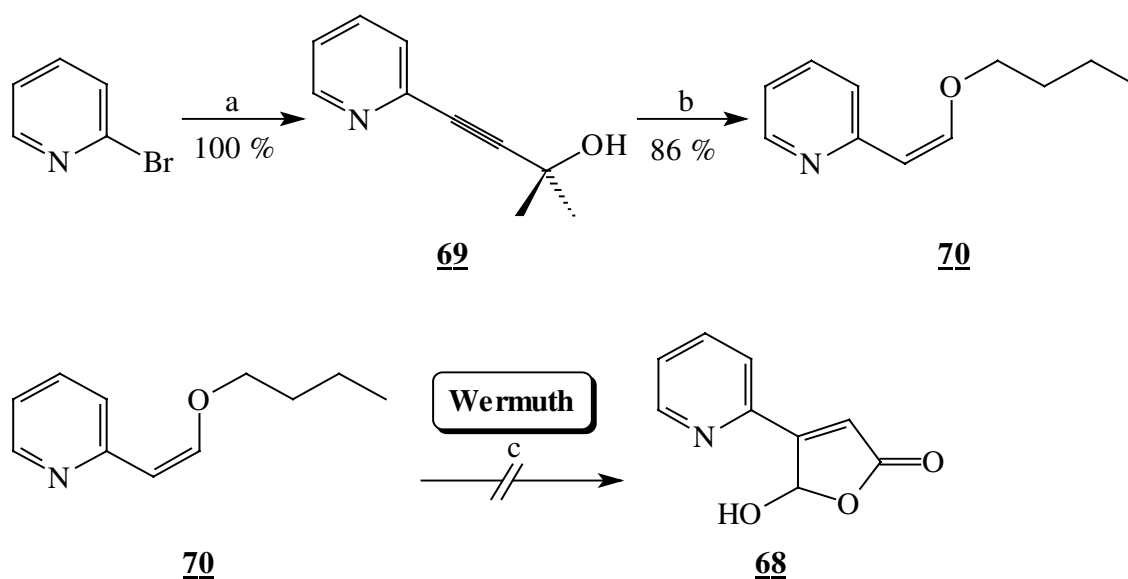
Eine potentielle Möglichkeit zur direkten Produktsynthese bietet die WERMUTH-Variante (siehe Kapitel 5). Hierbei wäre es erforderlich, ein Pyridinacetaldehyd-Analogon herzustellen.

Aufgrund der Zersetzlichkeit von Pyridinacetaldehyd selbst ist eine entscheidende Vorbedingung, daß die Hydroxyfuranon-Bildung sehr schnell erfolgt. Da sich die WERMUTH-Synthese bei der Erzeugung von 4-Brom-5-hydroxyfuran-2(5*H*)-on **9** aus dem zersetzlichen Bromacetaldehyd bewährt hat, verdiente diese Theorie eine Überprüfung.

Das Ziel der Vorläufersynthese ist ein entweder in Vollacetal-Form vorliegender oder als Enolether geschützter Pyridinacetaldehyd. Als Startmaterial diene wiederum 2-Brompyridin, das unter SONOGASHIRA-Bedingungen in quantitativer Ausbeute zum 4-(Pyridin-2-yl)-2-methylbut-3-in-2-ol **69** umgewandelt werden konnte^{70,71}.

Butinole dieses Strukturtyps können unter alkalischen Bedingungen in Alkohol leicht unter Ausstoßung von Aceton zu terminalen Alkinen derivatisiert werden⁷². In diesem Fall jedoch schloß sich an die Alkin-Bildung unmittelbar eine Alkohol-Addition zum Enolether an⁷³.

In 4 molarer butanolischer Natronlauge wurde nach einstündigen Erhitzen unter Rückfluß in 86 %iger Ausbeute über zwei Stufen Z-Pyridin-2-ylacetaldehyd-n-butylether **70** isoliert, der als Edukt für die WERMUTH-Variante geeignet ist.



Bedingungen : a) 2-Methylbut-3-in-2-ol, PdCl₂(Ph₃P)₂, CuI, TEA, Rf, 3 h; b) 4 eq NaOH, n-BuOH, Rf, 10 min; c) Dihydroxyessigsäure, Morpholinhydrochlorid, 1,4-Dioxan/Wasser, Rf

Schema 8.5

Dem daraufhin unternommenen Versuch, den Enolether mit Glyoxylsäuremonohydrat unter Morpholinhydrochlorid-Katalyse zum Hydroxybutenolid **68** umzusetzen, blieb der Erfolg verwehrt. Der intermediär auftretende Pyridinacetaldehyd unterliegt einer sehr raschen Zersetzung, so daß die eigentlich gewünschte Reaktion zum Butenolid nicht stattfinden kann.

⁷⁰ Oehlerking, H.-H. *Dissertation* Universität Hannover, **1994**

⁷¹ Sakamoto, T.; Shiraiwa, M.; Kondo, Y.; Yamanaka, H. *Synthesis* **1982**, 312

⁷² Melissaris, A. P.; Litt, M. H. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 6998

⁷³ Sakamoto, T.; Kondo, Y.; Shiraiwa, M.; Yamanaka, H. *Synthesis* **1983**, 245

8.3.2. Eine neue Strategie

Da es nicht gelang, ein Pyridinylhydroxybutenolid über den schwer zugänglichen Acetaldehyd aufzubauen, und die STILLE-Kupplung nur geringe Ausbeuten zuläßt, muß versucht werden, diese Probleme durch die Synthese von Butenolid-Analoga zu umgehen, aus denen sich in einfacher und effizienter Weise das Hydroxybutenolid freilegen läßt. Die Synthese der Analoga bedeutet konkret, einen schrittweisen Aufbau der Butenolid-Einheit ausgehend von 2-Brompyridin-Verbindungen durchzuführen, wobei die einzelnen Reaktionsschritte leicht und in hoher Ausbeute ablaufen sollten.

8.3.3. Retrosynthese

Eine Möglichkeit zur Zielverbindung **68** bietet die saure Hydrolyse der korrespondierenden 4,4-Dialkoxybut-2-ensäureester an. Sie sollten ebenso wie das Methoxyfuranon in hohen Ausbeuten zum Produkt umzuwandeln sein.

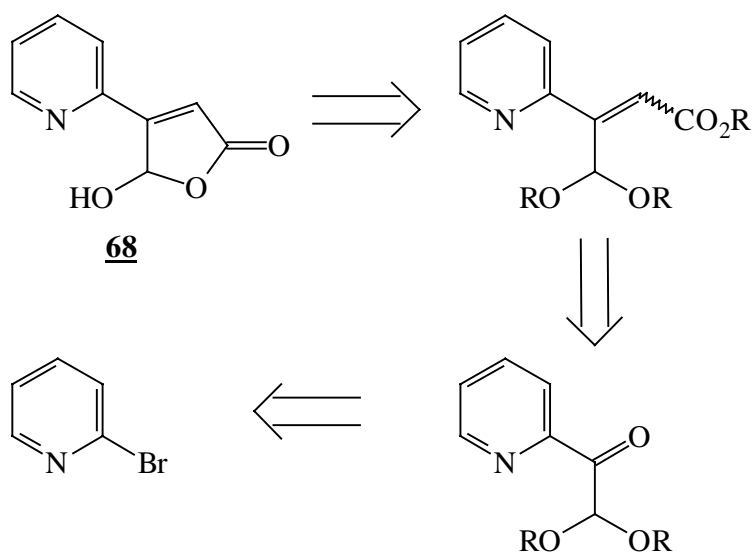


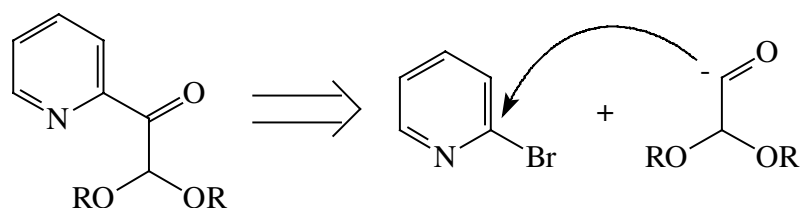
Abbildung 8.1

Es stellt sich die Aufgabe, dieses „Voll-Acetal“ des Furanons aufzubauen. Man kann die WADSWORTH-HORNER-EMMONS-Reaktion verwenden, bei der durch Kondensation eines Phosphonoacetats mit dem entsprechenden Keton der Vorläufer hergestellt werden kann. Eine andere Variante, die zum gleichen Ergebnis führt, bietet die PETERSON-Olefinierung an (siehe dazu auch Kapitel 6.3.2).

Das benötigte Keton ist auf die Lithiumverbindung des 2-Brompyridins rückzuführen.

8.4. Synthese

Um zu dem benötigten Keton zu gelangen, erscheinen prinzipiell mehrere Synthesepraktiken denkbar. In einer Umpolungsvariante würde 2-Brompyridin als Elektrophil mit einem Acylanionen-Äquivalent zum Produkt reagieren. Als potentielle Kandidaten für diese Reaktion würden sich Dithiane, Sulfone oder Cyanhydrine anbieten (Abbildung 8.2).



Acylanionen-Äquivalente :

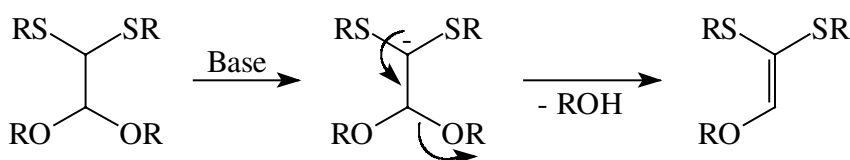
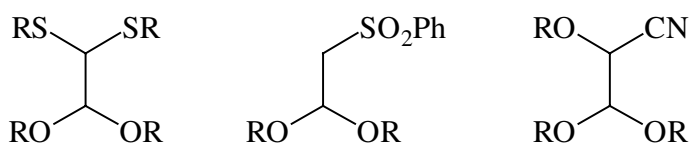


Abbildung 8.2

Der Begriff „Reaktivitätsumpolung“ oder kurz „Umpolung“ wurde Ende der Sechziger Jahre von D. SEEBACH in die Literatur eingeführt⁷⁴. Ein sehr altes und bekanntes Beispiel für eine Umpolungsreaktion stellt die Benzoin-Kondensation von Benzaldehyd unter Cyanid-Katalyse dar⁷⁵. Durch den erfolgreichen Einsatz von α -lithiierten Dithianen in S_N -Reaktionen und in Additionsreaktionen an ungesättigte π -Akzeptor-Systeme erlebte das Konzept der Reaktivitätsumpolung eine weite Verbreitung innerhalb der modernen Chemie.

Allen Umpolungsreagenzien gemeinsam ist die α -Stabilisierung von Anionen und dadurch eine Verringerung des pK_a -Wertes dieser Position gegenüber nicht aktivierten CH-Bindungen. Die Demaskierung der Carbonylfunktion kann durch Hydrolyse oder Abspaltung der umpolenden Gruppen vollzogen werden.

Diese Strategie dürfte allerdings im konkreten Fall wenig erfolgversprechend sein. Zunächst einmal würde die Darstellung der Acylanionen-Äquivalente problematisch sein. Wäre diese

⁷⁴ Seebach, D. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1969**, 8, 639

⁷⁵ *Organikum*, 18., berichtigte Ausgabe, VEB dt. Verlag d. Wissenschaften, Berlin, **1990**, 457

Hürde genommen, müßte bei einer Deprotonierung der Substanzen immer die Gefahr einer β -Eliminierung beachtet werden (Abbildung 8.2).

Aufgrund der geringen Erfolgsaussichten wurde diese Möglichkeit verworfen.

Stattdessen wurde 2-Brompyridin nicht als Substrat, sondern als Reagenz eingesetzt. 2-Brompyridin kann als Säurehalogenid-Äquivalent aufgefaßt werden. Durch eine Lithiierung ist es in der Lage, nunmehr als Nucleophil zu reagieren. Um zu der gewünschten Struktur zu gelangen, muß 2-Lithiumpyridin mit einer Carbonylkomponente mit FN = 3 zur Reaktion gebracht werden. Ein mögliches Substrat ist ein WEINREB-Amid⁷⁶. Durch eine Chelatisierung würde eine Überreaktion zu einem tertiären Alkohol verhindert. Die Synthese eines solchen WEINREB-Amides ist in diesem konkreten Fall nicht notwendig. Durch die zusätzliche Acetal-Funktion im Molekül wird ein identischer Chelatisierungseffekt bewirkt (Abbildung 8.3).

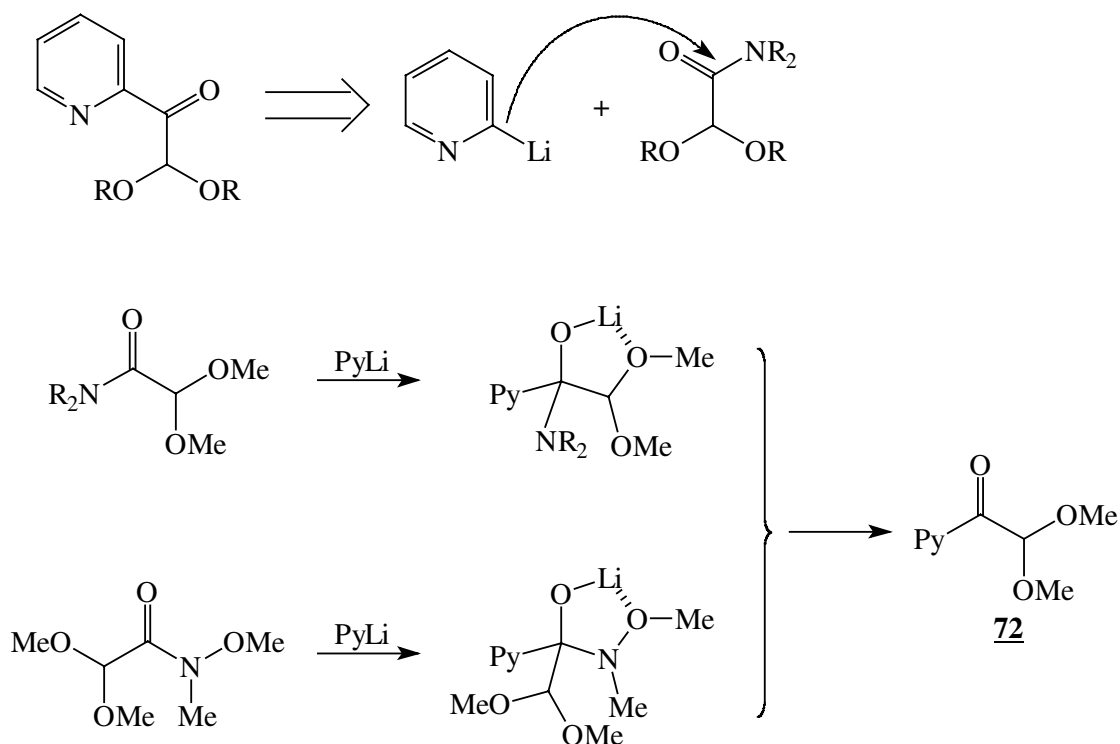
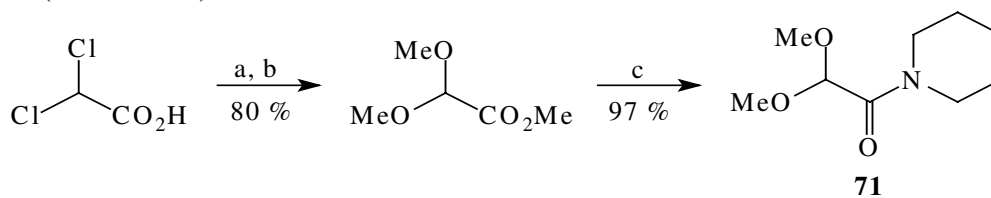


Abbildung 8.3

⁷⁶ Mentzel, M.; Hoffmann, H. M. R. *J. Prakt. Chem.* **1997**, 339, 517

Man muß daher nur ein „normales“ Dialkoxyessigsäureamid synthetisieren. Hierzu wurde Dimethoxyessigsäurepiperidid **71** in drei Stufen aus der wohlfeil erhältlichen Dichloressigsäure hergestellt (Schema 8.6).



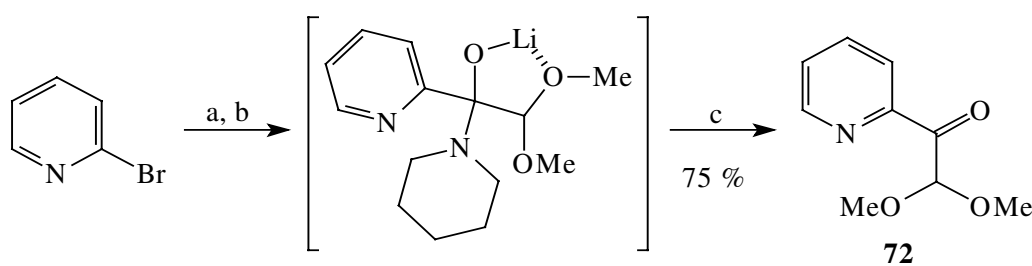
Bedingungen : a) NaOMe/MeOH, Rf, 5 h; b) MeOH, SOCl₂, RT, ü. N.; c) Piperidin, Rf, 2 d

Schema 8.6

Durch eine S_N-Reaktion mit Natriummethanolat in Methanol wurde aus Dichloressigsäure das Natriumsalz der Dimethoxyessigsäure erhalten, das mit salzsaurem Methanol neutralisiert wurde. Die freie Dimethoxyessigsäure wurde zum Dimethoxyessigsäuremethylester verestert⁷⁷. Erhitzen des Methylesters unter Rückfluß mit Piperidin erzeugte Dimethoxyessigsäurepiperidid **71** (78 % Gesamtausbeute ausgehend von Dichloressigsäure)⁷⁸.

8.4.1. Darstellung des Acetalketons

2-Brompyridin wird bei -78 °C mit n-Butyllithium in Diethylether in die 2-Lithium-Verbindung umgewandelt. Durch die nachfolgende Reaktion mit Dimethoxyessigsäurepiperidid entsteht ein Komplex, der erst bei der anschließenden wässrigen Aufarbeitung des Reaktionsgemisches zerfällt. Die Reaktion des 2-Lithiumpyridins mit dem Amid kann also auf der Stufe des Ketons gestoppt werden. Man erhält das Produkt in 75 %iger Ausbeute.



Bedingungen : a) n-BuLi, Et₂O, -78 °C, 45 min.; b) Dimethoxyessigsäurepiperidid **71**, Et₂O, -78 °C → Rf, 1 h; c) 0 °C, NH₄Cl-Lsg.^(ges.)

Schema 8.7

Die Erklärung für das Verharren der Reaktion auf der Ketonstufe liegt in der koordinativen Einbindung des Lithium-Kations in einen fünfringartigen Chelat-Komplex. Durch ein freies

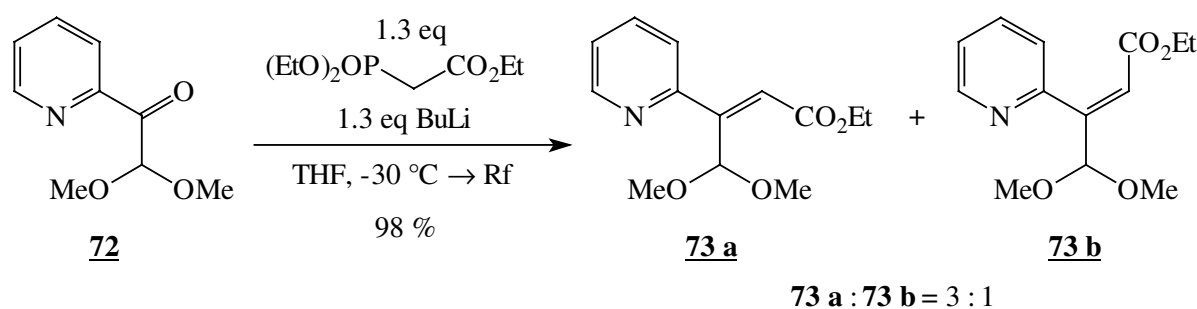
⁷⁷ Groß, H.; Freiberg, J. *Chem. Ber.* **1966**, *99*, 3260

⁷⁸ Serratos, F. *Tetrahedron* **1961**, *16*, 185

Elektronenpaar einer Methoxy-Gruppe wird eine hinreichende Stabilisierung erreicht, so daß der Komplex in Lösung nicht zum Acetalketon **72** zerfällt. Damit wird ein direkter Folgeangriff des lithiumorganischen Reagenzes auf das Keton ausgeschlossen.

8.4.2. Darstellung der Acetalester

In der sich anschließenden WADSWORTH-HORNER-EMMONS-Reaktion wurde Keton **72** zu den E/Z-isomeren Acetalestern **73 a** und **73 b** umgesetzt.



Schema 8.8

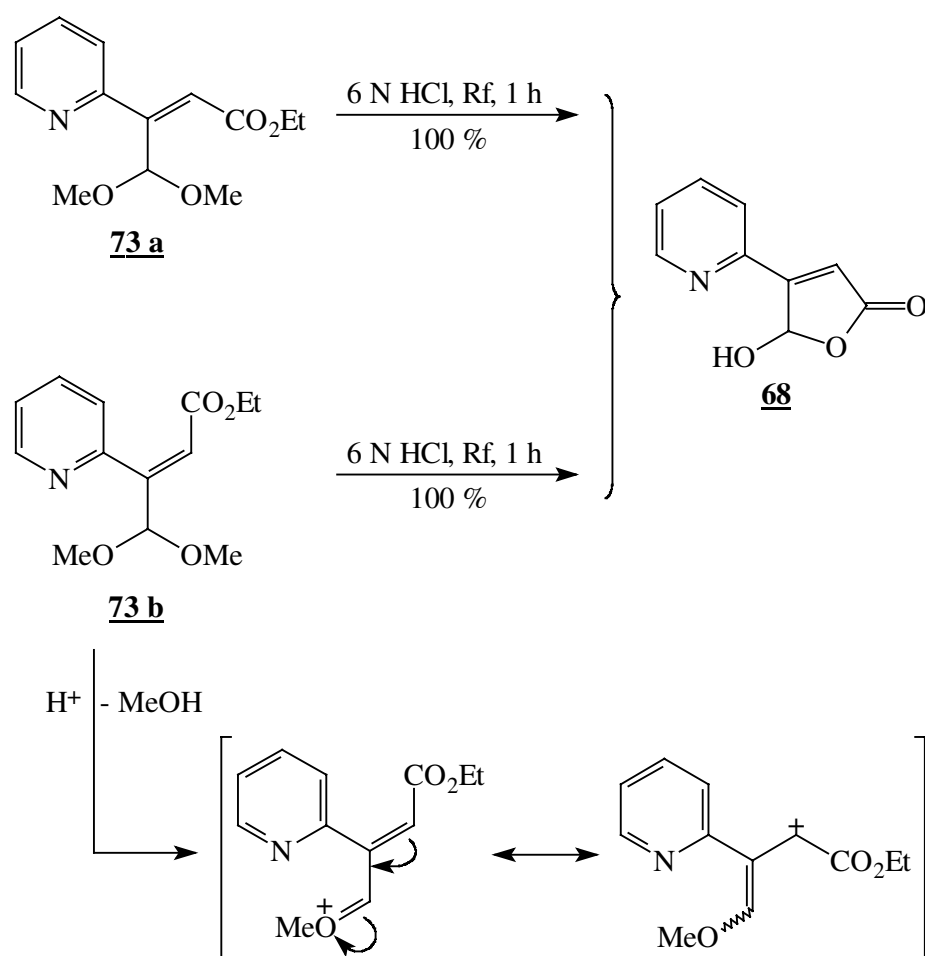
Als Reagenz diente hierbei Triethylphosphonoacetat. Nach der Deprotonierung mit n-Butyllithium lieferte die Reaktion des Anions in THF mit dem Keton **72** bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ ein Gemisch der isomeren Ester in 98 %iger Gesamtausbeute mit einem E/Z-Isomerenverhältnis von etwa 3 : 1 zugunsten des Z-Acetalesters **73 a**. Die beiden Isomeren lassen sich chromatographisch sehr leicht und vollständig voneinander trennen.

8.4.3. Untersuchung des Hydrolyse-Verhaltens der isomeren Acetalester

Durch die einfache chromatographische Separierung der Isomeren ist eine getrennte Untersuchung des Hydrolyse-Verhaltens möglich. Es werden die gleichen Bedingungen wie bei der Darstellung des 4-(Pyridin-2-yl)-5-hydroxyfuran-2(5H)-ons **68** aus dem Methoxyfuranon-Derivat **65** zugrunde gelegt: der Z-Acetalester **73 a** wird in halbkonzentrierter Salzsäure für eine Stunde unter Rückfluß hydrolysiert.

Das Hydroxyfuranon **68** bildete sich in ausgezeichneter Ausbeute (Schema 8.9). Durch die Z-Anordnung der Funktionalitäten im Edukt ist der Ringschluß der intermediär entstandenen *cis*- β -Formylacrylsäure zum Butenolid vorgegeben und schließt sich unmittelbar an die vollständige Hydrolyse an.

Verhält sich der „falsch“ konfigurierte E-Acetalester **73 b** unter den stark sauren Bedingungen ähnlich? Die formelle Hydrolyse der Verbindung ergibt eine *trans*- β -Formylacrylsäure, die zunächst nicht in der Lage ist, zum Butenolid zu cyclisieren (vgl. dazu auch Kapitel 6.4.3). Tatsächlich aber isoliert man unter den gleichen Bedingungen wiederum in etwa quantitativ das gewünschte Hydroxybutenolid **68**.



Schema 8.10

Als Erklärung für die Isomerisierung zum Produkt könnte das Auftreten eines unvollständig hydrolysierten, kationischen Intermediates angenommen werden, bei dem durch Wanderung der Doppelbindung die sterische Information am Kohlenstoff-Atom C(2) verloren geht. Aus dem *cisoiden* Intermediat entsteht durch die weitere Hydrolyse das stabilisierte, weil cyclisierte, Hydroxybutenolid als Endprodukt. Die Bildung der entsprechenden *trans*-Formylacrylsäure ist ebenfalls möglich; bei der Isomerisierung zum Produkt müßte ein analoger Übergangszustand durchlaufen werden.

8.5. Zusammenfassung

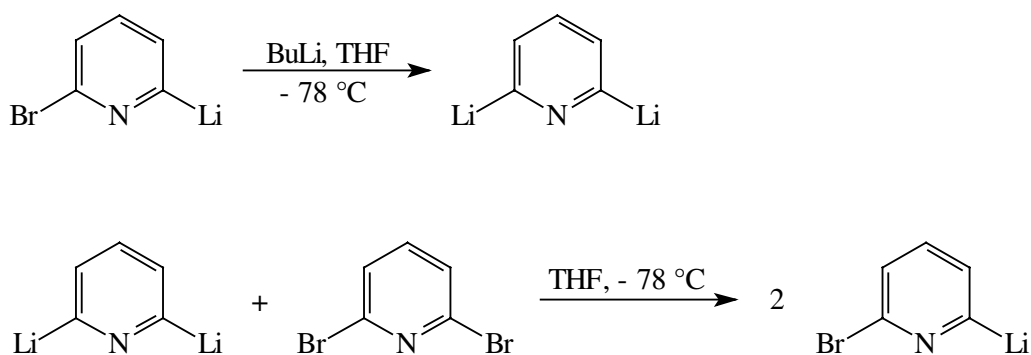
Als Ergebnis der Untersuchungen bleibt festzuhalten, daß sowohl der *E*-isomere als auch der *Z*-isomere Acetalester quantitativ in das Hydroxybutenolid zu überführen sind. Die vorangegangene Bildung des Isomerengemisches bei der WADSWORTH-HORNER-EMMONS-Reaktion bleibt somit für den weiteren Verlauf der Synthese ohne Folgen. Es kann durch den sequentiellen Aufbau der Butenolid-Einheit am Pyridin-Ring eine sehr gute Gesamtausbeute von 74 %

über drei Stufen erreicht werden, obwohl eine größere Anzahl an Einzelschritten in der Synthese notwendig ist. Verglichen mit der direkten Verknüpfung des kompletten Butenolids an den Pyridin-Ring ermöglicht diese Variation, auch größere Mengen der Pyridinylhydroxybutenolide einfach, schnell und sicher herzustellen. Man vermeidet hierbei die Arbeit mit sehr toxischen Organozinn-Verbindungen. Für den sukzessiven Aufbau des Butenolids sind keine teuren Chemikalien nötig.

8.6. Synthese höher substituierter Pyridinylhydroxyfuranone

Eine Zweitsubstitution in Position 6 des Pyridin-Rings erscheint aufgrund einer potentiell erhöhten Reaktivität in Hinblick auf biologische Aktivität wünschenswert. Eine Substitution mit Halogenid läßt auch Raum für künftige chemische Transformationen am Molekül.

Als Startmaterial wurde deshalb das kristalline 2,6-Dibrompyridin ausgewählt. Die selektive Monolithierung ist bei Zugabe von n-Butyllithium zu einer Lösung von 2,6-Dibrompyridin bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ sehr schwierig durchzuführen. Wegen des exothermen Halogen-Metall-Austausches können an der Zutropfstelle aufgrund der lokalen Temperaturerhöhung Nebenreaktionen auftreten. Hierzu gehören die Dilithierung oder die Deprotonierung am Pyridin-System. Daher erhält man ein uneinheitliches Gemisch an Reaktionsprodukten. D. CAI und seine Gruppe wählten deshalb eine *reverse addition*-Technik, um diese Probleme zu umgehen⁷⁹. Durch Zutropfen einer Dibrompyridin-Lösung zu einer auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlten n-Butyllithium-Lösung in THF gelang es, selektiv das monolithierte Pyridin zu generieren. Die primär gebildete 2,6-Dilithio-Verbindung reagiert mit überschüssigem 2,6-Dibrompyridin zum gewünschten monometallierten Intermediat (Schema 8.11).

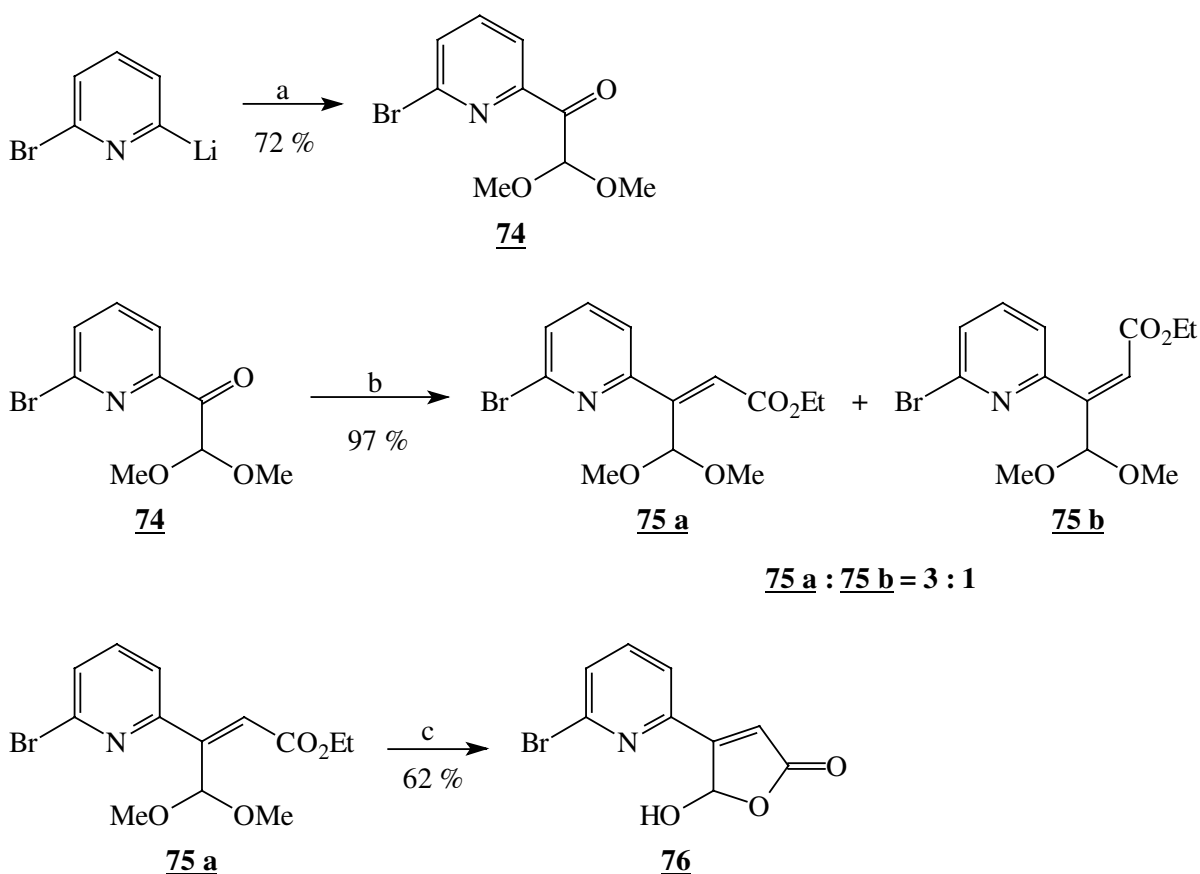


Schema 8.11

Diese Mischung wird nun gemäß der erfolgreichen Arbeitsvorschrift mit Dimethoxyessigsäurepiperidid **71** versetzt. Man isoliert nach der Aufarbeitung das gewünschte Keton **74** in vergleichbar guter Ausbeute von 72 % (Schema 8.12).

⁷⁹ Cai, D.; Hughes, D. L.; Verhoeven, Th. R. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 2537

In der WADSWORTH-HORNER-EMMONS-Reaktion reagiert das Triethylphosphonoacetat-Anion selektiv mit der Keto-Funktion zu den gewünschten Acetalestern **75 a** und **75 b**.



Bedingungen : a) Dimethoxyessigsäurepiperidid **71**, THF, 30 min., $-78\text{ }^{\circ}\text{C} \rightarrow 50\text{ }^{\circ}\text{C}$; b) 1.1 eq Triethylphosphonoacetat, 1.1 eq n-Butyllithium, THF, $-30\text{ }^{\circ}\text{C} \rightarrow \text{Rf}$; c) 6 N $\text{HCl}_{(\text{aq})}$, 1 h, Rf

Schema 8.12

Die Gesamtausbeute ist nahezu quantitativ; auch das E/Z-Verhältnis der problemlos trennbaren Acetalester liegt wieder bei etwa 3 : 1 zugunsten des Z-Acetalesters **75 a**.

Die folgende Hydrolyse zum Reaktionsprodukt kann wieder in halbkonzentrierter Salzsäure unter Erhitzen sowohl mit dem E- als auch mit dem Z-isomeren Acetalester durchgeführt werden. Die Reaktion muß nach einer Stunde abgebrochen werden, da auch die 6-Bromposition am Pyridin-Ring hydrolysiert werden kann. Man isoliert das Produkt, 4-(6-Brompyridin-2-yl)-5-hydroxyfuran-2(5H)-on **76** auf diese Weise in 62 % Ausbeute.

9. Studien zur Synthese eines „Aza-Manoalids“

9.1. Einleitung

Wegen der guten Ergebnisse bei der Darstellung der einfachen Pyridinylhydroxyfuranone und nicht zuletzt aufgrund der interessanten Wasserstoffbrückenbindung sollte das Wissen um den effektiven Aufbau dazu genutzt werden, eine dem marinen Naturstoff Manoalid (siehe auch Kapitel 1.2.) im weiteren Sinne aza-analoge Substanz **81** zu erzeugen.

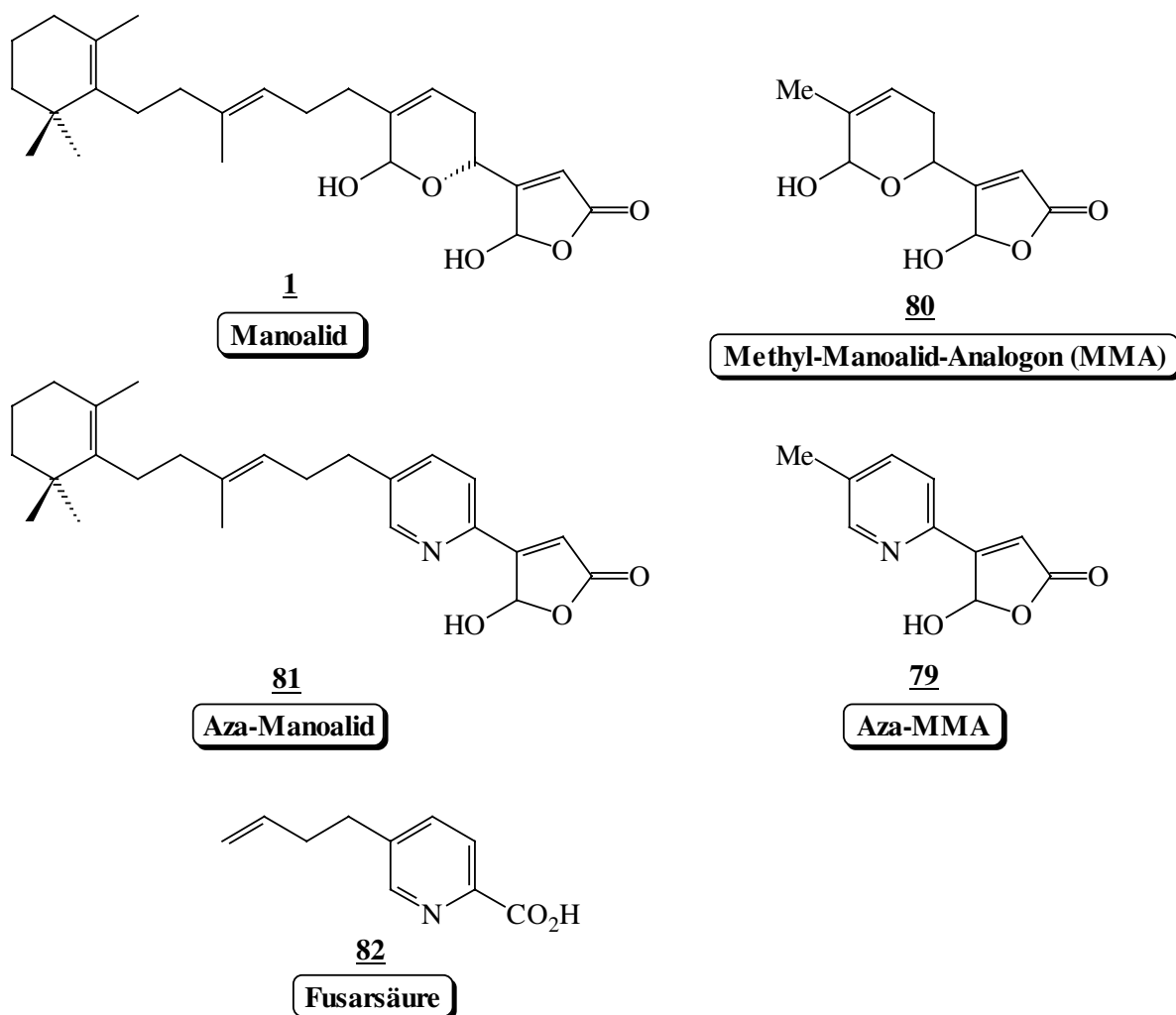


Abbildung 9.1

Der Dihydropyran-Ring des Manoalids wird dabei durch den Pyridin-Ring substituiert, wobei das 2,5-Disubstitutionsmuster am Ring erhalten bleiben sollte.

Derartig substituierte Pyridinylhydroxyfuranone können auch als vinyloge Fusarsäuren aufgefaßt werden. Als Fusarsäuren werden allgemein 5-Alkylpyridin-2-carbonsäuren bezeichnet.

Eine italienische Gruppe berichtete von der Isolierung von 5-(Pent-3-en-1-yl)pyridin-2-carbonsäure **82** und einem in der Seitenkette hydrierten Derivat aus der Pilzkultur eines Stammes von *Fusarium nyagamai*⁸⁰. Die Pilzmetaboliten verursachen in befallenen Pflanzen schwere Blatt- und Stengelnekrosen. Ein Anwendungsbereich dieser natürlichen Phytotoxine wird in der Landwirtschaft gesehen, um auf biologischem Wege gegen das parasitäre Unkraut *Striga hermonthica* vorgehen zu können⁸¹. *S. hermonthica* befällt viele wichtige Getreidesorten wie Mais, Hirse, Reis oder Zuckerrohrpflanzen und verursacht dadurch schwere Ernteeinbußen. In Labortests erwies sich die Fusarsäure **82** als phytotoxisch. Die Substanz verursachte auf den Blättern junger Tomatenpflanzen Chlorose und Blattnekrose.

9.2. Synthese eines Aza-Manoalid-Methyl-Analogons (Aza-MMA)

Ähnlich der Vorgehensweise bei der Manoalid-Synthese⁸² wird zunächst ein Modellsystem (Manoalid-Methyl-Analogon⁸³, Abbildung 9.1) angestrebt, an dem die Reaktionsbedingungen abgeglichen werden können. Daher wurde die Darstellung einer 2,5-disubstituierten Pyridin-Spezies geplant. Als Startverbindung wurde 2-Brom-5-methylpyridin ausgewählt.

Der entscheidende Schritt ist immer die Anheftung der Ketoacetal-Einheit an das Pyridin-System. Am Modell konnte durch Halogen-Lithium-Austausch mit n-Butyllithium das 2-lithiierte Pyridin erzeugt werden, welches mit Dimethoxyessigsäurepiperidid **71** in der bekannten Weise abgefangen wurde (Schema 9.2). In einer Ausbeute von 72 % konnte die Pyridinylketoacetal-Verbindung **77** erhalten werden, welche dann in der WADSWORTH-HORNER-EMMONS-Reaktion mit Triethylphosphonoacetat/ n-Butyllithium zu den E/Z-isomeren Acetalestern **78 a** und **78 b** kondensiert wurde. Man erhält in ausgezeichneter Gesamtausbeute (90 %) ein 3 : 1-Verhältnis der Z/E-Acetalester.

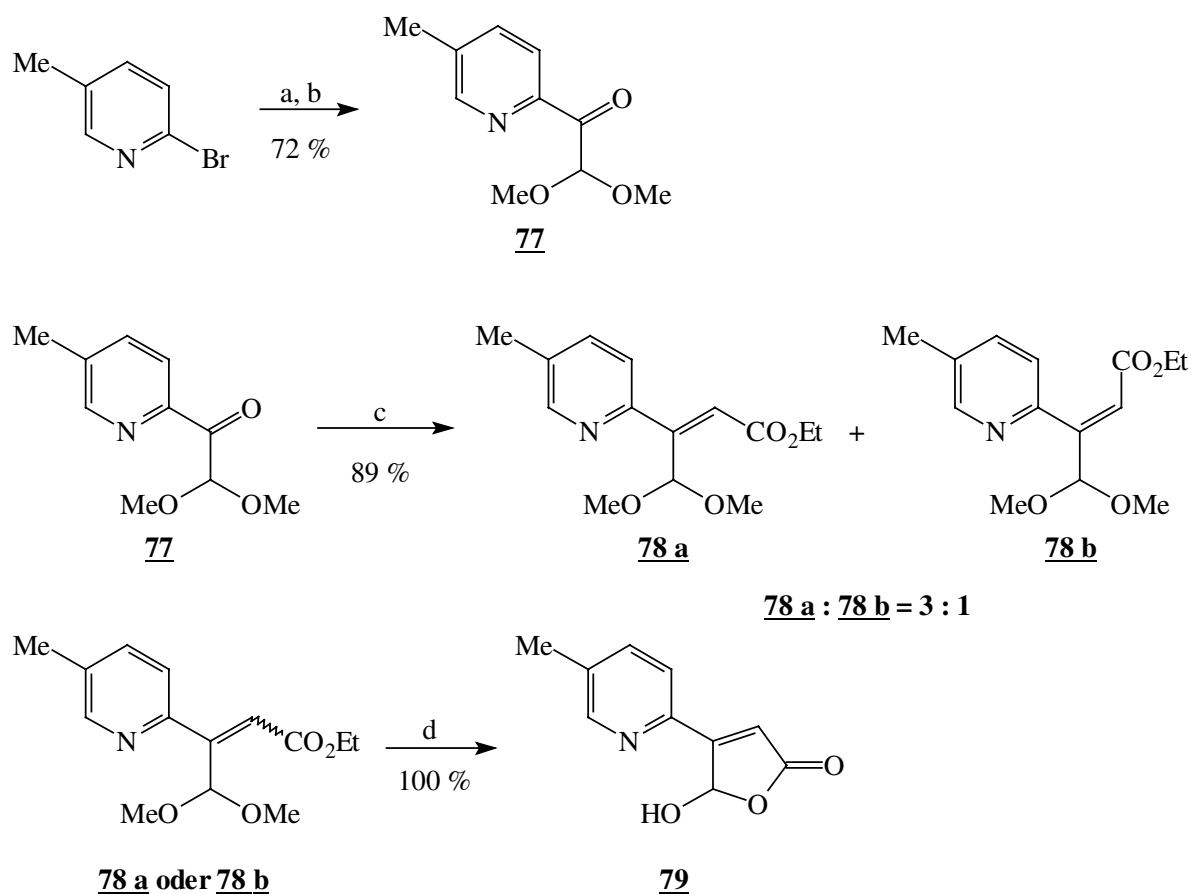
Durch einstündige Hydrolyse der Acetalester in halbkonzentrierter Salzsäure erhielt man quantitativ das gewünschte Produkt, wobei sowohl E- als auch Z-Isomer eingesetzt werden können. 4-(5-Methylpyridin-2-yl)-5-hydroxyfuran-2(5H)-on **79** zeigte das gleiche physikalische Verhalten wie die verwandten Verbindungen **68** und **76**.

⁸⁰ Capasso, R.; Evidente, A.; Cutignano, A.; Vurro, M.; Zonno, M. C.; Bottalico, A. *Phytochemistry* **1996**, *41*, 1035

⁸¹ Abbasher, A. A.; Sauerborn, J. *Biol. Control*, **1992**, *2*, 291

⁸² [a] Soriente, A.; De Rosa, M.; Scettri, A.; Sodano, G. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8007; [b] Potts, B. C. M.; Faulkner, D. J.; de Carvalho, M. S.; Jacobs, R. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 5093

⁸³ Namensgebung nach Faulkner und Jacobs



Bedingungen : a) n-BuLi, Et₂O, -50 - -40 °C, 45 min; b) Dimethoxyessigsäurepiperidid **71**, -60 °C → Rf, 1 h; c) 1.2 eq n-BuLi, 1.2 eq Triethylphosphonoacetat, THF, RT → Rf, 2 h; d) 6 N HCl, Rf, 2.5 h

Schema 9.2

9.3. Synthesekonzept zum Aufbau des Aza-Manoalids

In den vorangegangenen Kapiteln 8 und 9.2. wurde gezeigt, daß aus 2-Halogenpyridinen mit einer geringen Anzahl an Reaktionsschritten Pyridinylhydroxyfuranone in sehr guter Gesamtausbeute zu erhalten sind. Die potentielle Übertragbarkeit der Methodik auf höher substituierte Pyridin-Systeme wurde anhand der Synthese der 6-Brom- und 5-Methylpyridinylfuranone **76** und **79** erfolgreich demonstriert.

Eine Retrosynthese des Aza-Manoalids **81** (Abbildung 9.2) sollte demnach über den Aufbau eines 2-Halogen-5-Alkylpyridins erfolgen (Retrosyntheseschritt 1), wobei die Alkylgruppe der terpenoiden Manoalid-Seitenkette entsprechen muß. Die Seitenkette ist durch ein homoallylisches Gerüst gekennzeichnet. Es bietet sich daher die Zerlegung des Moleküls in ein Allyl-Anion und ein Alkylhalogenid als retrosynthetischer Arbeitsschritt an (Retrosyntheseschritt 2).

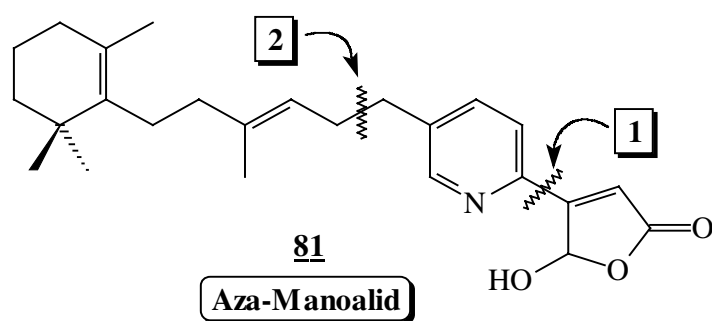


Abbildung 9.2

Ein derartiger Schnitt erscheint notwendig, da eine Carbonyl-Reaktion mit einem 2-Halogenpyridin-5-carbaldehyd⁸⁴, mit der theoretisch ebenfalls der Kettenaufbau bewerkstelligt werden könnte, bei der nachfolgenden Desoxygenierung zu Schwierigkeiten führen könnte. Das grundsätzliche Problem beim Aufbau eines Homoallylsystems ist die Eliminierung zu einem durchkonjugierten Dien. Als potente Alternative ist deshalb die Reaktion eines aktivierten Allylanions mit dem Allylbromid **89** (*vide infra*) vorzuziehen. Man muß dann unter geeigneten Bedingungen die aktivierende Gruppe ohne nachfolgende Eliminierung wieder entfernen.

9.3.1. Darstellung von *trans*-Monocyclofarnesylbromid

Allylhalogenide können aus Allylalkoholen durch Reduktion der entsprechenden Acrylester hergestellt werden. Führt man diese Überlegungen am konkreten Molekül durch, so ist der Startpunkt dieser Transformationen der *trans*-Monocyclofarnesylsäureester **87**. Durch weitere Zerlegung läßt sich der Ester auf Dihydro- β -Ionon **84** bzw. β -Ionon **83** zurückführen.

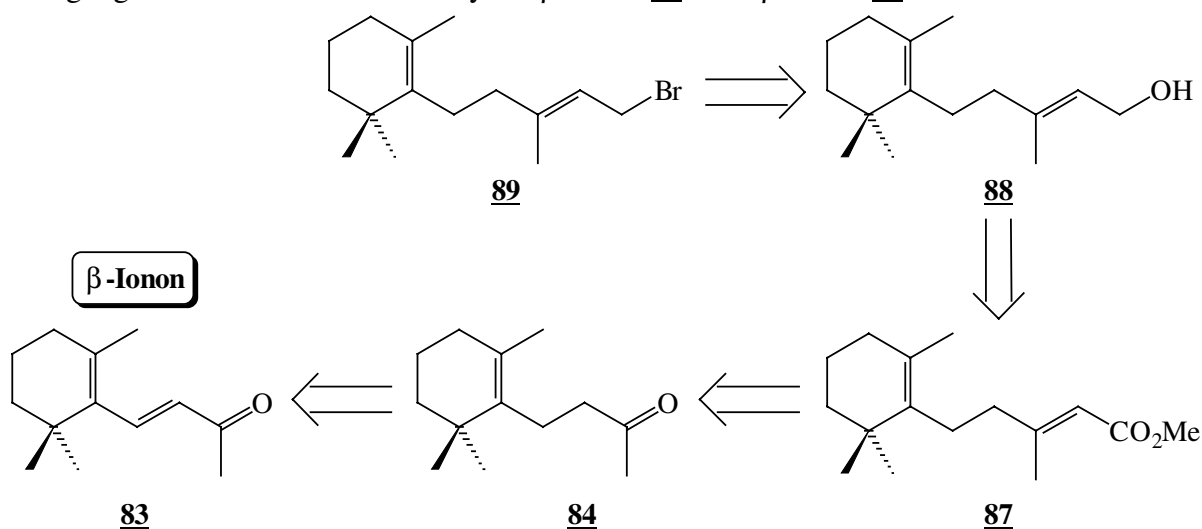


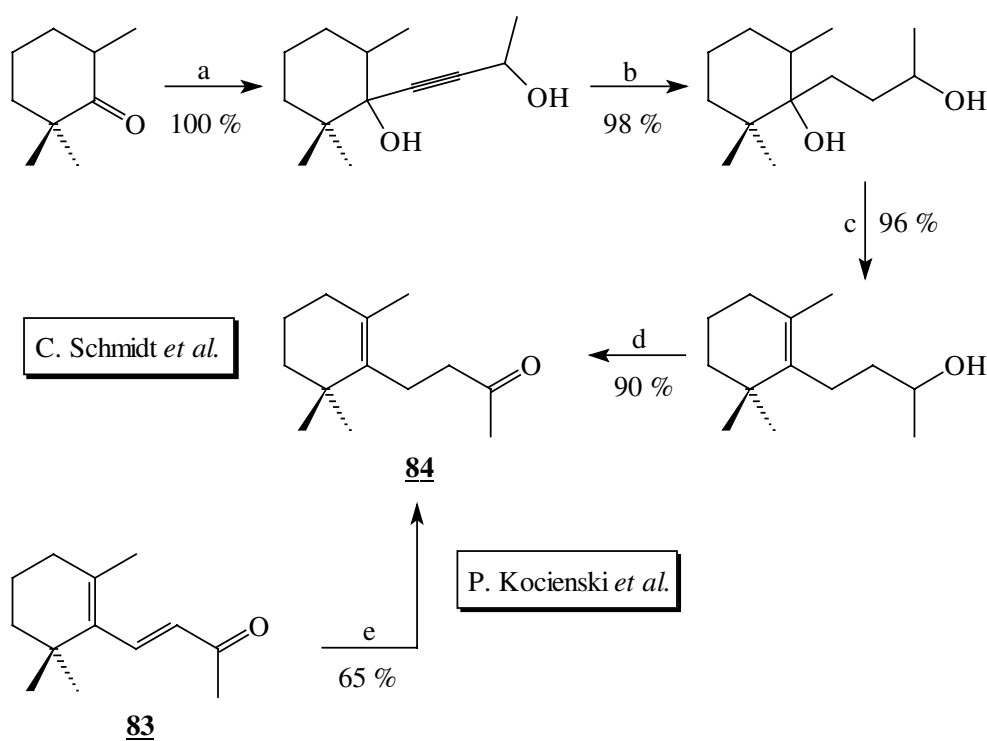
Abbildung 9.3

⁸⁴ Windscheif, P.-M.; Vögtle, F. *Synthesis* **1993**, 87

C. SCHMIDT⁸⁵ und seine Gruppe stellten Dihydro- β -Ionon **84** in mehreren Schritten aus 2,2,6-Trimethylcyclohexanon her. Diese Synthese erscheint gemessen an der Anzahl an Reaktionsstufen, obgleich mit sehr guter Ausbeute, gegenüber einer selektiven Hydrierung des natürlich vorkommenden β -Ionons **83** unattraktiv (Schema 9.3).

Man kann mittels eines Kupfer-Katalysators α,β -ungesättigte Ketone chemoselektiv mit Wasserstoff bei Normaldruck reduzieren⁸⁶. β -Ionon konnte auf diese Art quantitativ zu dem benötigten Startmaterial Dihydro- β -Ionon umgewandelt werden.

Aufgrund fehlender apparativer Möglichkeiten zur Herstellung des Katalysators konnte diese Variante nicht eingesetzt werden. Stattdessen wurde auf eine andere Methode, die von P. KOCIENSKI in seiner Manoalid-Totalsynthese verwandt wurde, zurückgegriffen^{87,32}.



Bedingungen : a) BrMgCCCH(CH₃)OMgBr; b) 50 atm H₂, Raney-Nickel, EtOH, 120 °C, 1 d; c) 10 %ige H₂SO₄(aq), MeOH, RT, 2 h; d) CrO₃, AcOH, H₂SO₄, H₂O, PhH, RT, ü. N.; e) Na₂S₂O₄, NaHCO₃, Adogen 464, PhMe/H₂O, Rf, 3.5 h

Schema 9.3

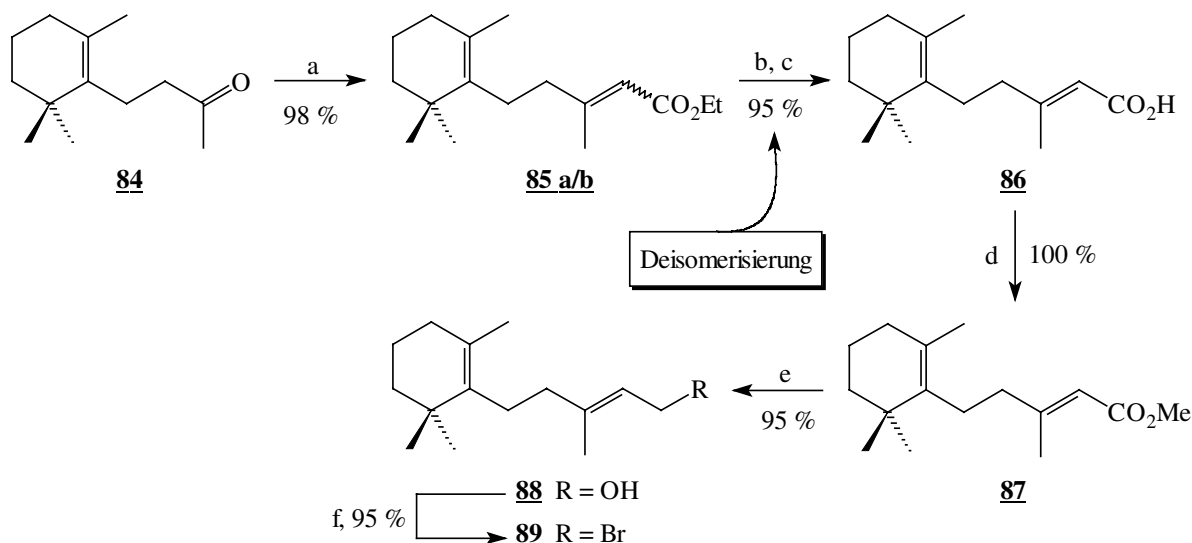
KOCIENSKIS Gruppe führte die Hydrierung mit Natriumdithionit unter Phasentransferkatalyse in 65 %iger Ausbeute durch. Durch chromatographische Reinigung kann verbliebenes Edukt abgetrennt werden. Die Reaktion ist auch im größeren Maßstab (hier 0.25 mol) einfach durchführbar.

⁸⁵ Schmidt, C.; Chishti, N. H.; Breining, T. *Synthesis* **1982**, 391

⁸⁶ Ravasio, N.; Antenori, M.; Gargano, M.; Mastroilli, P. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 3529

⁸⁷ Camps, F.; Coll, J.; Guitart, J. *Tetrahedron* **1986**, 42, 4603

Durch eine WADSWORTH-HORNER-EMMONS-Reaktion mit Triethylphosphonoacetat und Natriumhydrid in THF ist ein *cis/trans*-Isomerengemisch der Monocyclofarnesylylester **85a/b** erhältlich. Die Rohausbeute der Reaktion liegt bei 98 % (Schema 9.4).



Bedingungen : a) NaH, Triethylphosphonoacetat, THF, RT, 18 h; b) KOH, EtOH/H₂O, Rf, 18 h; c) 10 %ige H₂SO₄; d) CH₂N₂, Et₂O, 0 °C; e) LAH, Et₂O, RT, 2 h; f) CBr₄, Ph₃P, DCM, -60 °C, 3 h

Schema 9.4

Das Gemisch der Ethylester wird über Nacht in wässriger Kalilauge rückflussiert. Durch die ausgedehnte alkalische Hydrolyse nach C. SCHMIDT erreicht man eine Isomerisierung der *cis*- in die *trans*-Säure⁸⁵. Nach dem Ansäuern der Carboxylate und mehrmaliger Extraktion kristallisiert die *trans*-Monocyclofarnesylylsäure **86** aus der etherischen Lösung aus. Daß eine Transformation der *cis*-Verbindung in die *trans*-Säure während der alkalischen Hydrolyse stattgefunden hat, ist aufgrund der experimentell erhaltenen Ausbeute von 62 % nicht zu bestätigen. Eine Isomerentrennung über Rekristallisation, die in der Literatur auch beschrieben wird, könnte zum gleichen Ergebnis geführt haben⁸⁸.

Die so zugängliche *trans*-Monocyclofarnesylylsäure **86** wird mit Diazomethan-Lösung quantitativ in den Methylester **87** umgewandelt. Durch Reduktion des Esters mit Lithiumaluminiumhydrid in Diethylether bei Raumtemperatur wird *trans*-Monocyclofarnesol **88** in 95 %iger Ausbeute erhalten.

Mit Hilfe der APPEL-Technik (Triphenylphosphin, Tetrabromkohlenstoff) gelingt es, bei -60°C unter sehr milden Bedingungen den kupplungsfähigen Seitenketten-Vorläufer, das Allylbromid **89**, in 95 % Ausbeute herzustellen^{89,90}.

⁸⁸ Kato, T.; Kanno, S.; Kitahara, Y. *Tetrahedron* **1970**, *26*, 4287

⁸⁹ Jefford, C. W.; Rossier, J.-C.; Boukouvalas, J.; Huang, P. *Helv. Chim. Acta* **1994**, *77*, 661

⁹⁰ Chen, K.-M.; Semple, J. E.; Joullié, M. M. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3997

9.3.2. Darstellung des Pyridin-Kupplungsbausteins

Aus retrosynthetischer Sicht sollte die Reaktion eines entsprechend substituierten Pyridinmethyl-Anions mit *trans*-Monocyclofarnesylbromid **89** das benötigte homoallische Pyridin-Gerüst aufbauen können (Abbildung 9.4). Der Pyridinmethyl-Baustein muß durch eine elektronenziehende Gruppe aktiviert werden, um das Allyl-Anion unter möglichst milden Bedingungen generieren zu können. Mittel der Wahl ist die Phenylsulfonyl-Gruppe, durch die schon mit Natriumhydrid als Base deprotoniert werden kann. Der entscheidende Vorteil ist jedoch, daß durch eine Natrium-Amalgam-Mischung oder mit Samariumdiodid die Sulfonyl-Einheit reaktiv *ohne* Eliminierung zu einem konjugierten System leicht wieder entfernt werden kann. Die Natrium-Amalgam-Methodik wurde von B. M. TROST entwickelt⁹¹. Durch Hydrogenphosphat-Pufferung der methanolischen Reaktionslösung gelingt es, über die Kontrolle des pH-Wertes im Medium sauber und in guten Ausbeuten zu desulfonylieren. Störende Nebenreaktionen wie die Eliminierung zum Dien oder eine Wanderung der Doppelbindung, die bei allylischen Desulfonylierungen in Erscheinung treten können, finden nicht statt. Damit ist diese Methode Reduktionen mit Raney-Nickel oder Lithium in flüssigen Aminen deutlich überlegen.

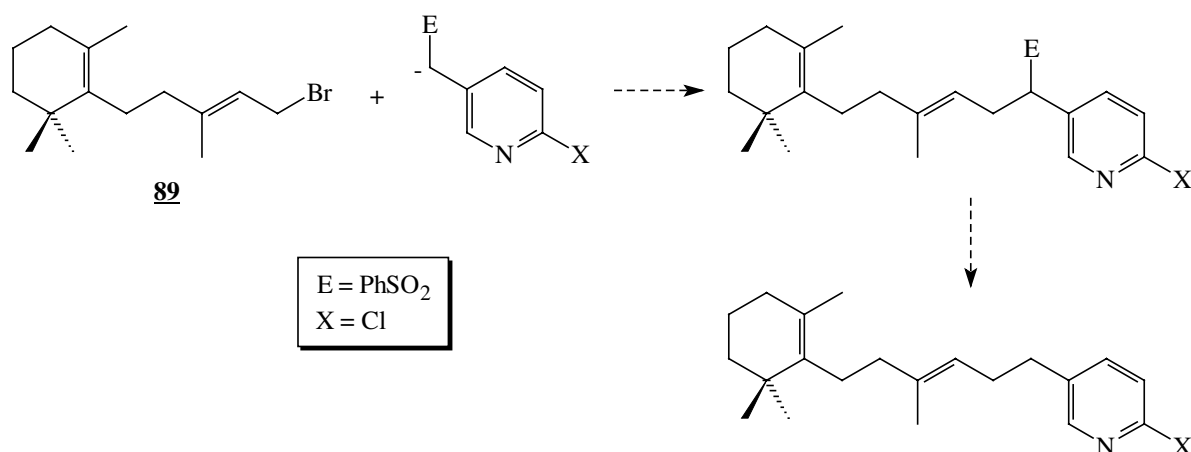
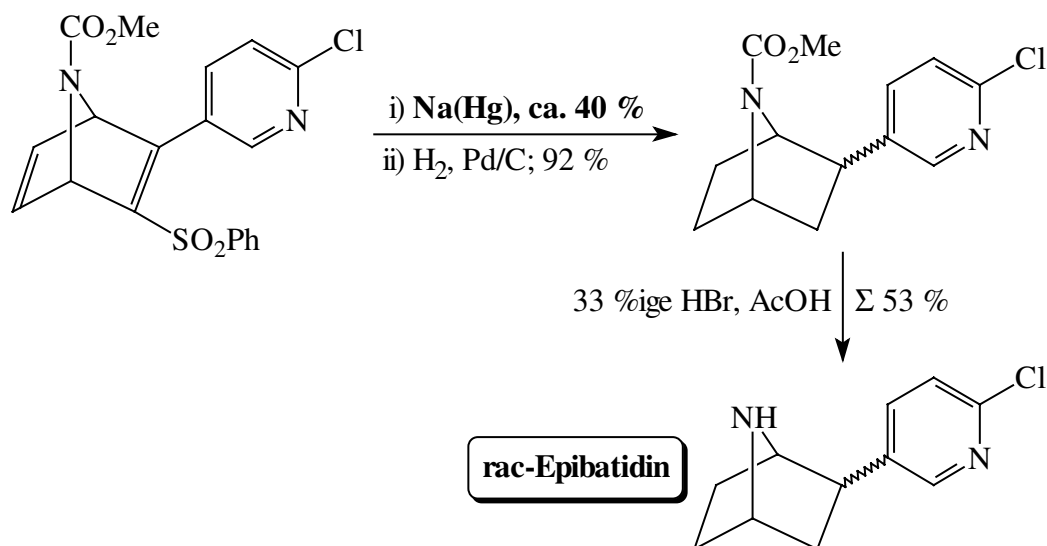


Abbildung 9.4

Wie sollte nach diesen Überlegungen der Substituent der Position 2 im Pyridin-Ring, der den Synthese-„Anker“ für die Etablierung der Butenolid-Einheit bilden soll, aussehen? Nach der überzeugenden Synthese der Stammverbindung 4-(Pyridin-2-yl)-5-hydroxyfuran-2(5*H*)-on **79** ist der Aufbau über ein 2-Halogenpyridin-System am sinnvollsten. Um die Kompatibilität bei der Natrium-Amalgam-Reduktion zu wahren, schränkt sich die Auswahl auf Chlorid ein, da homologe Halogenide unter den Desulfonylierungsbedingungen gleichsam reduziert werden.

⁹¹ Trost, B. M.; Arndt, H. C.; Strege, P. E.; Verhoeven, T. R. *Tetrahedron Lett.* **1976**, 39, 3477

Einen experimentellen Nachweis für die Beständigkeit des 2-Chlorpyridin-5-yl-Systems bei der reduktiven Sulfon-Entfernung mit Natrium-Amalgam lieferten T. Y. SHEN *et al.* bei ihrer Totalsynthese des Froschgiftes Epibatidin^{92,93}:



Schema 9.5

Es gelang, das reduzierte Phenylsulfonyl-Derivat in 40 %iger Ausbeute zu erhalten, wobei die moderate Ausbeute im wesentlichen auf Nebenreaktionen am bicyclischen Gerüst zurückzuführen sein dürfte.

Damit ist die Darstellung des 2-Chlor-5-(phenylsulfonylmethyl)-pyridins **93** das Zwischenziel. Durch retrosynthetische Überlegungen läßt sich das Molekül über 2-Chlor-5-(hydroxymethyl)-pyridin **91** auf 2-Hydroxypyridin-5-carbonsäure **90** (6-Hydroxynicotinsäure) zurückführen (Abbildung 9.5).

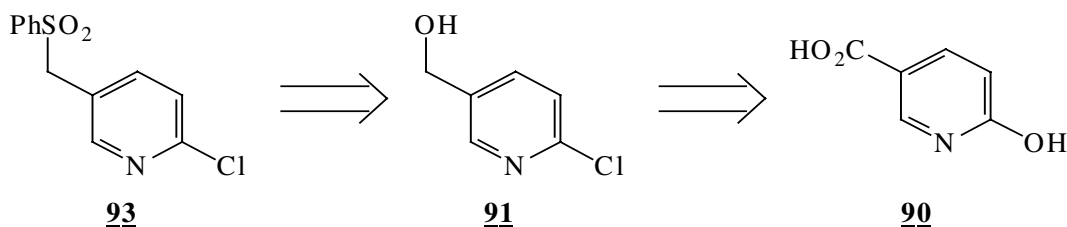


Abbildung 9.5

Die Hydroxylierung von 3-Carboxypyridin mittels bakterieller Oxygenierung mit *Pseudomonas putida* NCIB 10521 gelingt nahezu quantitativ und wird von der Firma LONZA AG technisch genutzt⁹⁴. 6-Hydroxynicotinsäure bildet also ein geeignetes Ausgangsmaterial.

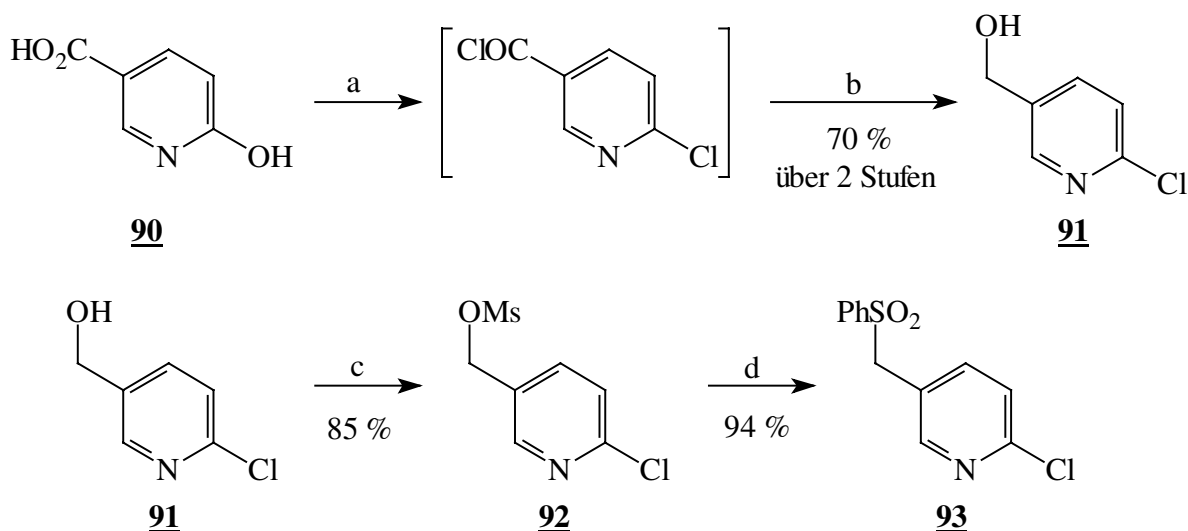
⁹² Huang, D. F.; Shen, T. Y. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 4477

⁹³ Eine Übersicht zu Epibatidin-Totalsynthesen bietet Dehmlow, E. V. *J. Prakt. Chem.* **1995**, 337, 167-174

⁹⁴ Lehky, P.; Kulla, H.; Mischler, S. *Schweizer Pat. Nr.* : CH 658866 A5 (Lonza AG) **1986**

9.3.3. Synthese des Pyridin-Kupplungsbausteins

In einer Mischung aus Phosphorylchlorid und Phosphorpenachlorid erhält man aus 6-Hydroxynicotinsäure **90** durch einstündiges Erhitzen unter Rückfluß 6-Chlornicotinsäurechlorid, das nicht isoliert, sondern nach dem Entfernen des Lösungsmittels mit einer wässrigen Natriumborhydrid-Lösung direkt zum 2-Chlor-5-(hydroxymethyl)-pyridin **91** reduziert wird⁹⁵. Man isoliert die modifizierte, korrekt funktionalisierte Pyridin-Verbindung in 70 %iger Ausbeute über zwei Stufen.



Bedingungen : a) PCl_5 , POCl_3 , Rf, 1h; b) $\text{NaBH}_4(\text{aq})$, 0°C , 2 h; c) MeSO_2Cl , TEA, DCM, RT, ü. N.; d) PhSO_2Na , DMF, 60°C , 4 h

Schema 9.6

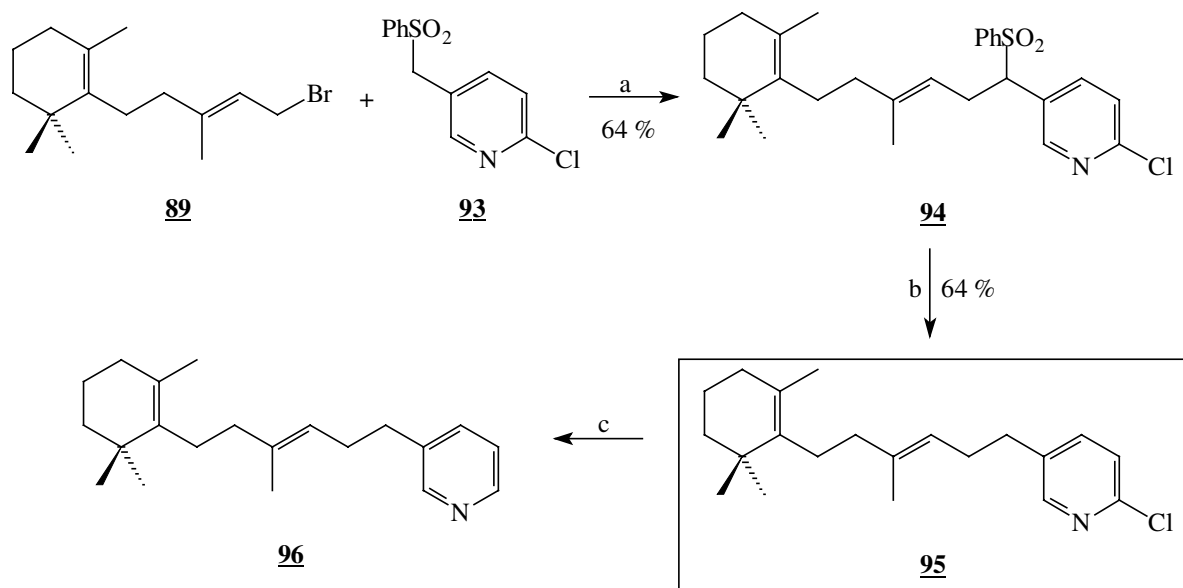
Der Allylalkohol **91** wird in das korrespondierende Mesylat **92** in 85 %iger Ausbeute überführt. Die Synthese des gewünschten Zielmoleküls 2-Chlor-5-(phenylsulfonylmethyl)pyridin **93** gelingt durch eine nucleophile Substitution mit Natriumbenzolsulfonat in DMF bei 60°C in 94 %iger Ausbeute aus dem Mesylat (Schema 9.6).

Man deprotoniert das Sulfon **93** mit Natriumhydrid in DMF bei 0°C und fängt das so gebildete Anion mit einer 0.1 molaren Lösung von *trans*-Monocyclofarnesylbromid **89** in DMF ab. Auf diese Weise läßt sich das Kupplungsaddukt **94** in 64 %iger Ausbeute gewinnen. Zur Abspaltung der Sulfongruppe wird die Desulfonylierungsvorschrift nach B. M. TROST mit Natrium-Amalgam in gepufferter Methanol-Lösung angewandt (Schema 9.7)⁹⁶. Es gelingt auf diese Weise, das gewünschte 2,5-disubstituierte Pyridin-System mit der homoallylischen Seitenkette zu erzeugen. Die Reduktion wird bei 0°C in einem Ultraschall-Bad ausgeführt. Durch die Sonifizierung wird die deutlich verkürzt, so daß das desulfonylierte Produkt **95** schon nach zehn Minuten in 64 % Ausbeute erhalten werden kann. Eine ergänzende DC-Kontrolle ist

⁹⁵ Ziegler, F. E.; Sweeney, J. G. *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 3545

⁹⁶ Hoffmann, H. M. R.; Brandes, A. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 155

allerdings unerlässlich, da bei längerer Reaktionszeit auch parallel das vollständig reduzierte, dehalogenierte Nebenprodukt **96** in verstärktem Maße gebildet wird.



Bedingungen : a) NaH, DMF, 0 °C → RT, 2 h; b) Na(Hg), Na₂HPO₄, MeOH, 0 °C,)), 10 min.; c) wie b)

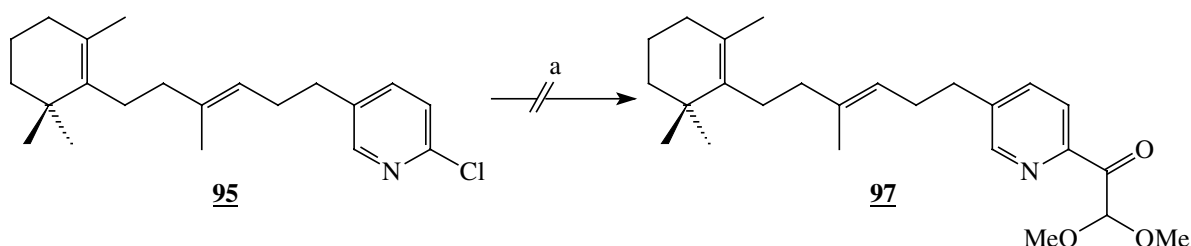
Schema 9.7

Das funktionalisierte homoallylische Pyridin-System wurde so aus natürlich erhältlichen Ausgangsverbindungen (β -Ionon und 6-Hydroxynicotinsäure) in eleganter Weise hergestellt. Die Eliminierung konnte durch die Sulfon-Reduktion mit gepuffertem Natrium-Amalgam verhindert werden.

9.4. Versuche zum Aufbau der Butenolid-Einheit am Pyridin-Vorläufer

Das erfolgreich dargestellte homoallylische Pyridin **95** soll zu dem Pyridinyldimethoxyethan-2-on **97** umgesetzt werden.

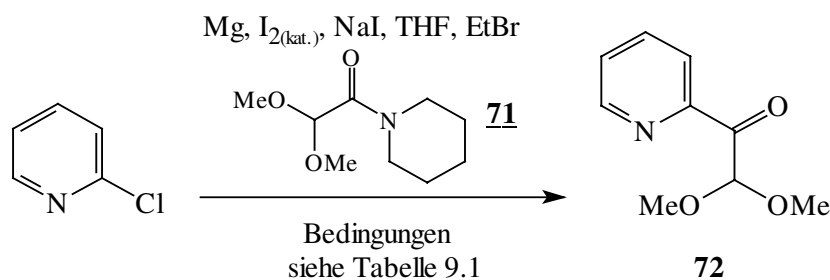
Die zur Darstellung der Vorläufer von Pyridinylbutenoliden etablierte Methode über die Reaktion eines Pyridinyl-Anions mit Dimethoxyessigsäurepiperidid **71** versprach, die Synthese zu ermöglichen. Der Versuch, mit *n*-Butyllithium bei tiefer Temperatur den Halogen-Metall-Austausch zu ermöglichen, scheiterten. Bei einer stufenweisen Temperaturerhöhung konnten nur Veränderungen an der terpenoiden Seitenkette, hervorgerufen durch Deprotonierung in Allyl-Stellung, festgestellt werden. Die gewünschte Lithiierung des Pyridin-Rings fand jedoch nicht statt (Schema 9.8).



Bedingungen : a) i) n-Butyllithium, THF, -78 °C; ii) Dimethoxyessigsäurepiperidid **71**, -78 °C
→ RT

Schema 9.8

Ein Austausch des Chlorid-Substituenten gegen Bromid unter FINKELSTEIN-Bedingungen gelang ebenfalls nicht. Ein Wechsel in der Metallierung von Lithium zu Magnesium könnte die Generierung des Anions ermöglichen. Zunächst wurden Reihenversuche zur Optimierung des Magnesium-Chlor-Austausches von 2-Chlorpyridin, einem einfachen Modellsystem, durchgeführt.



Schema 9.7

Es wurde sowohl thermische als auch Ultraschall-assistierte Reaktionsführungen untersucht. Weiteres Augenmerk wurde auf die Quench-Technik gelegt, bei der zwei Typen unterschieden werden können. Die Vermischung sämtlicher Reaktanten schon zu Reaktionsbeginn führt zu einem unmittelbaren Abfangen des gebildeten Pyridinyl-Anions. Diese nach BARBIER benannte Variante ermöglicht es, bei niedriger Temperatur die Reaktion durchzuführen und vermindert die Gefahr, daß schwer lösliche Magnesiumorganyle auf der Metall-Oberfläche aggregieren und die Reaktion vorzeitig terminieren. Bei der bekannteren GRIGNARD-Reaktion wird zunächst die Bildung der Organomagnesium-Verbindung abgewartet und erst dann durch Zugabe der Carbonyl-Komponente die Reaktion eingeleitet.

In allen Modell-Experimenten konnte erst durch die Verwendung von mit Iod angeätzten Magnesium-Spänen, durch zusätzliche Gabe von Natriumiodid und durch Zugabe von Ethylbromid⁹⁷ (*entrainment*-Methode) der Halogen-Metall-Austausch initiiert werden. Anhand von Tabelle 9.1 lassen sich eindeutige Tendenzen für die optimalen Bedingungen ablesen.

⁹⁷ Gilman, H.; Spatz, S. M. *J. Org. Chem.* **1951**, *16*, 1485

#	Variante	LM	Mg (eq)	NaI (eq)	Temp.	Amid (eq)	Bedingungen	Dauer	Ausbeute
1	BARBIER	THF	1.5	1.05	RT,)))	1.05	A	6 h	13 %
2	GRIGNARD	THF	1.5	1.05	40 °C	1.05	A	6 h	11 %
3	BARBIER	THF	1.5	1.05	RT,)))	1.05	A; nach 2 h Quench mit Amid	5 h	14 %
4	BARBIER	THF	3	1.2	RT,)))	2.5	B	5.75 h	26 %
5	BARBIER	THF	2.2	2.2	55 °C	2.5	B	3.5 h	54 %
6	BARBIER	PhMe/TEA	1.1	1.1	60 °C	1.3	-	5.5 h	--

Bedingungen: A: Zu Beginn zwei Tropfen Ethylbromid; B: kontinuierliche Zugabe von 0.1 ml Ethylbromid (1.4 eq) in 0.5 ml THF

Tabelle 9.1: Modell-Experimente

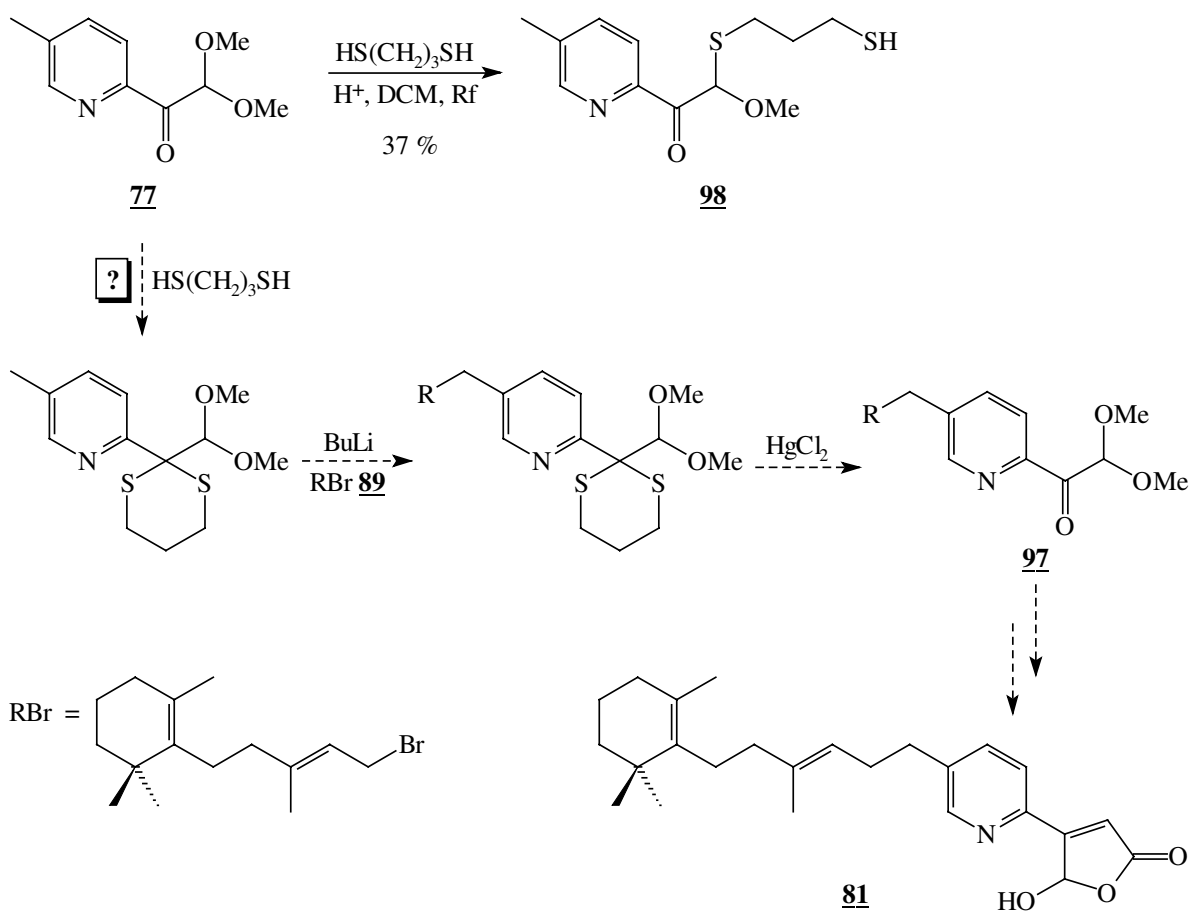
Die Versuche #1 und #2 zeigen, daß die einmalige Zugabe von katalytischen Mengen Ethylbromid zum Start der Reaktion (jeweils BARBIER-Variante) weder durch Erhitzen noch durch Ultraschall zu guten Umsätzen führt. Vielmehr muß angenommen werden, daß die Reaktion schon bald zum Stillstand gekommen ist. Die vergleichbare Ausbeute unter GRIGNARD-Bedingungen (Versuch #3) steht im Einklang damit.

Daraufhin wurde die Reaktionsführung variiert. Bei den folgenden Experimenten wurden etwa 1.4 Äquivalente Ethylbromid, in THF verdünnt, tropfenweise zugegeben. Durch die Bildung von löslichem Ethylmagnesiumbromid wird die Metall-Oberfläche ständig „gereinigt“ und steht für die Reaktion mit 2-Chlorpyridin zur Verfügung. Die Ausbeute (Versuch #4) konnte mit dieser Veränderung gegenüber Experiment #1 verdoppelt werden. Weil auch die Menge Dimethoxyessigsäurepiperidid **71** zum Abfangen der magnesiumorganischen Verbindungen erhöht wurde, störte die Bildung von 1,1-Dimethoxybutan-2-on als Nebenprodukt nicht. Durch die Übertragung auf thermische Bedingungen erhielt man nun mit 54 % Ausbeute an 1,1-Dimethoxy-2-(pyridin-2-yl)-ethan-2-on **72** die höchste Ausbeute (Versuch #5). Nach einem Wechsel des Lösungsmittels (Versuch #6) fand keine Reaktion statt.

Die optimierten Reaktionsbedingungen wurden auf das homoallylische Chlorpyridin **95** übertragen; das gewünschte Produkt konnte aber nicht isoliert werden. Stattdessen wurde zu 5 % das dehalogenierte Pyridin-Derivat **96** gefunden, das auch schon bei der Desulfonierung auftrat. Diese Ergebnisse zeigen, daß die Magnesium-Verbindung zwar in geringen Maße gebildet wurde, aber nicht zum Produkt abreagieren konnte.

Eine weitere Option zum Aufbau des Aza-Manoalids würde sich durch eine Thioketalisierung des Acetalketons **77** eröffnen (Schema 9.8). Durch die Schützung der Carbonylfunktion sollte eine Deprotonierung der (allylischen) Methyl-Gruppe mit einem metallorganischen Reagenz möglich sein. Abfangen des gebildeten Anions mit *trans*-Monocyclofarnesylbromid **89** etabliert die Seitenkette an dem Pyridin-Ring; die selektive Entschützung mit Quecksilber-Salzen würde

ein Zwischenprodukt ergeben, das sich auf die bekannte Weise durch WADSWORTH-HORNER-EMMONS-Reaktion und saure Hydrolyse in das Zielmolekül überführen lassen müsste.



Schema 9.8

Die Reaktion des Acetalketons **77** mit 1,3-Propanedithiol unter Wasserabscheidung ergab hingegen nicht das gewünschte Thioketal, sondern induzierte eine Umacetalisierung des Methoxyacetals zu dem gemischten Schwefel-Sauerstoff-Acetal **98**. Die Ketofunktion wurde zu keinem Zeitpunkt attackiert. Nimmt man eine primäre Protonierung des Pyridin-Stickstoff-Atoms an, so ist eine Ketalisierung der Ketofunktion aufgrund der benachbarten positiven Ladung deutlich erschwert.

9.5. Fazit

Die Synthese von Aza-Manoalid **81** scheiterte bislang an der Etablierung der Hydroxybutenolid-Einheit am Pyridin-Ring, da der 2-Chlorpyridin-Vorläufer **95** nicht metalliert werden konnte. Eine alternative Route mit einem als Thioketal geschützten Vorläufer konnte ebenfalls nicht realisiert werden (Schema 9.8). Es bleibt daher Ziel weiterer Forschung, das Acetalketon **97** darzustellen. Die Folgeschritte bis zum Hydroxyfuranon sind optimiert und sollten problemlos auszuführen sein.

10. Erzeugung von 4-Amino-5-hydroxyfuranonen

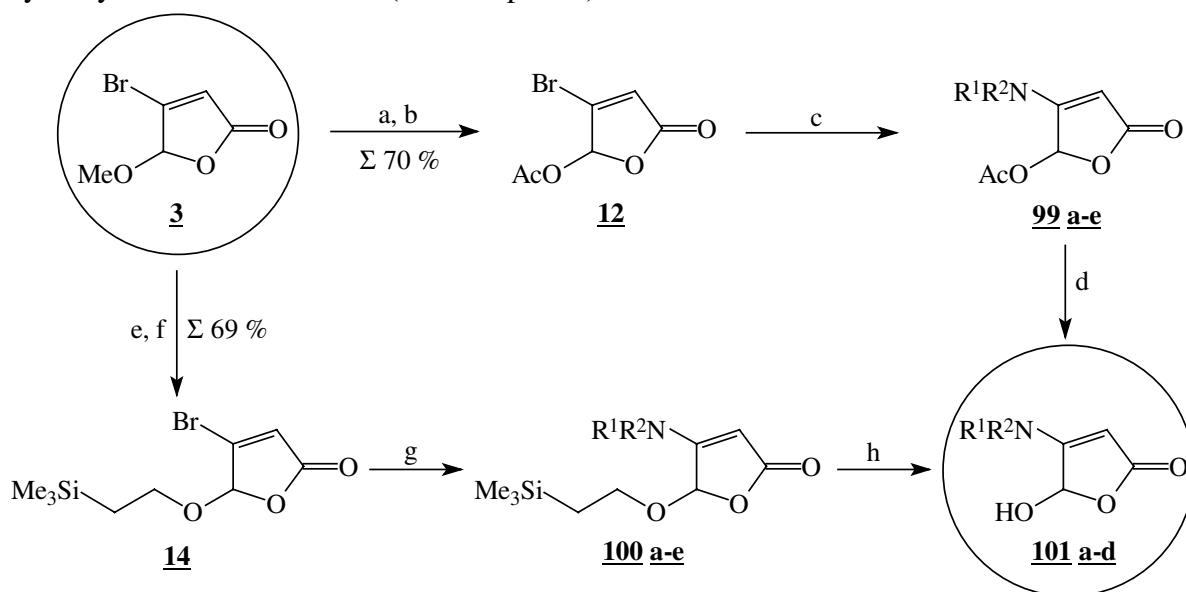
10.1. Einleitung

4-Amino-5-hydroxyfuran-2(5*H*)-one sind eine weitere interessante Klasse von Butenoliden, die bislang nicht systematisch erforscht wurden. Eine *online*-Literaturrecherche ergab kein positives Suchergebnis.

FARIÑA *et al.* erzeugten 4-Amino-5-methoxyfuranone durch *ipso*-Substitution an dem bekannten 4-Brom-5-methoxyfuran-2(5*H*)-on **3** mit Aminen in organischen Lösungsmitteln⁹⁸.

Die Hydrolyse der 4-Amino-5-methoxyfuranone gelang jedoch nicht unter den üblichen (sauen oder basischen) Bedingungen.

Es war daher erforderlich, die Schutzgruppe an Position 5 zu wechseln, wobei sich sowohl die Acetyl- als auch die 2-(Trimethylsilyl)ethyl-Gruppe anbieten. Beide sind auf einfache Weise am Hydroxyfuranon zu etablieren (siehe Kapitel 3).



Bedingungen : a) 30 %ige H₂SO₄, Rf, 1 h; b) AcCl, Rf, 2 h; c) 2 eq R¹R²NH, THF, RT; d) K₂CO₃, MeOH/H₂O, 0 °C, 5 min; e) 30 %ige H₂SO₄, Rf, 1 h; f) Me₃Si(CH₂)₂OH, PhH, Rf, 3 d; g) 2 eq R¹R²NH, THF, RT; h) TBAF, THF, RT, ü. N.

Schema 10.1

Eine hohe Stabilität gegenüber basischen Reagentien weist die 2-(Trimethylsilyl)ethyl-Gruppe auf. Erst durch TBAF-Hydrolyse kann die Hydroxyfunktion wieder freigelegt werden. Diese Schutzgruppe ist deshalb für Amine geringer Reaktivität geeignet, die bei Reaktion mit dem als Acetat geschützten Furanon keine *ipso*-Substitution, sondern nur eine basische Verseifung der

⁹⁸ Fariña, F.; Martín, M. V.; Sánchez, F. *Synthesis* **1983**, 397

Schutzgruppe vornehmen. Um ein Morpholinohydroxyfuranon darzustellen, ist es erforderlich, das 2-(Trimethylsilyl)ethylgeschützte Derivat **100 a** herzustellen. In 77 % Ausbeute wurde der stabile Vorläufer hergestellt; durch Fluorid-Entschützung kann dann potentiell das Hydroxybutenolid freigesetzt werden.

Ist jedoch erst die *ipso*-Substitution erfolgt, so ist die Acetyl-Gruppe unter Standardbedingungen mit Kaliumcarbonat in Methanol/Wasser einfacher zu entfernen. Durch den Einsatz von Ultraschall ist zudem eine deutliche Verkürzung der Reaktionszeit erreichbar.



Schema 10.2

#	Edukt	Amin	Dauer, Temp.	Produkt	Ausbeute
1	R = Ac	Piperidin R ¹ = R ² = CH ₂ (CH ₂) ₃ CH ₂	2 h, 0 °C	 99 a	53 %
2	R = Ac	Pyrrolidin R ¹ = R ² = CH ₂ (CH ₂) ₂ CH ₂	2 h, 0 °C → RT	 99 b	48 %
3	R = Ac	N-Methylpiperazin R ¹ = R ² = CH ₂ CH ₂ N(CH ₃)CH ₂ CH ₂	2 h, 0 °C → RT	 99 c	38 %
4	R = Ac	Benzylamin R ¹ = PhCH ₂ R ² = H	2.5 h, 0 °C → RT	 99 d	13 %
5	R = Ac	Anilin R ¹ = Ph R ² = H	1 d, 60 °C	 99 e	Spuren
6	R = Ac	Dibenzylamin R ¹ = R ² = PhCH ₂	1 d, 60 °C	 99 f	--

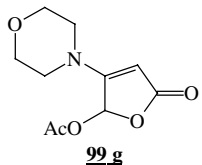
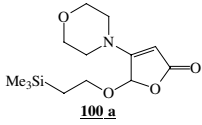
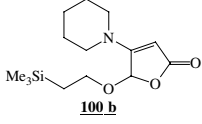
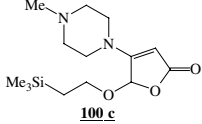
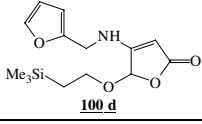
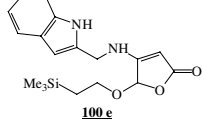
7	R = Ac	Morpholin R ¹ = R ² = CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂	1 d, 60 °C	 99 g	--
8	R = Me ₃ Si(CH ₂) ₂	Morpholin R ¹ = R ² = CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂	3 h, RT → 45 °C	 100 a	77
9	R = Me ₃ Si(CH ₂) ₂	Piperidin R ¹ = R ² = CH ₂ (CH ₂) ₃ CH ₂	3 h, RT → 45 °C	 100 b	88
10	R = Me ₃ Si(CH ₂) ₂	N-Methylpiperazin R ¹ = R ² = CH ₂ CH ₂ N(CH ₃)CH ₂ CH ₂	1 d, RT	 100 c	79
11	R = Me ₃ Si(CH ₂) ₂	Furfurylamin	3 d, RT → 45 °C	 100 d	72
12	R = Me ₃ Si(CH ₂) ₂	Tryptamin	1d, RT	 100 e	64

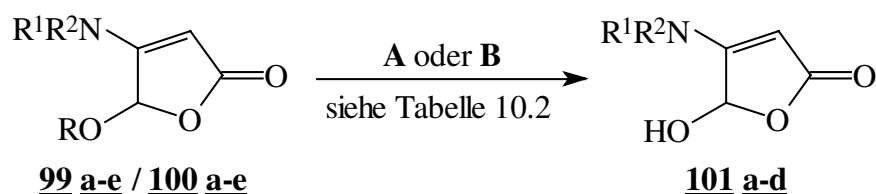
Tabelle 10.1: *ipso*-Substitution an 4-Bromfuranonen

Anhand von Tabelle 10.1 ist das Verhalten verschieden reaktiver primärer und sekundärer Amine abzulesen. Bei reaktiven Aminen wie Piperidin, Pyrrolidin oder N-Methylpiperazin (# 1 bis #3) sind akzeptable Ausbeuten mit 4-Brom-5-acetoxymorpholin-2(5H)-on **12** erhältlich. Benzylamin und Anilin ergeben hingegen eine schlechte Ausbeute bzw. nur Produktpuren (# 4 und #5). Besonders im letzteren Fall ist die Problematik einer Abstimmung der Schutzgruppe zur Reaktivität des Amins sehr deutlich sichtbar. Man findet fast ausschließlich Essigsäureanilid als Reaktionsprodukt wieder. Auch mit Morpholin (# 7) findet keine *ipso*-Substitution, sondern erneut nur Zersetzung des Furanons statt. Reaktionen mit Aminen geringer Reaktivität (exemplarisch Tryptamin oder Dibenzylamin) finden nicht statt; man beobachtet nur minimale Zersetzung.

Durchweg erkennt man an den guten bis sehr guten Ausbeuten die verbesserte Stabilität des 4-Brom-5-(2-(trimethylsilyl)ethoxy)furan-2(5H)-ons **14** in der *ipso*-Substitution (# 8 bis 12). Es lässt sich eine breite Palette von Aminen umsetzen. Sowohl reaktive Amine wie Piperidin, aber auch Tryptamin können jetzt mit der Butenolid-Einheit verknüpft werden.

10.2. Hydrolyse zu 4-Amino-5-hydroxyfuran-2(5H)-onen

Die Entschützung der dargestellten Furanone gelingt im Falle der Acetate durch Ultraschall-Behandlung mit Kaliumcarbonat in wasserhaltigem Methanol bei 0 °C. Der Einsatz von Ultraschall verkürzt die Reaktionsdauer von 1-2 Stunden auf 5 Minuten.



A : K₂CO₃, MeOH/5 % H₂O, 0 °C, 5 min

B : TBAF, THF, RT, ü. N.

Schema 10.3

#	Edukt	Variante	Produkt	Ausbeute
1		A		100 %
2		B		79 %
3		A		89 %
4		B		40 %
5		A		66 %

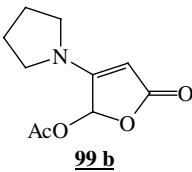
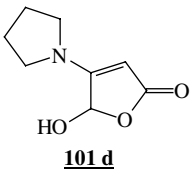
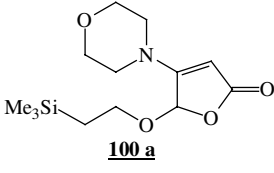
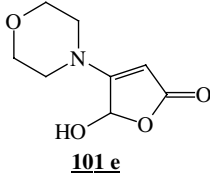
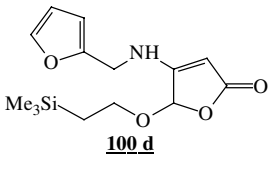
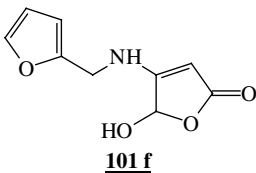
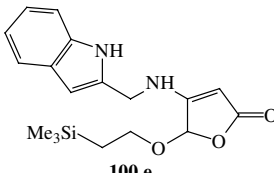
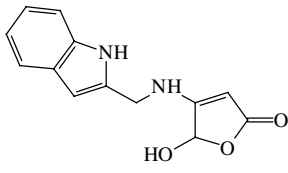
6	 <chem>CC(=O)OC=C(NCCOCCOSi(C)(C)C)OC(=O)O</chem> 99 b	A	 <chem>OC(=O)OC=C(NCCOCCOSi(C)(C)C)OC(=O)O</chem> 101 d	70 %
7	 <chem>CC(=O)OC=C(NC1CCOCC1OCCOSi(C)(C)C)OC(=O)O</chem> 100 a	B	 <chem>OC(=O)OC=C(NC1CCOCC1OCCOSi(C)(C)C)OC(=O)O</chem> 101 e	46 %
8	 <chem>CC(=O)OC=C(NCCOCCOSi(C)(C)C)OC(=O)O</chem> 100 d	B	 <chem>OC(=O)OC=C(NCCOCCOSi(C)(C)C)OC(=O)O</chem> 101 f	--
9	 <chem>CC(=O)OC=C(NCCOCCOSi(C)(C)C)OC(=O)O</chem> 100 e	B	 <chem>OC(=O)OC=C(NCCOCCOSi(C)(C)C)OC(=O)O</chem> 101 g	--

Tabelle 10.2: Hydrolyse der geschützten Furanone mit Methode A und B

2-(Trimethylsilyl)ethyl-geschützte Aminofuranone lassen sich durch TBAF hydrolysieren. Allerdings findet bei sensibleren Amino-Substituenten wie Tryptamin oder Furfurylamin entweder keine Reaktion oder Zersetzung statt. Hingegen lassen sich die Piperidin-, N-Methylpiperazin- und Morpholin-Hydroxyfuranone (# 2, 4 und 7) problemlos erzeugen.

11. Tetramsäuren⁹⁹: Aza-Analoga der Butenolide

11.1. Einleitung

Ebenso wie die Furan-2(5*H*)-one (Butenolide) sind die 3-Pyrrolin-2-one (Tetramsäuren) mit ihren verschiedenen biologischen Eigenschaften von ständigem Interesse bei Chemikern, Biologen und Agrarbiologen.

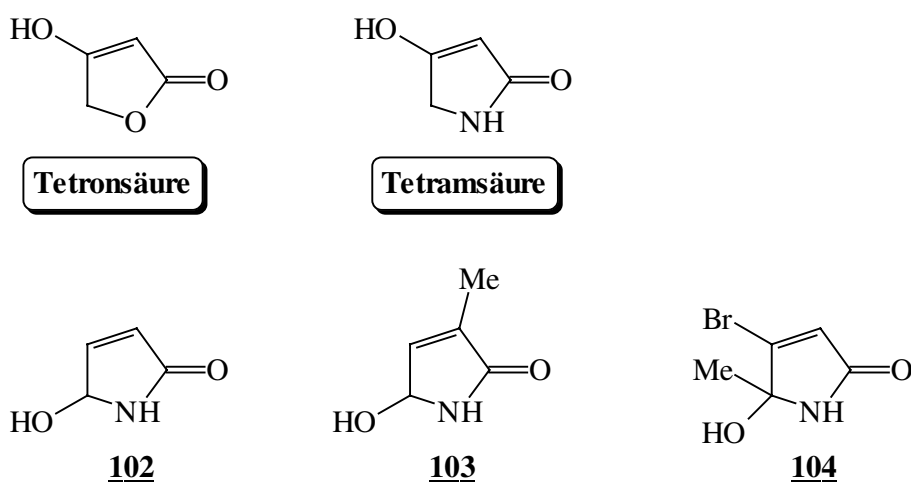


Abbildung 11.1

Eine kleine Auswahl an 5-Hydroxypyrrolinonen (Abbildung 11.1) mag das pharmakologische Potential dieser Verbindungen demonstrieren:

Der einfachste Vertreter dieser Substanzklasse, das 5-Hydroxy-3-pyrrolin-2-on **102**, wurde aus Erbsenkeimen (*Pisum sativum*) isoliert¹⁰⁰. Diese Verbindung verursacht Zwergenwuchs bei Erbsenpflanzen und kann somit potentiell als Wachstumsinhibitor im landwirtschaftlichen Bereich zur Unkrautbekämpfung eingesetzt werden.

Ein ähnlich einfach gebautes Pyrrolinon, das 3-Methyl-5-hydroxy-3-pyrrolin-2-on **103**, Jatropharm genannt, ist ein potentes Antitumoralkaloid¹⁰¹. 4-Brom-5-hydroxy-5-methyl-3-pyrrolin-2-on **104** wirkt cytostatisch auf bestimmte Tumorzellen¹⁰².

⁹⁹ Royles, B. J. L. *Chem. Rev.* **1995**, 95, 1981 - 2001

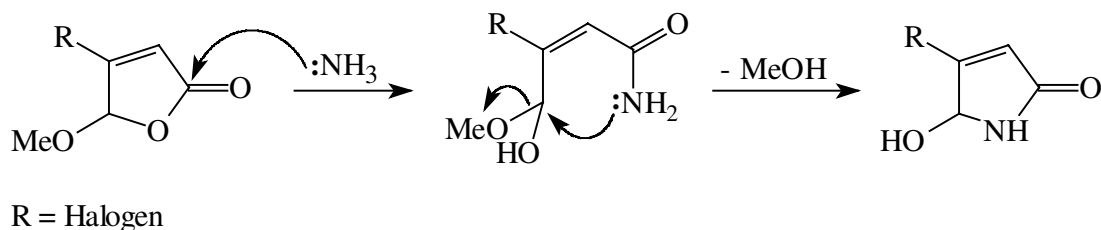
¹⁰⁰ Masuko, M.; Miyamoto, K.; Iino, M.; Takeuchi, Y.; Hashimoto, T. *Phytochemistry* **1983**, 22, 1278

¹⁰¹ Furukawa, H.; Yakushijin, M.; Kozuka, M.; Ito, Y.; Suzuki, R. *Heterocycles* **1980**, 18, 1073

¹⁰² Semonsky *et al. Collect. Czech. Chem. Commun.* **1968**, 33, 2698

11.2. Synthese

TH. MEYER liefert eine aussagekräftige Übersicht zu den Methoden der Herstellung von Pyrrolinonen¹⁰³. Die in diesem Zusammenhang wohl eleganteste Synthesetechnik ist die Ammonolyse von 5-Alkoxyfuran-2(5*H*)-onen¹⁰⁴. Für diese Transformation wurde folgender Mechanismus angenommen (Schema 11.1).



Schema 11.1

Ein nucleophiler Angriff des Ammoniaks auf das Lacton in wässrigem Medium führt zur Ringöffnung. Der folgende Ringschluß ergibt unter Ausstoß von Methanol das Hydroxylactam. Diese von FARIÑA entwickelte Methode wurde von MEYER durch den Einsatz von Ultraschall und einer Aufarbeitung unter milderer Bedingungen erheblich verbessert.

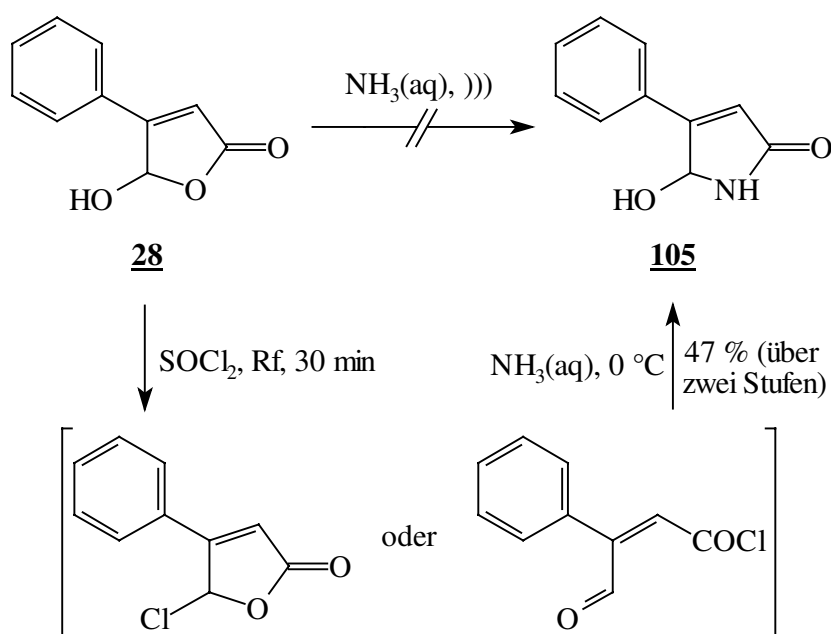
11.3. Transformation eines Hydroxyfuranons in ein Hydroxypyrrolinon

Die nucleophile Ringöffnung mit Ammoniak an einem Methoxyfuranon wurde erfolgreich demonstriert (*vide supra*). Um das Verhalten eines *Hydroxyfuranons* in dieser Reaktion zu überprüfen, wurde als Modellverbindung 4-Phenyl-5-hydroxyfuran-2(5*H*)-on **28** ausgewählt, das in größeren Mengen aus Phenylacetaldehyd darstellbar ist (Kapitel 5). Die Umsetzung in Ammoniakwasser gelang nicht. Da Phenylhydroxyfuranon mit steigendem pH-Wert mit der isomeren Phenylformylacrylsäure im Gleichgewicht steht, treten in basischen Medien Ammoniumsalzbildung, Imin-Kondensation und weitere Nebenreaktionen konkurrierend auf, so daß die Umwandlung zum Pyrrolinon **105** auf diesem Wege nicht abläuft.

Um die Bildung des Hydroxylactams zu erzwingen, wurde 4-Phenyl-5-hydroxyfuran-2(5*H*)-on **28** in Thionylchlorid erhitzt und dann als THF-Lösung zu einer 0 °C kalten Ammoniaklösung getropft. Auf diese Weise konnte das gewünschte Derivat 4-Phenyl-5-hydroxy-3-pyrrolin-2-on **105** in 47 %iger Ausbeute über zwei Stufen erhalten werden (Schema 11.2).

¹⁰³ Meyer, Th. *Diplomarbeit*, Universität Hannover 1996

¹⁰⁴ Fariña, F.; Martín, M. V.; Paredes, M. C. *Heterocycles* **1984**, 22, 1733

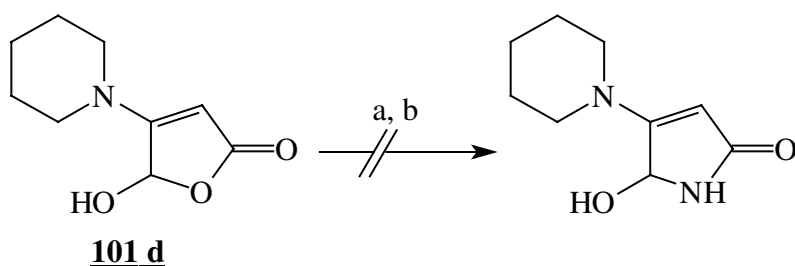


Schema 11.2

Erst durch die Umwandlung des Hydroxyfuranons mit Thionylchlorid in das Formylacrylsäurechlorid oder 5-Chlorfuranon wird die Reaktion mit Ammoniak zum Pyrrolinon **105** möglich.

11.4. Sind 4-Amino-5-hydroxypyrrolinone aus 4-Aminofuranonen darstellbar ?

Eine Übertragung dieser Reaktion auf 4-Amino-5-hydroxyfuran-2(5H)-one, die zu den bislang unbekanntem 4-Amino-5-hydroxy-3-pyrrolin-2-onen führen würde, scheiterte. Mit 4-(N-Pyrrolidino)-5-hydroxyfuran-2(5H)-on **101 d** als ausgewählter Testsubstanz entstand ein uneinheitliches Produktgemisch (Schema 11.3).



Bedingungen : a) SOCl₂, Rf, 30 min.; b) NH₃(aq);))) , 0 °C

Schema 11.3

Die folgende spektroskopische Untersuchung (^1H , ^{13}C) ergab keinen genauen Aufschluß über den Reaktionsverlauf. Auch FARIÑA gelang es nicht, über die Ammonolyse-Reaktion von 4-Amino-5-methoxyfuranonen Vertreter dieser Verbindungsklasse zu erschließen. Aufgrund einer sehr starken Konjugation des Amino-Stickstoffs mit dem Enon-System des Furanons wird die Elektrophilie des Carbonyl-Kohlenstoffs derartig herabgesetzt, daß keine Lactam-Bildung erfolgen kann und eine fast ionische Struktur angenommen werden muß. Ein Anhaltspunkt dafür ist den UV-Spektren der 4-Amino-5-methoxyfuranone zu entnehmen (Abbildung 11.2); im Vergleich mit 4,5-Dimethoxyfuran-2(5*H*)-on ist die verlagerte Absorption deutlich zu erkennen.

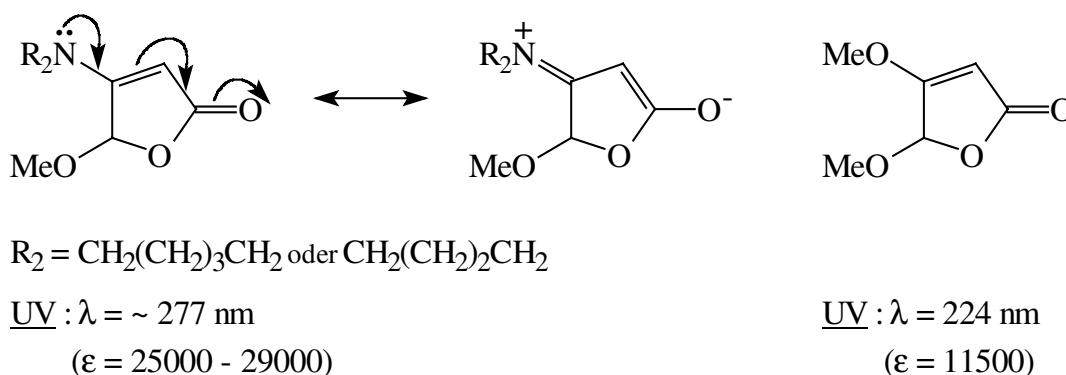
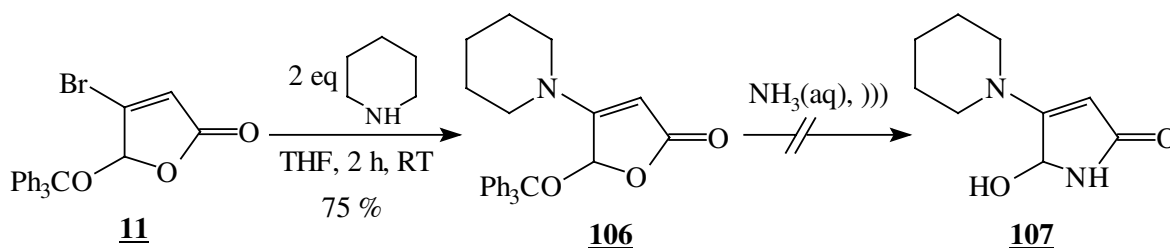


Abbildung 11.2

Folglich wird eine Ammonolyse erst bei verminderter Konjugation erfolgversprechend sein. Durch geeignete sterische Hinderung könnte der Amino-Substituent so „verdreht“ werden, daß eine optimale Konjugation nicht auftreten kann. Eine Möglichkeit könnte die Darstellung eines Furanons mit voluminösem Alkoxy-Substituenten sein. Mit der Synthese von 4-N-Piperidino-5-trityloxyfuran-2(5*H*)-on **106** ist ein geeigneter Vorläufer zugänglich. Auf die Darstellung der Verbindung wurde bereits in Kapitel 3 eingegangen.



Schema 11.4

Bei dem Versuch, das Aminofuranon **106** in Ammoniakwasser umzuwandeln, zeigte sich aber keinerlei Umsatz (Schema 11.4). Das Edukt konnte vollständig reisoliert werden. Offensichtlich ist selbst die Triphenylmethoxy-Gruppe nicht in der Lage, den gewünschten dekonjugativen Effekt auszuüben.

12. Evaluierung der biologischen Aktivität

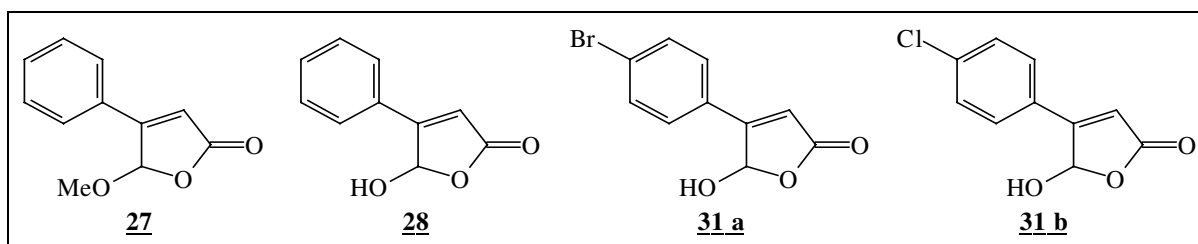
12.1. Einleitung

Ausgewählte Vertreter jeder der in dieser Arbeit beschriebenen Furanon-Klassen wurden auf ihre mögliche biologische Aktivität hinsichtlich der Inhibierung von (extra)zellulärer Phospholipase A₂ getestet. Untersuchungen hierzu wurden parallel in Kooperation mit der Medizinischen Hochschule Hannover als auch in Zusammenarbeit mit der JANSSEN RESEARCH FOUNDATION durchgeführt.

12.2. Testsystem der JANSSEN RESEARCH FOUNDATION¹⁰⁵

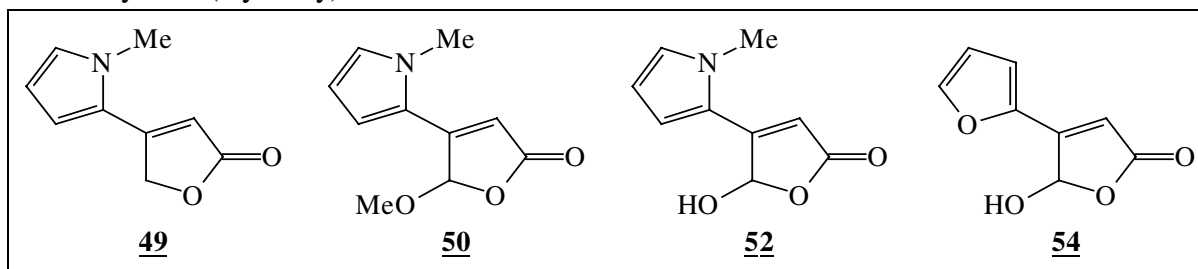
Das Testsystem der JANSSEN RESEARCH FOUNDATION benutzt extrazelluläre Phospholipase A₂ aus dem Gift der Klapperschlange *Crotolanus adamanteus*. Extrazelluläre PLA₂-Enzyme werden aufgrund ihrer leichteren Isolierung gern in Assay-Systemen eingesetzt. Ihre Aminosäuresequenz ist in der Regel gut charakterisiert, und von vielen existieren Röntgenstrukturen. Ihr Molgewicht von durchschnittlich 14 kDa ist eher klein.

Die Proben wurden als alkoholische Lösungen eingesetzt. Folgende Substanzen wurden auf biologische Aktivität getestet :

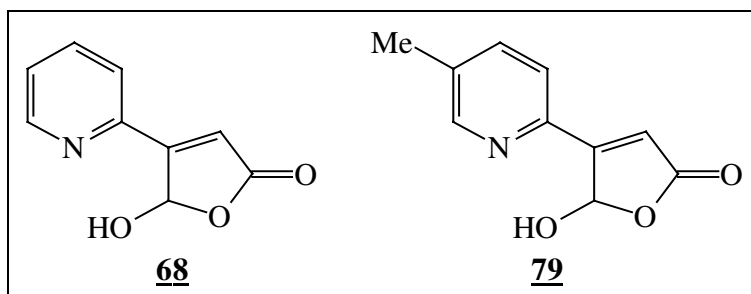


Arylierte (Hydroxy)furanone

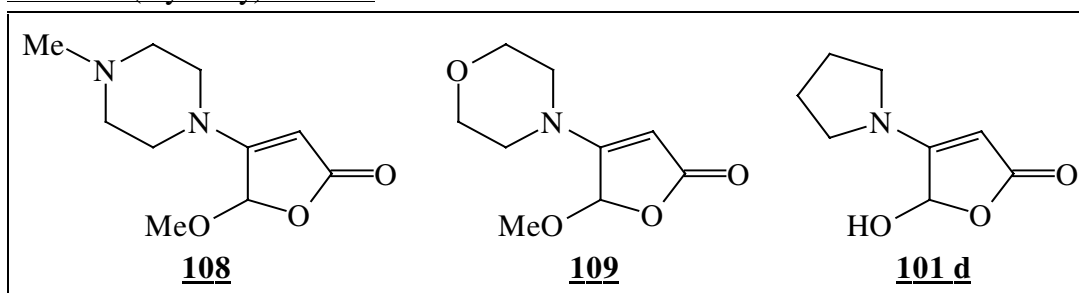
Heteroarylierte (Hydroxy)furanone



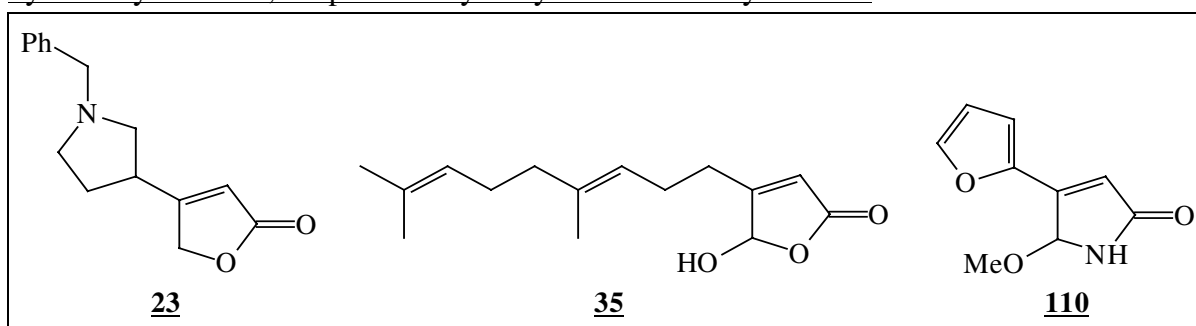
¹⁰⁵ Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgien



4-Amino-(Hydroxy)furanone



Pyrrolidinylfuranone, Terpenoide Hydroxyfuranone und Pyrrolinone



12.2.1. Ergebnisse

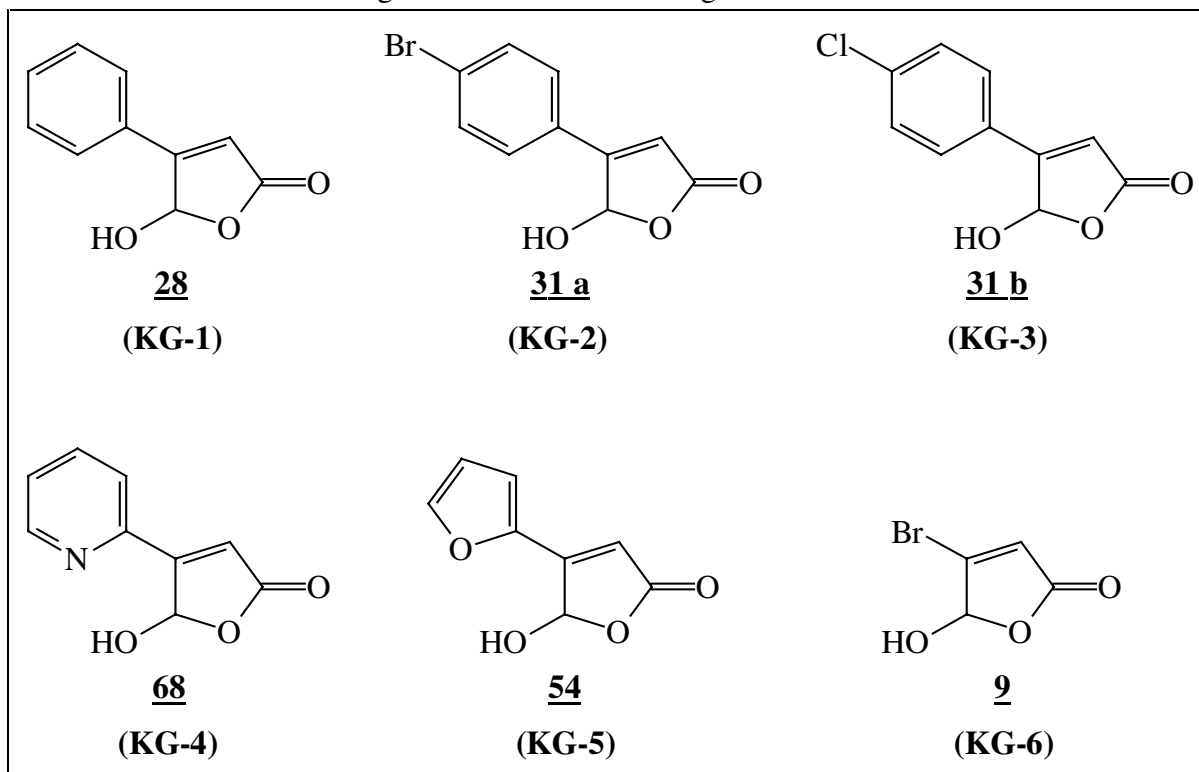
Zusammenfassend ist zu sagen, daß keine der getesteten Proben in diesem Assay-System eine nennenswerte Inhibierung der Schlangengift-Phospholipase A₂ erzielen konnte. Um dieses Ergebnis jedoch in einen Kontext einordnen zu können, muß eingeräumt werden, daß die Trefferquote, eine aktive Substanz zu finden, nach Unternehmensinformation nur im 0,1 Promille-Bereich liegt. Interessant erscheint jedoch die Tatsache, daß die strukturell so eng mit dem aktiven, reversibel inhibierenden Luffariellolid **2** verwandte Verbindung *Dictyodendrillin-B* **35** nicht auf das Testsystem anspricht.

12.3. Testsystem der MHH, Prof. Dr. KAEVER¹⁰⁶

Die Rate der Eicosanoid-Synthese wird durch die Verfügbarkeit freier Arachidonsäure gesteuert. Die Konzentration an zellulärer Arachidonsäure wird dabei sowohl durch deacylierende Enzyme, den Phospholipasen, als auch durch Fettsäuren-Reacylierungsmechanismen beeinflusst. Als reacylierende Enzyme sind Acyl-CoA Synthetase und LAT (Lysophospholipid Acyltransferase) zu nennen. Arachidonsäure ist ein Intermediat in dem Deacylierungs-Reacylierungs-Cyclus membrangebundener Phospholipide. Die Arbeitsgruppe von Prof. Dr. KAEVER wählte als zelluläres Testsystem die makrophagenähnliche Zelllinie P388D₁ aus¹⁰⁷. P388D₁-Zellen besitzen gegenüber peritonealen oder Knochenmarksmakrophagen den Vorteil, daß in relativ kurzer Zeit große Mengen homogener Zellen für Experimente verfügbar sind. Ein weiterer, großer Vorteil liegt jedoch darin, daß diese Zellen einen enormen Acyl-Turnover von zellulären Phospholipiden sogar unter basalen Bedingungen besitzen. Dadurch, daß der Deacylierungs-Reacylierungs-Cyclus der Phospholipide sehr schnell abläuft, werden die Enzym-Aktivitäten wesentlich einfacher determinierbar.

Die Freisetzung von Arachidonsäure wurde relativ durch die Messung der Prostaglandin E₂-Synthese, einen Arachidonsäure-Metaboliten, bestimmt.

Die Tests wurden mit den folgenden Substanzen durchgeführt:



¹⁰⁶ Institut für Klinische Molekularpharmakologie, Medizinische Hochschule Hannover, Konstanty-Gutschow Straße 8, Hannover

¹⁰⁷ Kaever, V.; Firla, U.; Resch, K. *Eicosanoids* **1988**, *1*, 49

12.3.1. Ergebnisse

Alle Versuche wurden mit der Makrophagen-ähnlichen Zelllinie P388D₁ durchgeführt. Dazu wurden 5×10^4 Zellen pro Ansatz in 96-well Mikrotiterplatten ausgesät (200 μ l Volumen, RPMI1640 Medium, 5 % FCS) und über Nacht inkubiert. Der eigentliche Versuch wurde in RPMI1640 (ohne Serum) durchgeführt. Die inzwischen adhärennten Zellen wurden gewaschen, mit/ohne Testsubstanzen 30 min. vorinkubiert und anschließend mit/ohne Ionomycin (Calcium-Ionophor) für 60 min. behandelt. Das in dieser Zeit gebildete Prostaglandin E₂ wurde aus dem Zellüberstand mit Hilfe eines spezifischen ELISA (Abbildung 13.1) bestimmt. Zellvitalitätsmessungen erfolgten mittels MTT-Test¹⁰⁸.

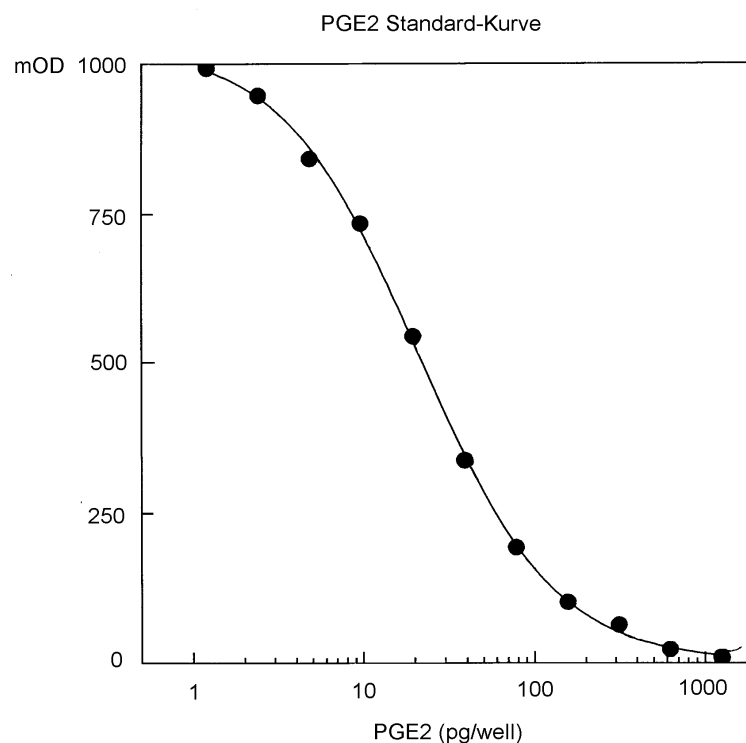


Abbildung 13.1: Typische Standardkurve für PGE₂ ELISA

Durch das Calcium-Ionophor Ionomycin findet eine rasche Aktivierung der Phospholipase A₂ statt (Abbildung 13.2). Die vermehrt aus den Phospholipiden freigesetzte Arachidonsäure wird in dieser Zelllinie hauptsächlich zu Prostaglandin E₂ umgesetzt.

Abbildung 13.3 zeigt, daß Ionomycin erst ab einer Konzentration von 10 μ g/ml deutlich zellschädigend wirkt. In allen weiteren Experimenten wurde deshalb eine Konzentration von 5 μ g/ml Ionomycin verwendet.

¹⁰⁸ Der MTT-Test ist ein Zell-Färbetest. Wenn sich Zellen mit Dimethylthiazolyldiphenyltetrazoliumbromid anfärben lassen, so sind sie nicht mehr intakt.

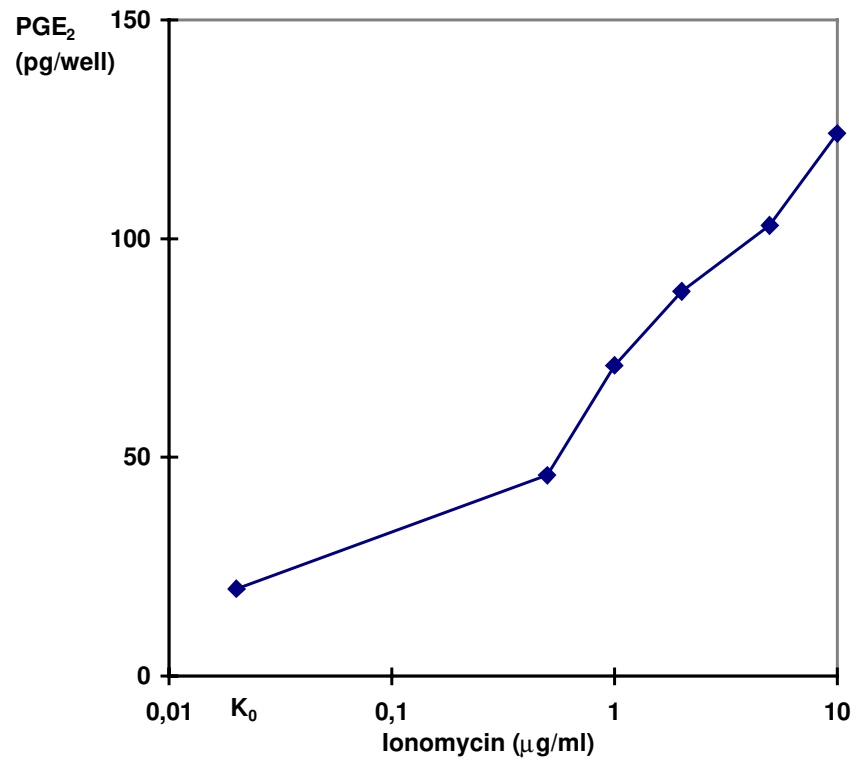


Abbildung 13.2

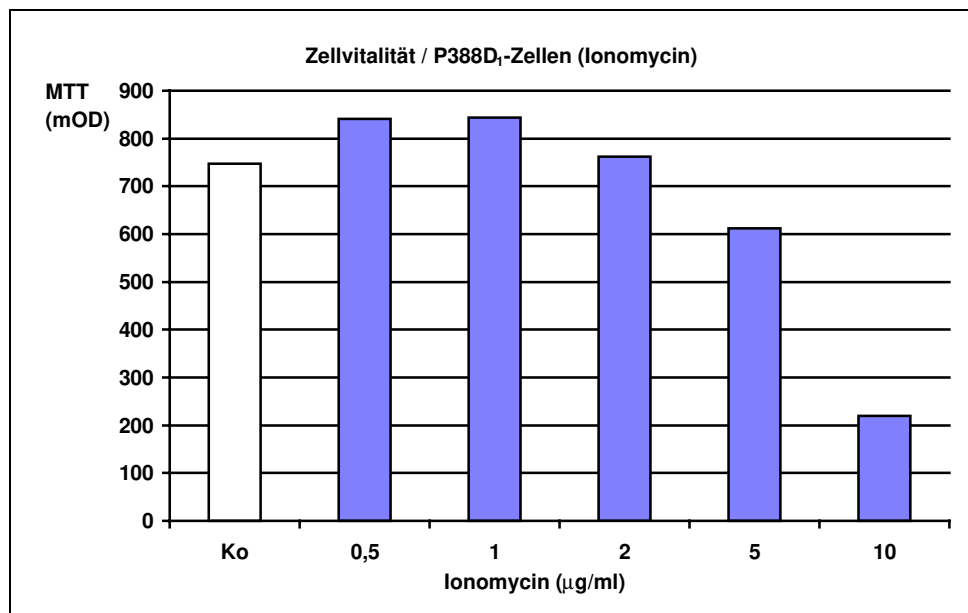


Abbildung 13.3

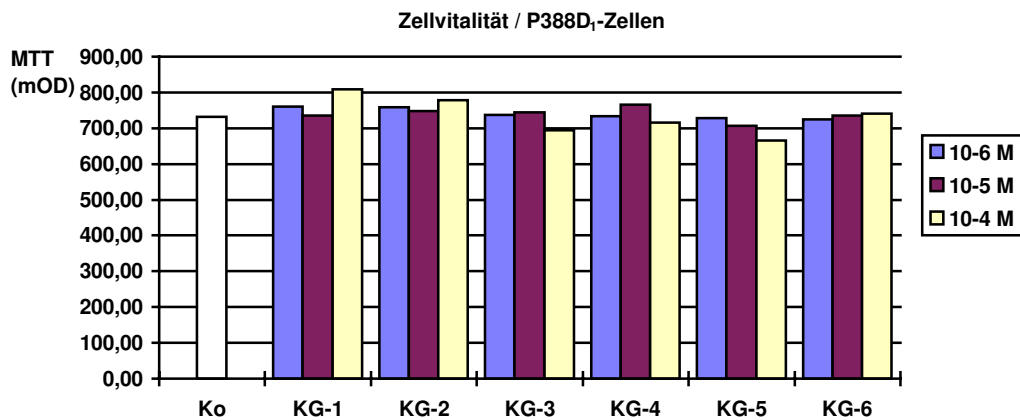


Abbildung 13.4

Auch die Testsubstanzen wurden auf ihre mögliche zellschädigende Wirkung hin untersucht. Abbildung 13.4 zeigt, daß keine der Verbindungen im untersuchten Konzentrationsbereich 10^{-6} M bis 10^{-4} M die Zellvitalität negativ beeinflusst.

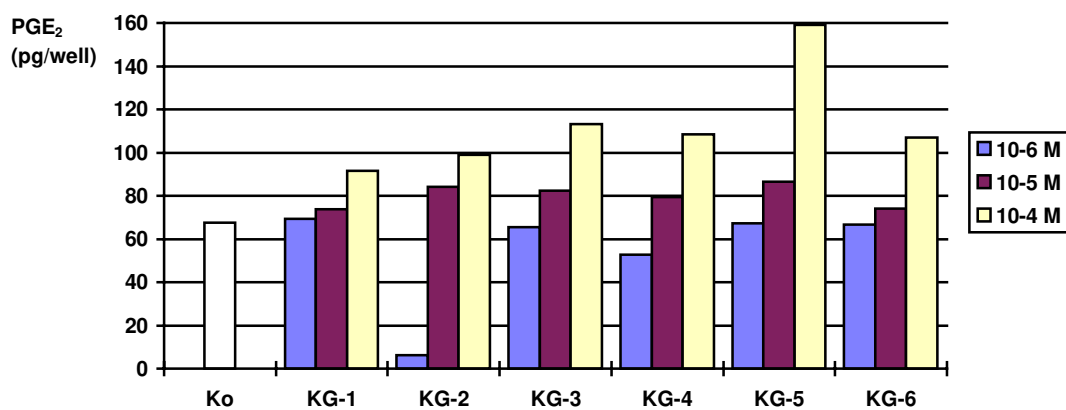


Abbildung 13.5

Abbildung 13.5 zeigt den Einfluß der Testsubstanzen auf die Ionomycin-induzierte Prostaglandin E₂-Synthese. Bei hohen Konzentrationen *aller* Substanzen ist eine Steigerung der PGE₂-Synthese zu verzeichnen. Das Ergebnis ist reproduzierbar. Bei der basalen Prostaglandin E₂-Synthese fallen die Ergebnisse hingegen sehr uneinheitlich aus (Abbildung 13.6). Man muß allerdings dazu sagen, daß PGE₂ nur in geringen Mengen produziert wurde; eine korrekte Detektion ist daher mit Problemen behaftet.

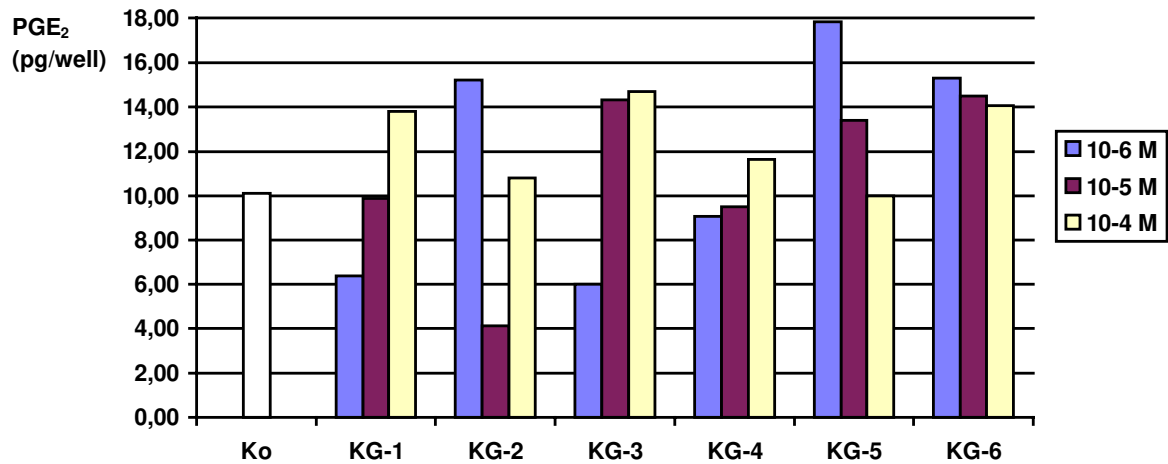


Abbildung 13.6

Da bei den letzten Tests jeweils die Testsubstanz KG-5 ((4-Fur-2-yl)-5-hydroxyfuran-2(5*H*)-on **54**) die stärksten Effekte zeigte, und die Substanzen ähnlich reagieren, wurden die folgenden Experimente nur noch mit KG-5 durchgeführt. Die Tests sollen die Ursache der gesteigerten Prostaglandin E₂-Synthese klären.

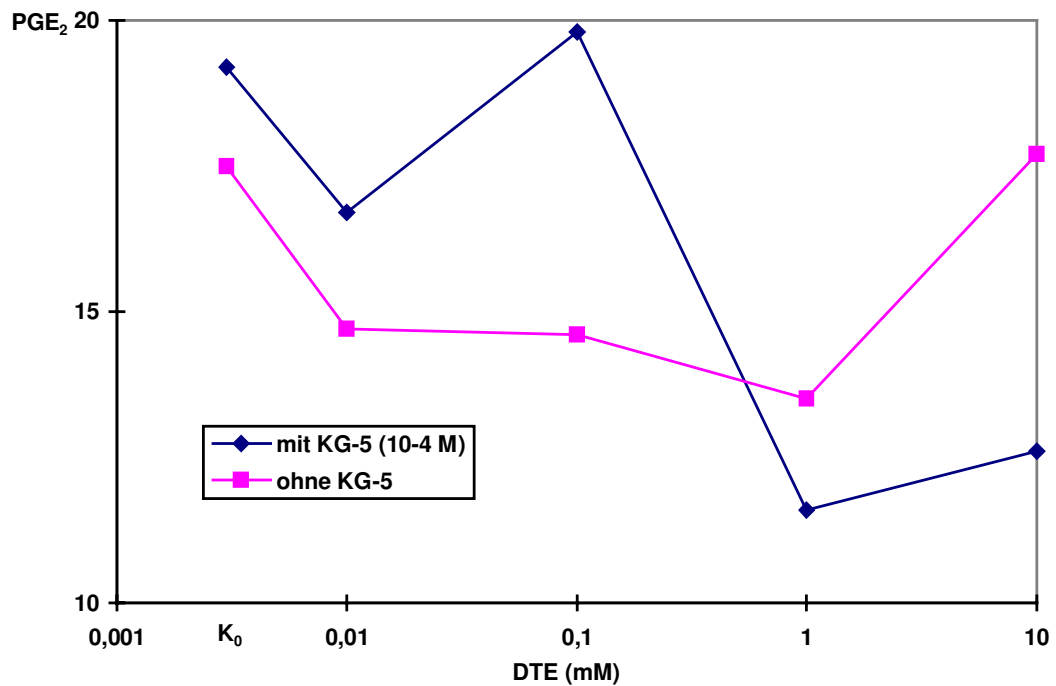


Abbildung 13.7

Abbildung 13.7 gibt den Einfluß von KG-5 bei einer Konzentration von 10⁻⁴ M auf die basale Prostaglandin E₂-Synthese wieder. Eine Steigerung ist nicht zu erkennen. Die zusätzliche Zugabe von Dithioerythritol (DTE) zeigte ebenfalls keinen klaren Effekt.

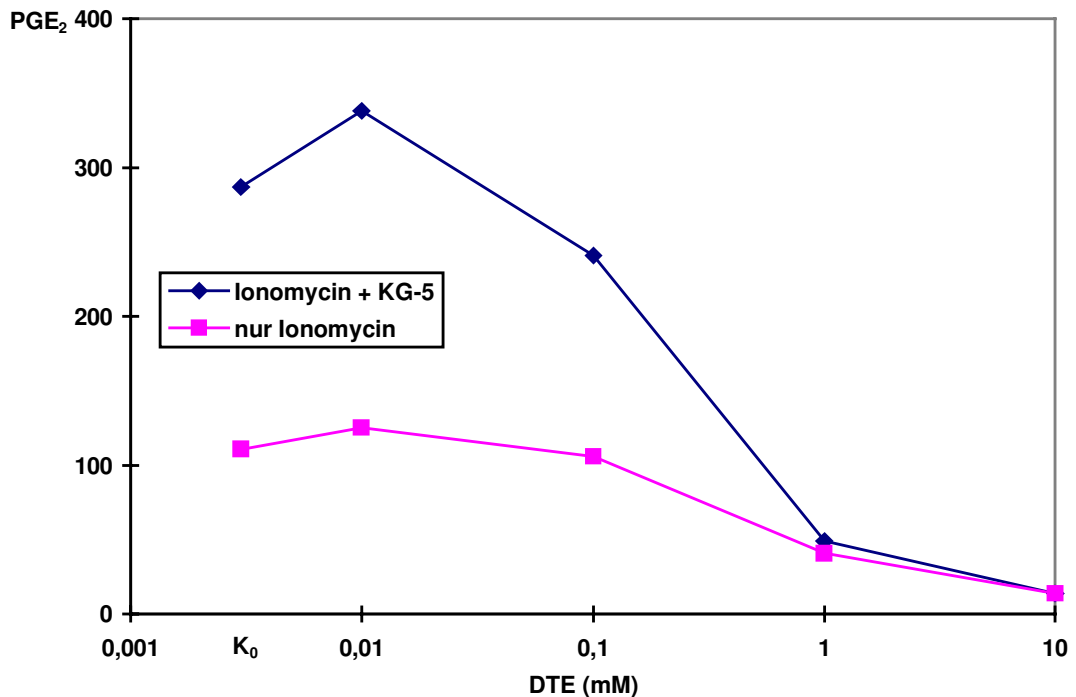


Abbildung 13.8

Erneut wurde die Ionomycin-induzierte Prostaglandin E₂-Synthese durch KG-5 signifikant gesteigert (Abbildung 13.8, obere Kurve). Um zu überprüfen, ob die Steigerung der PGE₂-Synthese eine SH-Gruppenabhängigkeit aufweist, wurde Dithioerythritol als SH-Gruppen-Donator zugesetzt. Die Frage, ob dieser Effekt durch DTE aufgehoben werden kann, konnte in diesem Versuchsansatz nicht beantwortet werden, da DTE in hohen Konzentrationen selbst zu einer vollständigen Inhibierung der PGE₂-Synthese führte (untere Kurve).

Deshalb wurde nach weiteren SH-Gruppen-Donatoren gesucht, die bis zu einem gewissen Grad keine solche Hemmung verursachen (Abbildung 13.9). Getestet wurden neben DTE auch Dithiotreitol (DTT) und Glutathion (GSH).

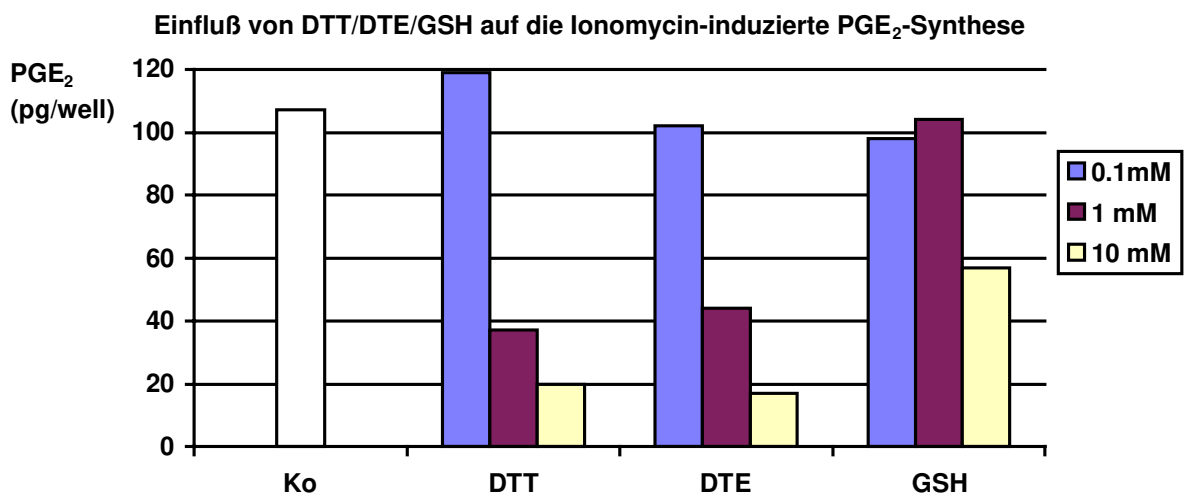


Abbildung 13.9

Glutathion (GSH) zeigte in diesem Test bis zu einer Konzentration von 1 mM keinen inhibitorischen Effekt. In dem folgenden Versuch wurde nun der Einfluß von Glutathion auf die KG-5/Ionomycin-induzierte Prostaglandin E₂-Synthese getestet. Der durch eine Konzentration von 10⁻⁴ M KG-5 vermittelte Effekt kann durch die gleichzeitige Zugabe von Glutathion (1 mM) aufgehoben werden (Abbildung 13.10).

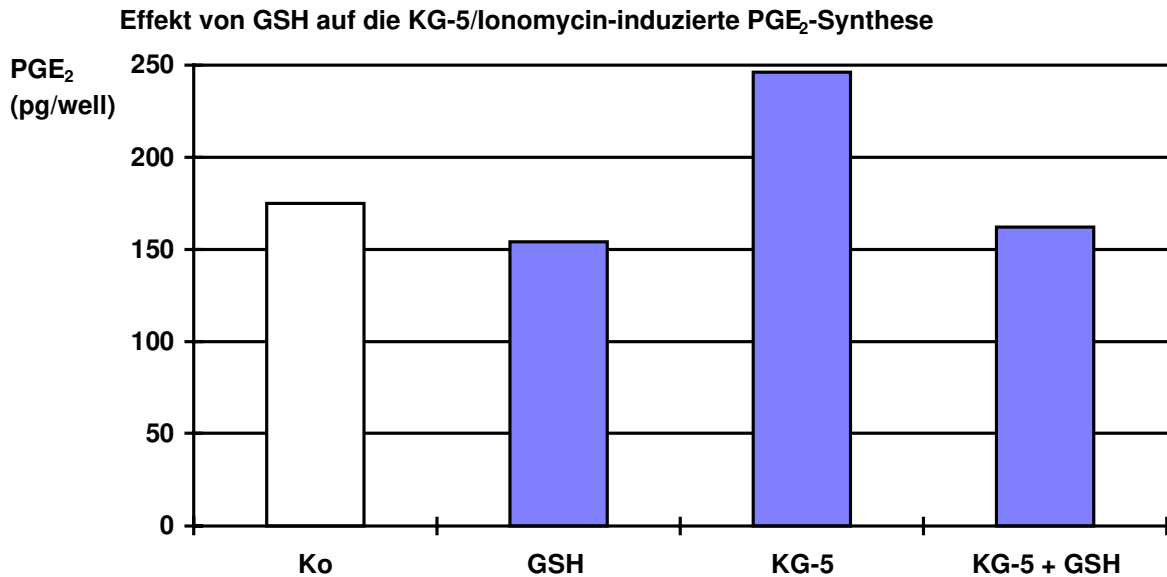


Abbildung 13.10

Die Aufhebung der gesteigerten Prostaglandin E₂-Synthese durch die Anwesenheit von Glutathion könnte Indiz für eine SH-Gruppen-Abhängigkeit darstellen. Ein andere mögliche Erklärung dieses Phänomens geht von einer direkten Hemmung der Lysophospholipid-Acyltransferase (LAT) aus, wie sie z. B. durch die organische Quecksilber-Verbindung Merthiolat hervorgerufen wird. Daher wurde der direkte Effekt von KG-5 auf die Lysophospholipid-Acyltransferase im Enzym-Assay evaluiert (Abbildung 13.11).

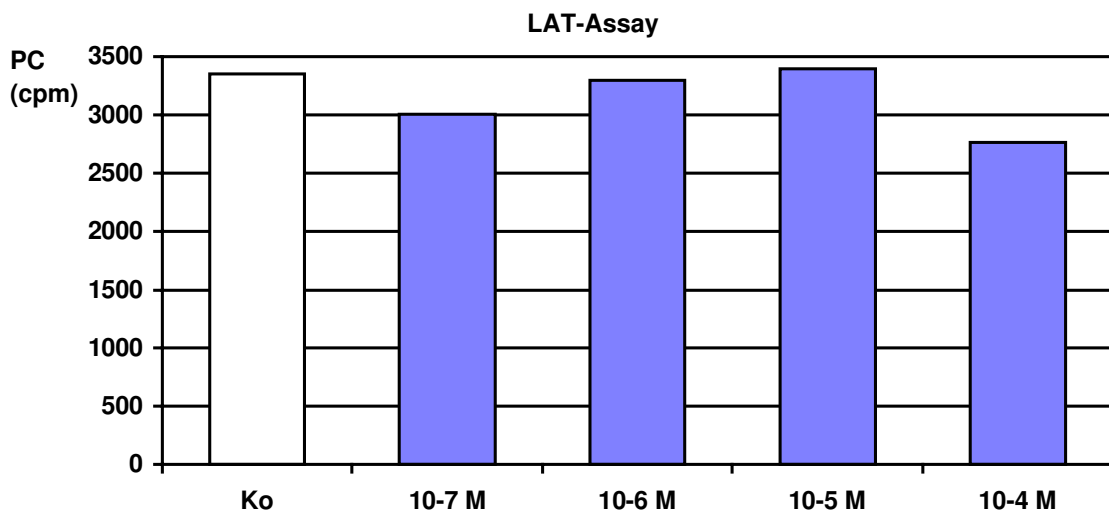


Abbildung 13.11

Bei direkter Gabe von KG-5 zum Enzym-Assay (Umsatz von markiertem Lysophosphatidylcholin und Acyl-CoA zu markiertem Phosphatidylcholin (PC) durch isolierte Membranen aus Schweinemilz) trat jedoch kein eindeutiger Effekt auf.

12.3.2. Fazit

Die Testsubstanzen hemmen offensichtlich nicht die Phospholipase A₂ in P388D₁-Zellen. Sie bewirken stattdessen eine erhöhte Freisetzung von Arachidonsäure. Zur Erzielung eines Effektes sind aber recht hohe Konzentrationen (10⁻⁴ M) notwendig.

Der Mechanismus, der für die gesteigerte Eicosanoid-Synthese verantwortlich ist, bleibt unklar. Es scheint jedoch eine SH-Gruppen-Abhängigkeit vorzuliegen, da Glutathion den steigernden Effekt von KG-5 aufheben kann. Ob die gesteigerte PGE₂-Synthese durch eine Hemmung der Lysophospholipid-Acyltransferase hervorgerufen wird, konnte im Assay nicht eindeutig belegt werden.

13. Zusammenfassung und Ausblick

In der vorliegenden Arbeit war es Ziel, in Position 4 azacyclisch substituierte Hydroxyfuranone zu synthetisieren, um ausgewählte Vertreter dieser Substanzklassen in pharmakologischen Testsystemen auf ihre biologische Aktivität hin zu untersuchen.

Um eine möglichst große Zahl verschiedener Substituenten mit dem Furanon-Gerüst verknüpfen zu können, wurde zunächst eine Methode zur Umacetalisierung von 4-Brom-5-methoxyfuran-2(5*H*)-on **3** entwickelt, die es gestattet, eine Vielzahl an Schutzgruppen einzufügen:

Durch eine kontrollierte saure Hydrolyse von 4-Brom-5-methoxyfuran-2(5*H*)-on **3** gelang es, 4-Brom-5-hydroxyfuran-2(5*H*)-on **9** herzustellen; ausgehend von diesem Baustein war es nunmehr möglich, unter sehr milden Bedingungen durch Acetalisierung mit Alkoholen neuartige wertvolle Alkoxyfuranone zu erzeugen. In Reaktion mit 2-Trimethylsilylethanol, Triphenylmethanol und Acetylchlorid wurden variable Schutzgruppen im Molekül etabliert. Die Flexibilität der Hydrolyse-Bedingungen konnte so beträchtlich erweitert werden.

Die Methode der sequentiellen Umacetalisierung erwies sich insbesondere bei der Synthese der Menthyl-Verbindung **10** dem bislang praktizierten Arbeiten in der Schmelze deutlich überlegen. Mit diesem neuen Verfahren konnten nunmehr große Mengen des chiralen 4-Brom-5*S*-menthyloxyfuran-2(5*H*)-ons **10 a** bereit gestellt werden. Die erstmalige Bestimmung der absoluten Konfiguration dieser Komponente gelang durch Röntgenstrukturanalyse.

Durch Palladium(0)-katalysierte Umsetzung mit Vinyltributylstannan wurde 4-Vinyl-5*S*-menthyloxyfuran-2(5*H*)-on **15** hergestellt, das als vielseitige En-Komponente sowohl in der 1,3-dipolaren Cycloaddition als auch in der DIELS-ALDER-Reaktion eingesetzt werden kann.

Aus verschiedenen Vinylfuranonen konnten durch 1,3-dipolare Cycloaddition mit Azomethin-Yliden neuartige diastereomerenreine Pyrrolidine mit butenolider Endgruppe synthetisiert werden. Mit dem Einsatz des epimerenreinen 4-Vinyl-5*S*-menthyloxyfuran-2(5*H*)-ons **15** als Dipolarophil wurde ein Diastereomerenüberschuß erzielt.

Das Diastereomerenverhältnis der Pyrrolidinylfuranone konnte durch doppelt asymmetrische Induktion mit chiralen Azomethin-Yliden nochmalig angehoben. N-Methoxymethyl-N-(trimethylsilylmethyl)-1-(*S*)-(-)-phenylethylamin **22 c** als Azomethin-Ylid-Quelle und 4-Vinyl-5*S*-menthyloxyfuran-2(5*H*)-on **15** verhielten sich dabei als ein sogenanntes „matched pair“.

Der Zusatz von Übergangsmetallsalzen schien ebenfalls positiven Einfluß auf das Produktverhältnis zu nehmen.

Die absolute Konfiguration der diastereomeren Pyrrolidinylfuranone konnte mittels ¹H-NMR-Spektroskopie durch Vergleich mit den Daten der 4-Oxiran-2-yl-5*S*-menthyloxyfuran-2(5*H*)-one **16 a** und **16 b** bestimmt werden. Aufgrund der Konfigurationsaufklärung von 4-Oxiran-2*S*-yl-5*S*-menthyloxyfuran-2(5*H*)-on **16 a** durch röntgenographische Einkristalluntersuchung ist es möglich, die diastereomeren Epoxide im Protonenspektrum zuzuordnen. Die charakteristische Lage der Furanon-Ring-Protonen zueinander, die sowohl bei den Epoxiden als auch bei den Pyrrolidinen ausnahmslos auftritt, erlaubt es, die Diastereomere zuzuordnen.

Um die Technik der doppelt asymmetrischen Induktion bei der 1,3-dipolaren Cycloaddition effizienter nutzen zu können, sollte die Synthese von sterisch anspruchsvolleren Azomethin-Ylid-Vorläufern angestrebt werden. Potentielle Edukte können die kommerziell erhältlichen 1-Naphthylethylamine sein.

Eine systematische Untersuchung verdient der Einsatz der Europiumsalze. Die Verwendung von Eu(hfc)₃ als chiraalem Europiumsalz könnte sich zusätzlich positiv auf die Diastereoselektivität der Cycloaddition auswirken.

Mit der MANNICH- ähnlichen Kondensation von monosubstituierten Acetaldehyden mit Glyoxylsäuremonohydrat unter Morpholinhydrochlorid-Katalyse nach WERMUTH wurden halogensubstituierte Phenylhydroxyfuranone hergestellt, die aus früheren Verfahren mittels STILLE-Kupplung aus Phenylstannanen nicht zugänglich waren. Da eine breite Palette von Methoden zur Darstellung von monosubstituierten Acetaldehyden existiert, können mit der WERMUTH-Variante in einem Schritt eine Vielzahl neuartiger Hydroxyfuranone hergestellt werden. So wurde aus 3-Phenylsulfonylpropionaldehyd das hochfunktionalisierte neuartige 4-Phenylsulfonylmethyl-5-hydroxyfuran-2(5*H*)-on **33** erzeugt. Durch die Umwandlung in das Vollacetal **34** konnte ein wertvolles Synthone gewonnen werden.

Generell bietet die Kondensation 3-substituierter Propionaldehyde mit Glyoxylsäuremonohydrat Zugang zu einer Vielzahl allylsubstituierter Hydroxyfuranone, die Ausgangsverbindungen für die weiterführende Synthese sind. Sowohl akzeptor- als auch donorsubstituierte Propionaldehyde sind einsetzbar. So sollte es nicht schwierig sein, mit 3-Brompropionaldehyd 4-Brommethyl-5-hydroxyfuran-2(5*H*)-on herzustellen.

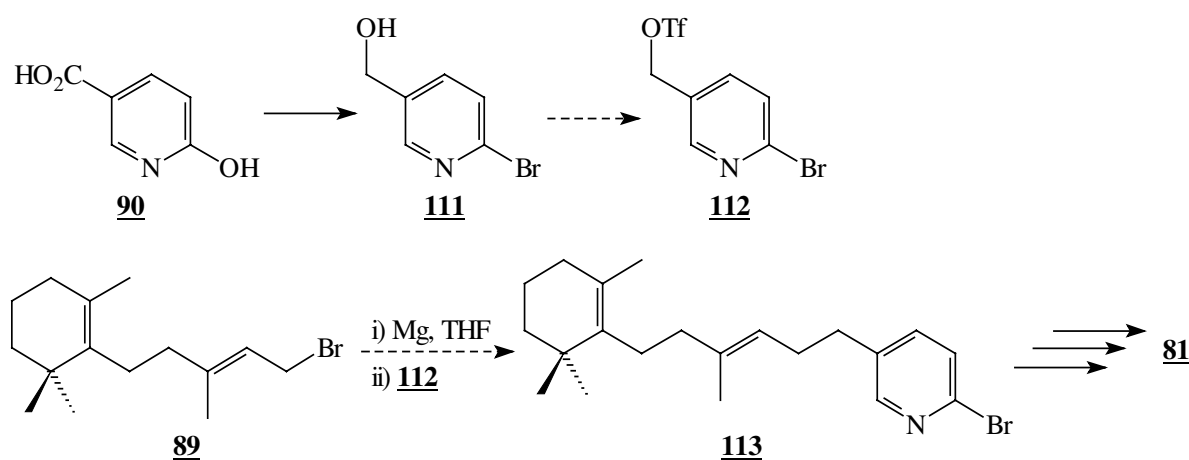
Obwohl die STILLE-Kupplung limitierende Faktoren hinsichtlich der Stannan-Synthese aufweist, stellt sie dennoch für die Verknüpfung heteroarylierter Systeme mit Butenoliden eine

wirkungsvolle und unverzichtbare Variante dar. Heterocyclen wie 1-Methylpyrrol, Furan, Thiophen und 3-Methylisoxazol konnten in hohen Ausbeuten erfolgreich mit Furanonen verknüpft werden. Durch entsprechende Hydrolyse der 5-Alkoxyfuranone entstanden die gewünschten heteroarylierten Hydroxybutenolide in guten Ausbeuten. Sowohl der Furyl- und der Thiophenyl-Ring als überraschenderweise auch das Isoxazol-System zeigten sich unter sauren Hydrolysebedingungen als vollständig stabil.

Für die bislang unbekannte Klasse der Pyridinylhydroxyfuranone wurden zwei Synthesewege entwickelt. Die prinzipielle Darstellbarkeit dieser Verbindungen konnte zunächst durch die bewährte STILLE-Kupplung mit Bromfuranonen demonstriert werden. Die sich anschließende salzsaure Hydrolyse des Pyridinylmethoxyfuranons generierte erstmalig die Stammverbindung **68**. 4-Pyridin-2-yl-5-hydroxyfuran-2(5*H*)-on **68** liegt, obwohl aus stark salzsaurer Lösung isoliert, *nicht* als Hydrochlorid vor. Grund dafür könnte eine inter- oder intramolekulare Wasserstoffbrückenbindung sein, die eine Protonierung des Pyridin-Stickstoff-Atoms verhindert. 4-Pyridin-2-yl-5-methoxyfuran-2(5*H*)-on hingegen ließ sich erwartungsgemäß in das Hydrochlorid **65** überführen.

Um größere Mengen der Pyridinylhydroxyfuranone zu erhalten, wurde eine Alternativroute ausgearbeitet, die einen sequentiellen Aufbau des Butenolid-Gerüsts vorsieht. Ausgehend von 2-Pyridin-2-yl-1,1-dimethoxyethan-2-on **72**, welches durch Reaktion des Lithium-Derivates mit einem Dimethoxyessigsäureamid darstellbar ist, konnten durch WADSWORTH-HORNER-EMMONS-Reaktion die Vollacetale **73 a** und **73 b** generiert werden. Eine Hydrolyse in 6 N Salzsäure vollendete die Synthese zum Hydroxybutenolid in guter Ausbeute über drei Reaktionsschritte. Mit dieser Methodik wurde eine einfache, schnell ausführbare und sichere Route zur Darstellung von Pyridinylhydroxyfuranonen entwickelt, die ohne toxische Stannane auskommt und in guter Gesamtausbeute Hydroxybutenolide im Gramm-Maßstab problemlos bereitstellen kann.

Auch höher funktionalisierte Pyridinylhydroxyfuranone konnten so hergestellt werden. Die Synthese des „Aza-Manoalid“ genannten 4-(5-[3E-4-Methyl-6-(2,6,6-trimethylcyclohex-1-en-1-yl)-hex-3-enyl]pyridin-2-yl)-5-hydroxyfuran-2(5*H*)-on **81** wurde angestrebt. Die terpenoide Seitenkette konnte durch Reaktion eines sulfonylaktivierten allylischen 5-Methyl-2-chlor-pyridinylanions mit *trans*-Monocyclofarnesylbromid **89** angeheftet werden. Nachfolgende Desulfonylierung des Adduktes mit Natriumamalgam unter TROST-Bedingungen ermöglichte es, den korrekt difunktionalisierten Vorläufer **95** ohne störende Eliminierung zu synthetisieren. Die Komplettierung der Synthesesequenz scheiterte am Aufbau des Hydroxybutenolids. Es gelang nur in unzureichendem Maße, das Pyridin-2-yl-Anion aus der Chlorverbindung zu erzeugen. Die geplante Umsetzung mit Dimethoxyessigsäurepiperidid mißlang. Eine variierte Synthesepanung ist im Schema 13.1 illustriert.



Schema 13.1

Dieser veränderte Synthesevorschlag baut auf den erarbeiteten Erkenntnissen auf und nutzt die bereits vorhandenen Teilbausteine. Entscheidende Veränderung ist hier die 2-Brom-Substitution des Pyridin-Rings, der dann als Anker für die sequentielle Herstellung des Hydroxybutenolids dienen kann. Die Erzeugung des 2-Lithium-Derivates sollte unter diesen Bedingungen kein Problem darstellen.

Anhand der Totalsynthese des marinen Naturstoffs *Dictyodendrillin-B* **35** konnte noch einmal der Erfolg des sequentiellen Aufbaus der Hydroxybutenolid-Einheit eindrucksvoll bestätigt werden. Das Ketoacetal **37** war durch Reaktion von Geranyl bromid mit dem Anion des Cyclohexylimin-Derivates des Pyruvaldehyddimethylacetals **38** und anschließender saurer Aufarbeitung erhältlich. Eine PETERSON-Olefinierung mit Trimethylsilylessigsäuremethylester ergab die E/Z-isomeren Methylester **36 a** und **36 b**, die durch eine rein saure Hydrolyse nicht zum Produkt umgewandelt werden konnten. Erst die vorgezogene basische Verseifung der Ester-Gruppe und mildes Acidifizieren der Reaktionslösung vermochten den Naturstoff zu erzeugen. Im Fall des E-isomeren Acetalesters **36 a** wurde zunächst die *trans*-Formylacrylsäure **43** isoliert, die dann durch UV-Bestrahlung photochemisch unter Zusatz eines Triplettensensibilisators quantitativ zum *Dictyodendrillin-B* **35** isomerisierte. Die E/Z-Isomerie, die bei der PETERSON-Olefinierung auftrat, führte somit nicht zum Substanzverlust.

Ein weiterer Teil dieser Arbeit befaßte sich mit der Synthese von 4-Amino-5-hydroxyfuranonen. Diese neue Klasse von Hydroxybutenoliden konnte durch Hydrolyse bestimmter 4-Amino-5-alkoxyfuran-2(5*H*)-one erschlossen werden. 4-Amino-5-alkoxyfuranone sind durch *ipso*-Substitution von Aminen an 4-Brom-5-alkoxyfuranonen erhältlich.

Eine einfache saure Hydrolyse von 4-Amino-5-methoxyfuranonen gelang nicht. Es konnte jedoch auf die Methodik der sequentiellen Umacetalisierung zurückgegriffen werden, die es ermöglicht, Bromfuranone mit den nötigen Schutzgruppen zu versehen. Die Wahl des Bromalkoxyfuranons konnte somit individuell an den Eigenschaften des Amins bei der *ipso*-Substitution orientiert werden. Als besonders geeignet erwiesen sich 4-Brom-5-(2-trimethylsilyloxy)furan-2(5*H*)-on **14** und das als Acetat geschützte 4-Brom-5-acetoxymethoxyfuran-2(5*H*)-on **12**.

Die Trimethylsilylethyl-Schutzgruppe ist durch Fluorid leicht zu entfernen. Ebenso einfach konnte das Acetat mit Kaliumcarbonat gespalten werden. Die Reaktionszeit wurde durch den Einsatz von Ultraschall stark reduziert. Auf diese Weise konnten verschiedene Vertreter von Aminohydroxyfuranonen synthetisiert werden.

Relativ eng verwandt mit den 4-Amino-5-hydroxyfuranonen sind die Tetransäuren oder 4-substituierte 5-Hydroxy-3-pyrrolin-2-one. Basierend auf einer früheren Arbeit wurden Möglichkeiten zur Darstellung von Hydroxypyrrolinonen aus Hydroxy- oder Methoxyfuranonen untersucht. Es gelang, anhand eines einfachen Beispiels, die Möglichkeit der direkten Transformation eines Hydroxybutenolids in das korrespondierende Hydroxypyrrolinon zu demonstrieren. Durch eine primäre Reaktion mit Thionylchlorid konnte die Umwandlung von 4-Phenyl-5-hydroxyfuran-2(5*H*)-on **28** zum 4-Phenyl-5-hydroxy-3-pyrrolin-2-on **105** dann in Ammoniakwasser erzwungen werden.

In dem Assay-System der JANSSEN RESEARCH FOUNDATION wurden ausgewählte Verbindungen aus jeder der vorgestellten Substanzklassen getestet. Keine der Proben erwies sich jedoch als wirksamer Phospholipase A₂-Inhibitor. Auch die Ergebnisse der Testreihen, die in Kooperation mit der Medizinischen Hochschule Hannover durchgeführt wurden, bestätigten diesen Trend. Die Testsubstanzen inhibierten nicht die PLA₂, sondern bewirkten eine erhöhte Freisetzung von Arachidonsäure.

Da sich 4-Phenyl-5-hydroxyfuran-2(5*H*)-on **28** schon in einem Test als Fungizid herausstellte, ist auch die Prüfung der in dieser Arbeit synthetisierten (hetero)arylierten Hydroxyfuranone auf eine antifungale Wirkung wünschenswert.

II. EXPERIMENTELLER TEIL

Allgemeine Bemerkungen

¹H-NMR-Spektren wurden mit den Spektrometern WP 80, WP 200 SY und AM 400 der Firma BRUKER erstellt; die jeweilige Meßfrequenz ist angegeben. Die Messungen erfolgten bei Raumtemperatur. Tetramethylsilan diente bei den Messungen als interner Standard, das Lösungsmittel wird jeweils angegeben. Die chemischen Verschiebungen δ sind in „parts per million“ (ppm), Kopplungskonstanten J in Hertz angegeben. Für Signalmultiplizitäten werden folgende Abkürzungen verwendet : s = Singulett, d = Dublett, t = Triplet, q = Quartett, m = Multiplett, b = breites Signal sowie, falls nötig, eine Kombination der Bezeichnungen. Zur besseren Zuordnung der Signale folgt die Bezifferung der Moleküle nicht immer der IUPAC-Nomenklatur.

¹³C-NMR-Spektren wurden mit den Spektrometern WP 200 SY und AM 400 der Firma BRUKER gemessen; die jeweilige Meßfrequenz ist angegeben. Die Messungen erfolgten bei Raumtemperatur. Das jeweilige Lösungsmittel wird angegeben. Als interner Standard diente Tetramethylsilan. Die chemischen Verschiebungen δ sind in „parts per million“ (ppm) angegeben. Die Spektren wurden entweder im APT-Meßverfahren (primäre und tertiäre Kohlenstoff-Atome sind mit „-“, sekundäre oder quartäre Kohlenstoff-Atome mit „+“ bezeichnet) oder im DEPT-Verfahren (primäre Kohlenstoff-Atome mit „CH₃“, sekundäre mit „CH₂“, tertiäre mit „CH“ und quartäre mit „C“ angegeben) aufgenommen.

Auch hier entspricht die Bezifferung der Moleküle nicht immer der IUPAC-Nomenklatur.

Infrarot-Spektren (IR) wurden mit dem FT-IR-Spektrometer 1710 der Firma PERKIN-ELMER gemessen. Die Aufnahmetechnik wird jeweils genannt: CHCl₃ = Lösung in Chloroform, KBr = KBr-Preßling, kap. Film = kapillarer Film. Die Wellenzahlen charakteristischer Banden werden in cm⁻¹ angegeben. Es gelten folgende Abkürzungen für relative Intensitäten : vs = sehr stark, s = stark, m = mittel, w = schwach, b = breit.

Massenspektren (MS, MS-FAB, HRMS) wurden mit dem Spektrometer MAT 312 der Firma FINNIGAN mit einem Ionisierungspotential von 70 eV oder dem Autospec der Firma VG aufgenommen. Neben den Meßtemperaturen werden die Massepeaks mit der jeweils auf den Basispeak bezogenen Intensität angegeben. MS-FAB-Spektren wurden bei Raumtemperatur mit *m*-NBA (*m*-Nitrobenzylalkohol) gemessen.

Elementar-Analysen (EA) wurden mit dem Gerät CHN-Rapid der Firma HERÄUS durchgeführt.

Drehwerte ($[\alpha]$) wurden mit dem Polarimeter PERKIN-ELMER 341 gemessen. Die benutzte Wellenlänge, die herrschende Temperatur, die Art des Lösungsmittels und die Konzentration (in 10 mg/ml) der Meßsubstanz sind jeweils angegeben.

Schmelzpunkte (m.p.) sind mit Hilfe einer BÜCHI-Apparatur nach Dr. TOTTOLI bestimmt und sind nicht korrigiert.

Kugelrohrdestillationen erfolgten mit dem Kugelrohrföfen GKR 50 der Firma BÜCHI. Die angegebenen Temperaturen beziehen sich auf das Luftbad.

Ultraschall-Experimente wurden mit dem Gerät T 480/H-2 der Firma OMNILAB mit einer HF-Frequenz von 35 kHz durchgeführt.

Präparative Säulenchromatographie wurde mit Silicagel der Firma BAKER (0,04 - 0,06 mm Korndurchmesser) unter leichtem Überdruck durchgeführt.

Analytische Dünnschichtchromatographie wurde mit Fertigfolien 60 F₂₅₄ der Firma E. MERCK (Schichtdicke 0,25 mm) durchgeführt. Die Indikation erfolgte mit UV-Licht, Kaliumpermanganat-, Vanillin- oder Cer-Tauchreagenzien.

Lösungsmittel wurden, soweit nicht anders angegeben, mit Ausnahme von Acetonitril destilliert und absolutiert. Der verwendete Petrolether (PE) bestand aus einem Gemisch niedrigsiedender Kohlenwasserstoffe und hatte einen maximalen Siedepunkt von 70 °C. Absolute Lösungsmittel und trockene Reagentien wurden nach Anleitung bereitet und über aktiven Molsieben unter N₂-Atmosphäre aufbewahrt¹⁰⁹. THF (über Natrium/Benzophenon destilliert), Diethylether (Natrium) und Dichlormethan (CaH₂) wurden frisch eingesetzt.

Alle **Reaktionen**, die unter Verwendung absoluter Lösungsmittel verliefen, wurden in sorgfältig ausgeheizten Glasgefäßen unter Inertgas (soweit nicht anders angegeben unter N₂) und mit trockenen Spritzen durchgeführt.

¹⁰⁹ Perrin, D. D. und Armarego, W. L. F. „Purification of Laboratory Chemicals“ 3rd edition 1988, Pergamon Press, Oxford

Versuche zu Kapitel 3

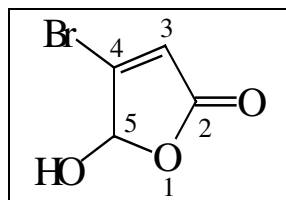
Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Umacetalisierung

965 mg 4-Brom-5-methoxyfuran-2(5H)-on **3** (5 mmol) werden in 30 ml 30 %iger Schwefelsäure genau eine Stunde unter Rückfluß gekocht. Dann kühlt man die Mischung mit Eis schnell ab und extrahiert mehrfach mit Diethylether. Die organische Phasen werden ohne Trocknung am Rotationsverdampfer bei 40 °C zu einem gelben, intensiv riechenden Öl eingengt.

In einem 50 ml-Zweihalskolben mit Wasserabscheider für schwere Lösungsmittel (DEAN-STARK-Apparatur) werden 1.6 Äquivalente des Alkohols in 30 ml DCM gelöst. Man nimmt das rohe 4-Brom-5-hydroxyfuran-2(5H)-on **9** in wenig DCM auf und spült es zur Alkohol-Lösung.

Die Reaktionsmischung wird nun für die angegebene Zeit auf Rückfluß erhitzt (DC-Kontrolle !). Dann wird die Lösung am Rotationsverdampfer eingengt und auf Silicagel aufgezogen. Das Produkt wird durch Säulenchromatographie gereinigt.

4-Brom-5-hydroxyfuran-2(5H)-on **9**



Man nimmt das Rohprodukt der Hydrolyse in Aceton auf und dampft vorsichtig ein. Es entstehen farblose Kristalle. Die Rohausbeute ist quantitativ.

Status : weiße Kristalle

$C_4H_3O_3Br_1$

[317.223]

m.p. = 71 °C

^{13}C -NMR : (50 MHz, APT, $CDCl_3$)

δ = 31.00 (-, Me_2CO), 99.66 (-, C-5), 123.91 (-, C-3), 148.32 (+, C-4), 169.62 (+, C-2), 211.10 (+, Me_2CO)

1H -NMR : (80 MHz, $CDCl_3$)

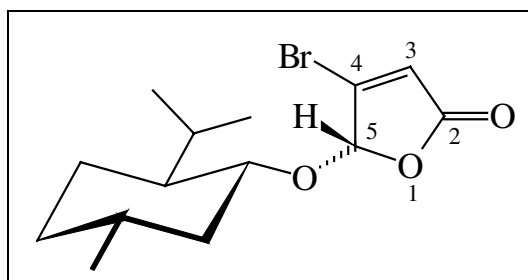
δ = 2.18 (s, Me_2CO), 4.65 (bs, 1 H, OH), 6.06 (s, 1 H, H-5), 6.40 (d, J = 0.5 Hz, 1 H, H-3)

IR : (KBr)
 $\nu = 3305$ bs, 3115 w, 1717 vs, 1610 s, 1440 w, 1333 m, 1297 m, 1257 m, 1184 m, 1136 s, 1037 w, 956 s, 859 m, 843 m, 717 m

IR : (CHCl₃)
 $\nu = 3584$ m, 3120 w, 3040 w, 1796 vs, 1768 vs, 1612 s, 1420 w, 1320 w, 1248 m, 1120 s, 1032 w, 960 s, 892 w, 864 m, 840 m

MS : (RT)
 m/z (%) = 181, 179 (M⁺+1, 1, 8), 180, 178 (M⁺, 19, 23), 163, 161 (6, 7), 152, 150 (8, 9), 135, 133 (7, 8), 134, 132 (95, 100), 124, 122 (3, 3), 107, 105 (13, 14), 106, 104 (25, 26), 99 (29), 73 (8), 71 (6)

4-Brom-5*S*-(L)-menthyloxyfuran-2(5*H*)-on 10 a



Die Darstellung erfolgt gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Umacetalisierung.

Ansatzgröße : 10 mmol / 2.5 g (L)-Menthol
Reaktionsdauer : 7 Tage
Säulenchromatographie : Silicagel, PE/E 10 : 1
Ausbeute : 2.54 g (8 mmol, 80 %) eines Epimerengemisches im Verhältnis 1.25 : 1 zugunsten des 5*S*-Epimeren.

Durch dreifache fraktionierte Kristallisation aus PE/E-Gemischen wird das 5*S*-Isomere epimerenrein erhalten.

Status : weiße Kristalle C₁₄H₂₁O₃Br₁ [317.223]

m.p. = 132 °C

[α]_D²⁰ = + 26.6 ° (c = 1.02 in CHCl₃)

^{13}C -NMR : (50 MHz, APT, CDCl_3) :

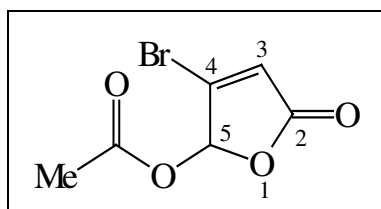
δ = 15.85 (-, C-Menthyl), 20.89 (-, C-Menthyl), 22.11 (-, C-Menthyl), 22.89 (+, C-Menthyl), 25.18 (-, C-Menthyl), 31.59 (-, C-Menthyl), 34.03 (+, C-Menthyl), 42.12 (+, C-Menthyl), 48.07 (-, C-Menthyl), 84.11 (-, C-Menthyl), 104.88 (-, C-5), 124.19 (-, C-3), 145.89 (+, C-4), 168.09 (+, C-2)

^1H -NMR : (200 MHz, CDCl_3) :

δ = 0.75 - 1.75 (m, 16 H, H-Menthyl), 2.20 - 2.48 (m, 2 H, H-Menthyl), 3.55 (dt, J = 10/4 Hz, 1 H, H-Menthyloxy), 5.79 (d, J = 1 Hz, 1 H, H-5), 6.38 (d, J = 1 Hz, 1 H, H-3)

IR-, MS-, HRMS- und EA-Daten entsprechen der Literatur³⁷.

4-Brom-5-acetoxifuran-2(5H)-on 12



Man erhitzt 8.52 g 4-Brom-5-methoxyfuran-2(5H)-on 3 (45 mmol) in 100 ml 30 %iger Schwefelsäure eine Stunde unter Rückfluß. Man kühlt die Mischung mit Eis ab und extrahiert dreimal mit Diethylether. Die organischen Phasen werden mit Magnesiumsulfat getrocknet, am Rotationsverdampfer konzentriert und in einen 100 ml-Einhalskolben überführt. Um dem Rohprodukt möglichst viel Wasser zu entziehen, wird 30 min. im Ölpumpenvakuum bei RT getrocknet. Bei 0 °C gibt man vorsichtig 20 ml Acetylchlorid zu und erhitzt dann zwei Stunden auf Rückfluß. Danach läßt man abkühlen und überführt den Kolbeninhalt mit wenig Diethylether in einen Kugelrohrkolben. Man destilliert nun vorsichtig zuerst Ether und Acetylchlorid ab (Wasserstrahlvakuum, bis 70 °C), läßt erkalten und destilliert dann im Ölpumpenvakuum bei 110 °C das Produkt als farbloses, hochviskoses Öl.

Zur weiteren Reinigung wird in Diethylether gelöst und bei -20 °C umkristalliert. Man erhält 7.26 g (33 mmol, 73 %) eines weißen Feststoffs.

Status : weißer Feststoff $\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_4\text{Br}_1$ [221.007]

m.p. = 41 °C

^{13}C -NMR : (100 MHz, DEPT, CDCl_3) :

δ = 20.46 (CH_3 , Me), 93.90 (CH, C-5), 124.71 (CH, C-3), 144.90 (C-4), 167.12 (C, MeCO), 168.55 (C, C-2)

$^1\text{H-NMR}$: (400 MHz, CDCl_3) :

δ = 2.23 (s, 3 H, Me), 6.50 (d, J = 1.1 Hz, 1 H, H-5), 6.90 (d, J = 1.1 Hz, 1 H, H-3)

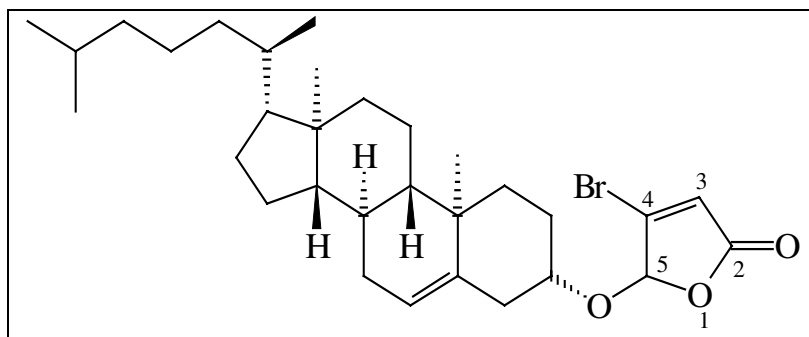
IR : (KBr) :

ν = 3120 m, 2988 w, 1788 vs, 1760 vs, 1608 s, 1376 m, 1252 m, 1208 s, 1152 s, 1096 s, 1044 s, 1012 s, 984 m, 924 m, 888 m, 872 m, 848 s, 724 m, 580 m

MS : (RT) :

m/z (%) : 222, 220 (M^+ , 0, 0), 180, 178 ($\text{M}^+ + 1$ - MeCO, 8, 9), 163, 161 (93, 100), 162, 160 (49, 44), 141 (25), 134, 132 (25, 28), 107, 105 (34, 36), 97 (5), 91 (5), 81 (5), 73 (5)

4-Brom-5-cholesteryloxyfuran-2(5H)-on 13



Die Darstellung erfolgt gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Umacetalisierung.

Ansatzgröße : 3.5 mmol / 2.28 g Cholesterin

Reaktionsdauer : 13 Tage

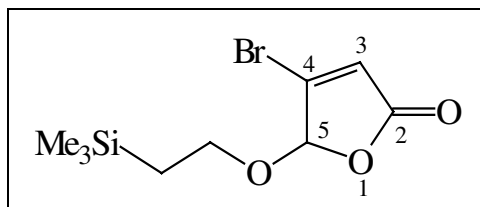
Säulenchromatographie : Silicagel, PE/E 10 : 1

Ausbeute : 685 mg (1.2 mmol, 35 %)

Status : glasartiger Feststoff $\text{C}_{31}\text{H}_{47}\text{O}_3\text{Br}_1$ [565.447]

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -15.35^\circ$ ($c = 1.355$ in CHCl_3)

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur³⁷ überein.

4-Brom-5-(2-(trimethylsilyl)ethoxy)furan-2(5H)-on 14

Die Darstellung erfolgt gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Umacetalisierung. Statt Dichlormethan werden Benzol als Lösungsmittel und ein Wasserabscheider für leichte Lösungsmittel eingesetzt.

Ansatzgröße : 4 mmol / 2.9 ml 2-Trimethylsilylethanol (5 eq)

Reaktionsdauer : 5 Tage

Säulenchromatographie : Silicagel, PE/E 8 : 1

Ausbeute : 771 mg (2.76 mmol, 69 %)

Status : weißer Feststoff $C_9H_{15}O_3Br_1Si_1$ [279.206]

m.p. = 45 °C

^{13}C -NMR : (100 MHz, DEPT, $CDCl_3$, ohne TMS) :

δ = -1.46 (CH_3 , $SiMe_3$), 17.99 (CH_2 , $\underline{CH_2}SiMe_3$), 68.19 (CH_2 , CH_2O), 103.33 (CH , C-5), 124.51 (CH , C-3), 145.72 (C, C-4), 167.98 (C, C-2)

1H -NMR : (400 MHz, $CDCl_3$, ohne TMS) :

δ = 0.02 (s, 9 H, $SiMe_3$), 1.02 (m, 2 H, $\underline{CH_2}SiMe_3$), 3.79 (m, 1 H, CH_2O), 3.94 (m, 1 H, CH_2O), 5.77 (d, $J = 0.92$ Hz, 1 H, H-5), 6.38 (d, $J = 0.92$ Hz, 1 H, H-3)

IR : (KBr) :

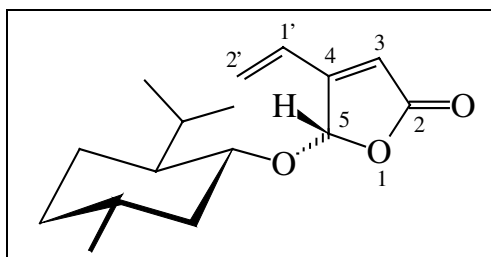
ν = 3104 w, 2952 m, 2924 w, 1792 s, 1752 vs, 1608 m, 1344 m, 1252 s, 1128 s, 944 m, 848 vs, 716 m, 700 m

MS : (RT) :

m/z (%) = 280, 278 (M^+ , 0, 0), 251, 249 (2, 2), 237, 235 (46, 46), 209, 207 (M^+ - $SiMe_3$, 49, 48), 199 (14), 171 (13), 163, 161 (13, 13), 139, 137 (16, 15), 103 (18), 81 (12), 75, 73 (46, 100)

Exemplarische Arbeitsvorschrift für die STILLE-Reaktion

4-Vinyl-5S-(L)-menthyloxyfuran-2(5H)-on 15



Zu einer Suspension von 350 mg Pd(Ph₃P)₂Cl₂ (5 mol%) in 6 ml THF und 1 ml Acetonitril unter Argon wird bei RT eine Lösung von 3.17 g 4-Brom-5S-(L)-menthyloxyfuran-2(5H)-on **10 a** (10 mmol) in 4 ml THF getropft. Nach 15 min. Rühren spritzt man 3.01 ml Vinyltributylstannan¹¹⁰ (1.05 eq) hinzu und erhöht auf 35 °C. Nach zwei Tagen wird die Reaktionsmischung eingeeengt und auf Silicagel aufgezogen. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Silicagel, PE/E 5 : 1) erhält man 2.16 g (8.2 mmol, 82 %) eines weißen Feststoffs.

Status : weiße Kristalle C₁₆H₂₄O₃ [264.365]

m.p. = 89 °C

$[\alpha]_D^{20} = +37.03^\circ$ (c = 1.045 in CHCl₃)

¹³C-NMR : (50 MHz, APT, CDCl₃) :

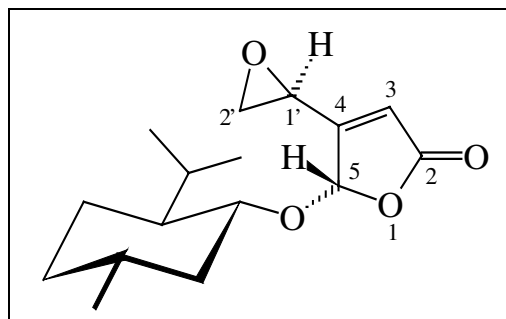
δ = 15.61 (CH₃, C-Menthyl), 20.92 (CH₃, C-Menthyl), 22.03 (CH₃, C-Menthyl), 22.60 (CH₂, C-Menthyl), 24.96 (CH, C-Menthyl), 31.49 (CH, C-Menthyl), 33.88 (CH₂, C-Menthyl), 42.29 (CH₂, C-Menthyl), 48.00 (CH, C-Menthyl), 82.33 (CH, C-Menthyloxy), 102.93 (CH, C-5), 117.86 (CH, C-3), 125.11 (CH₂, C-2'), 126.94 (CH, C-1'), 160.05 (C, C-4), 170.52 (C, C-2)

¹H-NMR : (400 MHz, CDCl₃) :

δ = 0.75 - 1.17 (m, 14 H, H-Menthyl), 1.29 - 1.49 (m, 2 H, H-Menthyl), 1.63 - 1.72 (m, 2 H, H-Menthyl), 2.15 - 2.26 (m, 1 H, H-Menthyl), 2.30 - 2.38 (m, 1 H, H-Menthyl), 3.60 (dt, J = 10.48/4.41 Hz, 1 H, H-Menthyloxy), 5.69 (d, J = 11.03 Hz, 1 H, H-2'), 5.81 (d, J = 17.83 Hz, 1 H, H-2'), 6.02 (s, 2 H, H-3 und H-5), 6.55 (dd, J = 17.83/11.03 Hz, 1 H, H-1')

IR-, MS-, HRMS-, EA-Daten stimmen mit der Literatur³⁷ überein.

¹¹⁰ Hergestellt durch aus Vinylbromid durch Grignard-Bildung und Reaktion mit Bistributylzinnoxid nach: Hoffmann, H. M. R.; Gerlach, K.; Lattmann, E. *Synthesis* **1996**, 164.

4-(Oxiran-2*S*-yl)-5*S*-(*L*)-menthyloxyfuran-2(5*H*)-on **16 a**

Die Darstellung des Diastereomergemisches erfolgt aus diastereomerenreinem 4-Vinyl-5*S*-(*L*)-menthyloxyfuran-2(5*H*)-on **15** mittels Epoxidation durch acetonische Dimethyldioxiran-Lösung (ca. 0.01 M)³⁷. Man erhält in 69 %iger Ausbeute einen weißgelben Feststoff mit einem Diastereomerenüberschuß von 71 % zugunsten des 2*S*-Isomeren.

Nach dreifacher fraktionierter Kristallisation aus Diethylether/Petrolether-Gemischen gelingt die Reindarstellung des diastereomerenreinen Epoxids **16 a**.

Status : weißer Feststoff $C_{16}H_{24}O_4$ [280.364]

m.p. = 105 °C

$[\alpha]_D^{20} = +81.81^\circ$ (c = 1.105 in $CHCl_3$)

^{13}C -NMR : (100 MHz, DEPT, $CDCl_3$) :

$\delta = 15.72$ (CH_3 , C-Menthyl), 21.05 (CH_3 , C-Menthyl), 22.06 (CH_3 , C-Menthyl), 22.78 (CH_2 , C-Menthyl), 25.29 (CH, C-Menthyl), 31.65 (CH, C-Menthyl), 33.97 (CH_2 , C-Menthyl), 42.35 (CH_2 , C-Menthyl), 46.65 (CH, C-1'), 48.25 (CH, C-Menthyl), 49.37 (CH_2 , C-2'), 82.87 (CH, C-Menthyloxy), 102.75 (CH, C-5), 120.13 (CH, C-3), 163.11 (C, C-4), 169.60 (C, C-2)

1H -NMR : (400 MHz, $CDCl_3$) :

$\delta = 0.78 - 1.13$ (m, 12 H, H-Menthyl), 1.23 - 1.50 (m, 2 H, H-Menthyl), 1.62 - 1.71 (m, 2 H, H-Menthyl), 2.08 - 2.20 (m, 1 H, H-Menthyl), 2.21 - 2.29 (m, 1 H, H-Menthyl), 3.03 (m, 1 H, H-2' α), 3.11 (m, 1 H, H-2' β), 3.57 (dt, J = 10.66/4.41 Hz, 1 H, H-Menthyloxy), 3.71 (ddd, J = 4.23/2.58/0.92, 1 H, H-1'), 5.87 (d, J = 1.1 Hz, 1 H, H-5), 6.13 (d, J = 0.92 Hz, 1 H, H-3)

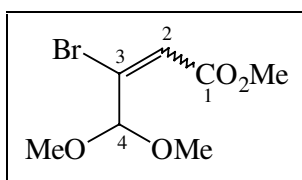
IR : (KBr) :

$\nu = 2984$ s, 2920 s, 2864 m, 1788 vs, 1760 s, 1652 m, 1456 m, 1332 m, 1256 m, 1124 vs, 988 m, 960 m, 924 s, 888 vs, 856 m

MS : (60 °C) :
 m/z (%) : 280 (M⁺, 0), 249 (2), 195 (7), 155 (4), 138 (70), 125 (M⁺- C₁₀H₁₉O, 62),
 123 (18), 109 (10), 97 (22), 95 (59), 84 (34), 81 (100), 69 (66), 67 (20)

HRMS : C₁₆H₂₄O₄ = M⁺ ber. :280.1659 gef. : 280.1675

E/Z-3-Brom-4,4-dimethoxybut-2-ensäuremethylester 20



Variante A: 194 mg 4-Brom-5-methoxyfuran-2(5*H*)-on¹¹¹ **3** (1 mmol) werden in 2 ml dest. Dichlormethan gelöst. Man tropft bei -78 °C 0.11 ml Titan-tetrachlorid (1 mmol) zu und rührt fünf min. lang. Dann werden 10 ml Methanol und 0,3 ml Trimethylorthoameisensäureester vorsichtig zugegeben. Man erhitzt die Mischung nun vier Stunden lang auf Rückfluß.

Zur Aufarbeitung läßt man abkühlen, gibt Dichlormethan hinzu und extrahiert mehrfach mit Wasser. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Eine säulenchromatographische Reinigung (Silicagel, PE/E 4 : 1) ergibt 217 mg (0.91 mmol, 91 %) einer schwach gelblichen Flüssigkeit, die aus einem E/Z-Isomerengemisch im Verhältnis von 2 : 1 zugunsten des E-Isomeren besteht.

Variante B : 582 mg 4-Brom-5-methoxyfuran-2(5*H*)-on **3** (3 mmol) werden in 10 ml Methanol gelöst. Man setzt 0.55 ml Trimethylorthoameisensäuremethylester und eine Spatelspitze *p*-Toluolsulfonsäure hinzu und erhitzt einen Tag unter Rückfluß.

Die Aufarbeitung erfolgt analog Variante A. Die Ausbeute beträgt 667 mg (2.79 mmol, 93 %). Man erhält ausschließlich das E-Isomere.

E-3-Brom-4,4-dimethoxybut-2-ensäuremethylester

Status : gelbliche Flüssigkeit C₇H₁₁O₄Br₁ [239.066]

¹³C-NMR : (50 MHz, APT, CDCl₃) :
 δ = 52.09 (-, CO₂Me), 55.35 (-, OMe), 98.55 (-, C-4), 125.96 (-, C-2), 144.47 (+, C-3), 164.02 (+, C-1)

¹¹¹ Hergestellt durch Bromierung von 5-Methoxyfuran-2(5*H*)-on und nachfolgender Dehydrohalogenierung nach: Gerlach, K. *Diplomarbeit*, Universität Hannover, 1995

¹H-NMR : (200 MHz, CDCl₃) :

δ = 3.46 (s, 6 H, OMe), 3.75 (s, 3 H, CO₂Me), 5.87 (d, J = 1 Hz, 1 H, H-2), 6.56 (d, J = 1 Hz, 1 H, H-4)

IR : (kap. Film) :

2998 w, 2953 m, 2835 m, 1795 w, 1724 vs, 1628 s, 1436 s, 1365 s, 1314 s, 1294 s, 1212 vs, 1119 vs, 1073 vs, 972 m, 928 m, 908 m, 871 w

MS : (RT) :

m/z (%) : 239, 237 (M⁺, 1, 1), 225, 223 (9, 9), 209, 207 (25, 24), 193, 191 (18, 19), 181, 179 (21, 21), 159 (16), 135, 133 (5, 7), 128 (36), 113 (29), 99 (68), 85 (16), 76 (100), 70 (34)

Z-3-Brom-4,4-dimethoxybut-2-ensäuremethylester

Status : gelbliche Flüssigkeit

C₇H₁₁O₄Br₁

[239.066]

¹³C-NMR : (50 MHz, APT, CDCl₃) :

δ = 51.83 (-, CO₂Me), 53.23 (-, OMe), 103.41 (-, C-4), 123.15 (-, C-2), 135.33 (+, C-3), 164.43 (+, C-1)

¹H-NMR : (200 MHz, CDCl₃) :

δ = 3.35 (s, 6 H, OMe), 3.78 (s, 3 H, CO₂Me), 4.85 (d, J = 1.4 Hz, 1 H, H-2), 6.84 (d, J = 1.4 Hz, 1 H, H-4)

IR, MS : wie beim E-Isomeren

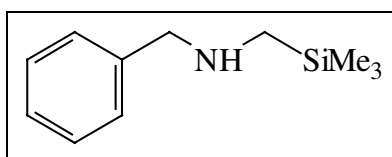
Versuche zu Kapitel 4

Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Synthese von N-Trimethylsilylmethylbenzylaminen

2.1 g trockenes Kaliumcarbonat (0.5 eq) werden in 60 ml Acetonitril suspendiert. Man fügt ein Benzylamin (1.5 eq) hinzu und rührt eine Viertelstunde bei RT. Dann werden 4.2 ml Trimethylsilylmethylchlorid (30 mmol) tropfenweise über ca. 20 Min. zugegeben. Man erhitzt die Reaktionsmischung danach für vier Tage unter Rückfluß.

Zur Aufarbeitung wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Der Rückstand wird einer Säulenfiltration (Silicagel, PE/E 3 : 1) unterzogen.

N-Benzyl-(trimethylsilyl)methylamin 21 a



Die Darstellung erfolgt gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Synthese von N-Trimethylsilylmethylbenzylaminen.

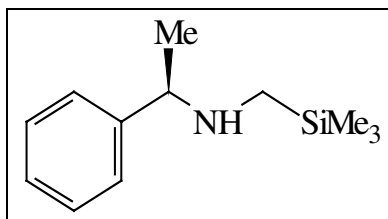
Ansatzgröße : 45 mmol Benzylamin
Ausbeute : 4.63 g (23.95 mmol, 80 %)

Status : schwach gelbliche Flüssigkeit

$C_{11}H_{19}N_1Si_1$

[193.423]

Die Spektraldaten entsprechen den Literaturdaten⁴⁰.

N-R-(+)-1-Phenylethyl-(trimethylsilyl)methylamin 21 b

Die Darstellung erfolgt gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Synthese von N-Tri-methylsilylmethyl-benzylaminen.

Ansatzgröße : 45 mmol R-(+)-1-Phenylethylamin

Ausbeute : 5.05 g (24.35 mmol, 81 %)

Status : farblose Flüssigkeit

$C_{12}H_{21}N_1Si_1$

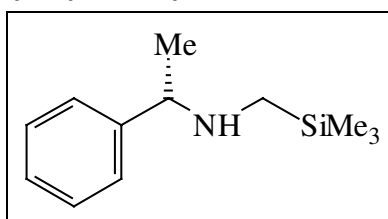
[207.391]

^{13}C -NMR : (100 MHz, DEPT, $CDCl_3$)

δ = -2.66 (CH_3 , $SiMe_3$), 24.38 (CH_3 , Me), 37.90 (CH_2 , CH_2SiMe_3), 62.11 (CH , $PhCHMe$), 126.61 (CH , Ph), 126.71 (CH , Ph), 128.25 (CH , Ph), 146.08 (C, Ph)

1H -NMR : (400 MHz, $CDCl_3$, ohne TMS)

δ = 0.00 (s, 9 H, $SiMe_3$), 1.30 (d, J = 6.62 Hz, 3 H, Me), 1.84 (d, J = 13.61 Hz, 1 H, CH_2SiMe_3), 1.92 (d, J = 13.42 Hz, 1 H, CH_2SiMe_3), 3.63 (q, J = 6.62 Hz, 1 H, $PhCHMe$), 7.13 - 7.35 (2 x m, 4 + 1 H, Ph)

N-S-(-)-1-Phenylethyl-(trimethylsilyl)methylamin 21 c

Die Darstellung erfolgt gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Synthese von N-Tri-methylsilylmethyl-benzylaminen.

Ansatzgröße : 45 mmol S-(-)-1-Phenylethylamin

Ausbeute : 4.65 g (22.42 mmol, 75 %)

Status : schwach gelbliche Flüssigkeit

$C_{12}H_{21}N_1Si_1$

[207.391]

^{13}C -NMR (100 MHz, DEPT, CDCl_3) :

$\delta = -2.67$ (CH_3 , SiMe_3), 24.38 (CH_3 , Me), 37.89 (CH_2 , CH_2SiMe_3), 62.11 (CH , PhCHMe), 126.61 (CH , Ph), 126.70 (CH , Ph), 128.25 (CH , Ph), 146.06 (C, Ph)

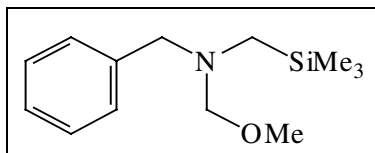
Das Protonenspektrum entspricht den Literaturdaten⁴¹.

Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Synthese der Azomethin-Ylid-Vorläufer

In einem offenen Kolben werden 2.5 ml 40 %ige Formalin-Lösung auf 0 °C gekühlt. Man tropft unter heftigen Rühren über 20 Min. 24 mmol des N-Trimethylsilylmethyl-benzylamins pur zu. Eduktreste werden mit 2.8 ml Methanol nachgespült. Die entstandene Suspension wird 2.5 Stunden bei 0 °C gerührt. Dann gibt man 1.1 g trockenes Kaliumcarbonat hinzu und rührt eine weitere halbe Stunde bei 0 °C.

Zur Aufarbeitung wird die Suspension in MTB-Ether aufgenommen, mit Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Der verbliebene Rückstand wird im Kugelrohr destilliert.

N-Benzyl-N-methoxymethyl-trimethylsilylmethylamin **22 a**



Die Darstellung erfolgt gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Synthese der Azomethin-Ylid-Vorläufer. Die Kugelrohrdestillation findet im Ölpumpenvakuum bei 105 °C statt.

Ansatzgröße : 22 mmol N-Benzyl-trimethylsilylmethylamin **21 a**

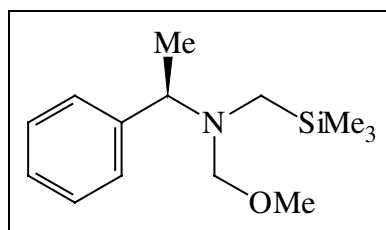
Ausbeute : 2.87 g (12.1 mmol, 55 %)

Status : farblose Flüssigkeit

$\text{C}_{13}\text{H}_{23}\text{N}_1\text{O}_1\text{Si}_1$

[237.417]

Die spektroskopischen Daten entsprechen denen der Literatur⁴⁰.

N-R-(+)-1-Phenylethyl-N-methoxymethyl-trimethylsilylmethylamin 22 b

Die Darstellung erfolgt gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Synthese der Azomethinylid-Vorläufer. Die Kugelrohrdestillation findet im Ölpumpenvakuum bei 115 °C statt.

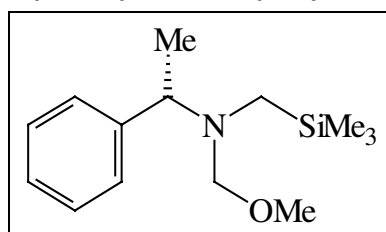
Ansatzgröße : 24 mmol N-R-(+)-1-Phenylethyl-trimethylsilylmethylamin 21 b
 Ausbeute : 3.88 g (15.44 mmol, 64 %)

Status : farblose Flüssigkeit $C_{14}H_{25}N_1O_1Si_1$ [251.444]

^{13}C -NMR : (100 MHz, DEPT, $CDCl_3$) :

δ = -1.43 (CH_3 , $SiMe_3$), 19.21 (CH_3 , Me), 39.84 (CH_2 , CH_2SiMe_3), 54.56 (CH_3 , OMe), 61.77 (CH, $PhCHMe$), 85.82 (CH_2 , CH_2OMe), 126.54 (CH, Ph), 127.45 (CH, Ph), 128.00 (CH, Ph), 145.23 (C, Ph)

Identifiziert durch Vergleich der Spektraldaten⁴¹.

N-S-(-)-1-Phenylethyl-N-methoxymethyl-trimethylsilylmethylamin 22 c

Die Darstellung erfolgt gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Synthese der Azomethinylid-Vorläufer. Die Kugelrohrdestillation findet im Ölpumpenvakuum bei 115 °C statt.

Ansatzgröße : 22 mmol N-S-(-)-1-Phenylethyl-trimethylsilylmethylamin 21 c
 Ausbeute : 3.82 g (15.18 mmol, 69 %)

Status : farblose Flüssigkeit $C_{14}H_{25}N_1O_1Si_1$ [251.444]

$^{13}\text{C-NMR}$: (100 MHz, DEPT, CDCl_3) :

δ = -1.44 (CH_3 , SiMe_3), 19.21 (CH_3 , Me), 39.82 (CH_2 , CH_2SiMe_3), 54.54 (CH_3 , OMe), 61.77 (CH , PhCHMe), 85.80 (CH_2 , CH_2OMe), 126.53 (CH , Ph), 127.43 (CH , Ph), 128.00 (CH , Ph), 145.22 (C, Ph)

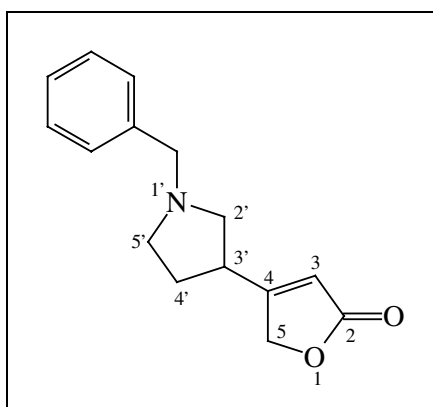
Identifiziert durch Spektrenvergleich mit dem R-(+)-Enantiomeren **22 b**.

Allgemeine Arbeitsvorschrift für die 1,3-dipolare Cycloaddition mit Azomethin-Yliden

Man legt 1 mmol eines 4-Vinylfuran-2-(5*H*)-ons, Lithiumfluorid (2.3 eq) und gegebenenfalls eine katalytische Menge $\text{Eu}(\text{fod})_3$ in einem 5 ml-Kolben vor. Man evakuiert im Ölpumpenvakuum, belüftet mehrfach mit Argon und stellt so eine stationäre Argon-Atmosphäre her. Die Mischung wird nun mit einer Lösung eines N-Benzyl-N-methoxymethyl-(trimethylsilyl)methylamins (ca. 1.1 eq) in 2.5 ml Acetonitril versetzt und auf 0 °C oder -40 °C abgekühlt. Man bestrahlt den Kolben für fünf bis acht Stunden mit Ultraschall oder rührt mehrere Tage bei tiefer Temperatur.

Zur Aufarbeitung gibt man Wasser zu und extrahiert dreimal mit Diethylether. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Der gelbe, ölige Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt.

4-(N-Benzylpyrrolidin-3-yl)furan-2(5*H*)-on **23**



Die Darstellung erfolgt gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur 1,3-dipolaren Cycloaddition mit Azomethin-Yliden.

Ansatzgröße : 1 mmol 4-Vinylfuran-2(5*H*)-on **6** / N-Benzyl-N-methoxymethyl-(trimethylsilyl)methylamin **22 a**

Säulenchromatographie : Silicagel, Lösungsmittelgradient E → E/MeOH 10 : 1

Ausbeute : 163 mg (0.67 mmol, 67 %)

Status : gelbes viskoses Öl $C_{15}H_{17}N_1O_2$ [243.305]

^{13}C -NMR : (50 MHz, APT, $CDCl_3$) :

δ = 29.93 (+, C-4'), 36.98 (-, C-3'), 53.13 (+, C-5'), 58.11 (+, C-2'), 59.70 (+, $PhCH_2$), 71.91 (+, C-5), 114.12 (-, C-3), 127.09 (-, Ph), 128.31 (-, Ph), 128.53 (-, Ph), 138.69 (+, Ph), 173.50 (+, C-4), 173.93 (+, C-2)

1H -NMR : (200 MHz, $CDCl_3$) :

δ = 1.65 - 1.84 (m, 1 H, H-4'), 2.10 - 2.32 (m, 1 H, H-4'), 2.45 - 2.61 (m, 2 H, H-5'), 2.63 - 2.82 (m, 2 H, H-2'), 3.10 - 3.27 (m, 1 H, H-3'), 3.56 (d, J = 13 Hz, 1 H- $PhCH_2$), 3.66 (d, J = 13 Hz, 1 H- $PhCH_2$), 4.75 (d, J = 1.6 Hz, 2 H, H-5), 5.79 (dt, J = 1.6/1 Hz, 1 H, H-3), 7.21 - 7.37 (m, 5 H, Ph)

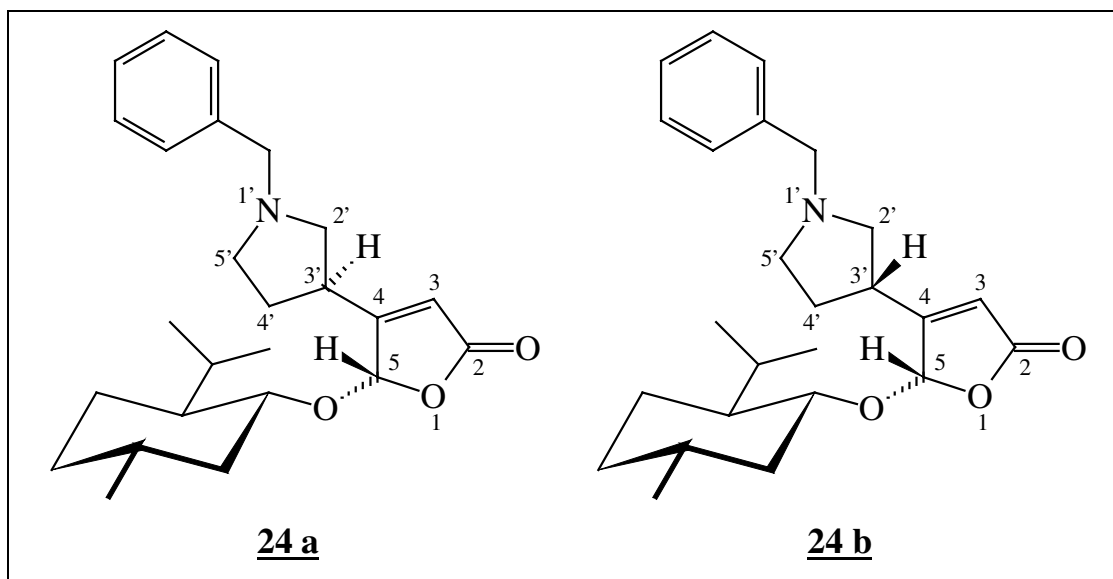
IR : ($CHCl_3$) :

ν = 2960 m, 2928 m, 2800 s, 1784 vs, 1748 vs, 1636 s, 1452 m, 1348 m, 1144 s, 1032 s, 892 s, 856 s

MS : (RT) :

m/z (%) : 244 ($M^+ + 1$, 5), 243 (M^+ , 28), 166 (6), 152 (4), 149 (4), 134 (6), 133 (24), 132 (11), 93 (10), 92 (13), 91 (100), 77 (6), 65 (18)

HRMS : $C_{15}H_{17}N_1O_2 = M^+$ ber. : 243.1259 gef. : 243.1258

4-(*N*-Benzylpyrrolidin-3*R,S*-yl)-5*S*-(*L*)-menthyloxyfuran-2(5*H*)-on **24 a/24 b**

Die Darstellung erfolgt gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift für die 1,3-dipolare Cycloaddition mit Azomethin-Yliden.

Ansatzgröße : 0.84 mmol 4-Vinyl-5*S*-(*L*)-menthyloxyfuran-2-(5*H*)-on **10 a** / *N*-Methoxymethyl-*N*-(trimethylsilyl)methyl-Benzylamin **22 a**

Säulenchromatographie : Silicagel, E/PE 1 : 1

Ausbeute : 73 %, de = 33 % zugunsten des *R*-Diastereomeren

4-(*N*-Benzylpyrrolidin-3*R*-yl)-5*S*-(*L*)-menthyloxyfuran-2(5*H*)-on **24 a**

Status : viskoses gelbes Öl $C_{25}H_{35}N_1O_3$ [397.558]

^{13}C -NMR : (100 MHz, DEPT, $CDCl_3$) :

δ = 15.57 (CH_3 , C-Menthyl), 21.02 (CH_3 , C-Menthyl), 22.10 (CH_3 , C-Menthyl), 22.67 (CH_2 , C-Menthyl), 25.29 (CH , C-Menthyl), 29.30 (CH_2 , C-4'), 31.63 (CH , C-Menthyl), 34.01 (CH_2 , C-Menthyl), 36.27 (CH , C-3'), 42.39 (CH_2 , C-Menthyl), 48.15 (CH , C-Menthyl), 53.29 (CH_2 , C-5'), 58.25 (CH_2 , C-2'), 60.04 (CH_2 , Ph $\underline{C}H_2$), 83.33 (CH , C-Menthyl), 104.63 (CH , C-5), 116.91 (CH , C-3), 127.16 (CH , Ph), 128.36 (CH , Ph), 128.62 (CH , Ph), 138.58 (C, C-4), 170.29 (C, C-Ph), 170.87 (C, C-2)

1H -NMR : (200 MHz, $CDCl_3$) :

δ = 0.63 - 1.50 (m, 12 H, H-Menthyl), 1.57 - 1.72 (m, 2 H, H-Menthyl), 1.82 - 2.02 (m, 1 H, H-4'), 2.03 - 2.42 (m, 2 + 1 H, H-Menthyl + H-4'), 2.56 - 2.91 (m, 2 H, H-2' und H-5'), 3.02 - 3.21 (m, 1H, H-3'), 3.27 - 3.54 (m, 1 H, H-

Menthyloxy), 3.60 (d, $J = 13.4$ Hz, 1 H, PhCH_2), 3.78 (d, $J = 13.4$ Hz, 1 H, PhCH_2), 5.68 (s, 1 H, H-5), 5.90 (t, $J = 1$ Hz, 1 H, H-3), 7.20 - 7.41 (m, 5 H, Ph)

IR : (CHCl_3) :

$\nu = 2960$ s, 2924 s, 2872 m, 2800 m, 1793 w, 1756 vs, 1648 w, 1452 m, 1368 m, 1332 m, 1256 w, 1240 w, 1128 s, 952 s, 904 m

MS : (110 °C) :

m/z (%) : 397 (M^+ , 2), 396 (1), 313 (4), 269 (3), 259 (18), 258 (88), 242 (9), 241 (19), 213 (14), 168 (8), 150 (6), 133 (18), 105 (2), 91 (100), 83 (13), 69 (10)

HRMS : $\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{N}_1\text{O}_3 = \text{M}^+ - \text{H}$ ber. : 396.2545 gef. : 396.2539

4-(*N*-Benzylpyrrolidin-3*S*-yl)-5*S*-(*L*)-menthyloxyfuran-2(5*H*)-on **24 b**

Status : viskoses gelbes Öl $\text{C}_{25}\text{H}_{35}\text{N}_1\text{O}_3$ [397.558]

^{13}C -NMR : (50 MHz, APT, CDCl_3) :

$\delta = 15.71$ (-, C-Menthyl), 21.01 (-, C-Menthyl), 22.13 (-, C-Menthyl), 22.64 (+, C-Menthyl), 25.31 (-, C-Menthyl), 29.84 (+, C-4'), 31.55 (-, C-Menthyl), 34.02 (+, C-Menthyl), 35.85 (-, C-3'), 48.13 (-, C-Menthyl), 53.35 (+, C-5'), 57.91 (+, C-2'), 59.96 (+, PhCH_2), 83.16 (-, C-Menthyl), 104.48 (-, C-5), 116.29 (-, C-3), 127.08 (-, Ph), 128.29 (-, Ph), 128.58 (-, Ph), 138.59 (+, Ph), 170.44 (+, C-4), 170.74 (+, C-2)

^1H -NMR : (200 MHz, CDCl_3) :

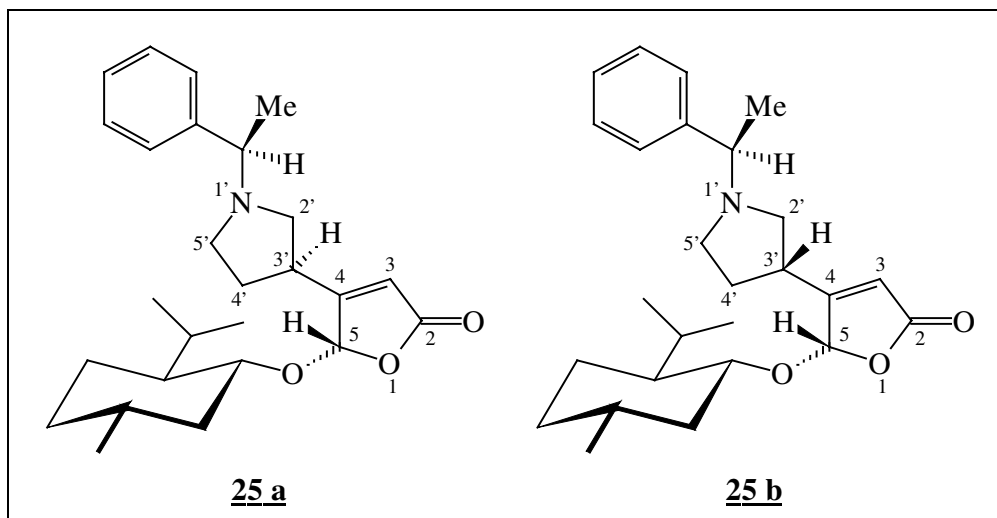
$\delta = 0.63 - 1.50$ (m, 12 H, H-Menthyl), 1.57 - 1.72 (m, 2 H, H-Menthyl), 1.72 - 1.98 (m, 1 H, H-4'), 2.03 - 2.42 (m, 2 + 1 H, H-Menthyl und H-4'), 2.56 - 2.91 (m, 2 H, H-2' und H-5'), 3.02 - 3.21 (m, 1H, H-3'), 3.27 - 3.54 (m, 1 H, H-Menthyloxy), 3.64 (m, 2 H, PhCH_2), 5.75 (s, 1 H, H-5), 5.83 (t, $J \cong 1$ Hz, 1 H, H-3), 7.20 - 7.41 (m, 5 H, Ph)

IR : (CHCl_3) :

$\nu = 2960$ s, 2924 s, 2872 m, 2800 m, 1793 w, 1756 vs, 1648 w, 1452 m, 1368 m, 1332 m, 1256 w, 1240 w, 1128 s, 952 s, 904 m

MS und HRMS : wie 3*R*-Isomer

4-(N-R-(+)-1-Phenylethylpyrrolidin-3*R,S*-yl)-5*S*-(L)-menthyloxyfuran-2(5*H*)-on
25 a/25 b



Die Darstellung erfolgt gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift für die 1,3-dipolare Cycloaddition mit Azomethin-Yliden.

Ansatzgröße : 0.76 mmol 4-Vinyl-5*S*-(L)-menthyloxyfuran-2-(5*H*)-on **10 a** / N-R-(+)-1-Phenylethyl-N-methoxymethyl-(trimethylsilyl)methylamin **22 b**

Säulenchromatographie : Silicagel, PE/E 2 : 1

Ausbeute : 88 %, de = 25 % zugunsten des *R*-Diastereomeren

Ansatzgröße : 0.69 mmol 4-Vinyl-5*S*-(L)-menthyloxyfuran-2-(5*H*)-on **10 a** / N-R-(+)-1-Phenylethyl-N-methoxymethyl-(trimethylsilyl)methylamin **22 b**/
 katalyt. Mengen Eu(fod)₃

Säulenchromatographie : Silicagel, PE/E 2 : 1

Ausbeute : 74 %, de = 32 % zugunsten des *R*-Diastereomeren

4-(N-R-(+)-1-Phenylethylpyrrolidin-3*R*-yl)-5*S*-(L)-menthyloxyfuran-2(5*H*)-on **25 a**

Status : viskoses gelbes Öl $C_{26}H_{37}N_1O_3$ [411.585]

$[\alpha]_D^{20} = +25.27^\circ$ (c = 1.076 in $CHCl_3$)

^{13}C -NMR : (100 MHz, DEPT, $CDCl_3$) :

$\delta = 15.55$ (CH_3 , C-Menthyl), 21.00 (CH_3 , C-Menthyl), 22.04 (CH_3 , C-Menthyl), 22.64 (CH_2 , C-Menthyl), 22.76 (CH_3 , PhCHMe), 25.21 (CH, C-Menthyl), 29.38 (CH_2 , C-4'), 31.56 (CH, C-Menthyl), 33.98 (CH_2 , C-Menthyl), 36.06 (CH, C-3'), 42.33 (CH_2 , C-Menthyl), 48.12 (CH, C-Menthyl), 51.68 (CH_2 , C-5'), 57.11 (CH_2 , C-2'), 65.21 (CH, C-Menthyl), 83.18 (CH, PhCHMe), 104.75 (CH, C-5), 116.95

(CH, C-3), 126.92 (CH, Ph), 127.07 (CH, Ph), 128.37 (CH, Ph), 144.85 (C, Ph), 170.56 (C, C-4), 170.84 (C, C-2)

$^1\text{H-NMR}$: (400 MHz, CDCl_3) :

δ = 0.64 - 1.68 (m, 16 H, H-Menthyl), 1.37 (d, J = 6.62 Hz, 3 H, PhCHMe), 1.81 - 1.93 (m, 1H, H-4'), 2.06 - 2.10 (m, 2 H, H-Menthyl und H-4'), 2.04 - 2.31 (m, 1 H, H-Menthyl), 2.34 (dd, J = 9.19/6.25 Hz, 1 H, H-5'), 2.49 (m, 1 H, H-5'), 2.72 (m, 1 H, H-2'), 2.81 (m, H-2'), 3.06 (m, 1 H, H-3'), 3.24 (q, J = 6.62 Hz, 1 H, PhCHMe), 3.41 (dt, J = 10.66/4.23 Hz, 1 H, H-Menthyloxy), 3.46 (q, J = 6.99 Hz, 1 H), 5.65 (d, J = 0.56 Hz, 1 H, H-5), 5.88 (dd, J = 1.47/0.92 Hz, 1 H, H-3), 7.19 - 7.38 (m, 5 H, Ph)

IR : (CHCl_3) :

ν = 2960 s, 2920 s, 2872 m, 2796 w, 2360 w, 2340 w, 1760 vs, 1648 m, 1452 m, 1376 m, 1328 m, 1228 m, 1128 vs, 1096 s, 1048 m, 952 m

MS : (140 °C) :

m/z (%) : 412 ($\text{M}^+ + 1$, 1), 411 (M^+ , 4), 398 (4), 397 (27), 396 ($\text{M}^+ - \text{Me}$, 92), 334 (8), 272 (21), 258 (14), 220 (3), 196 (4), 168 (9), 152 (8), 124 (6), 106 (11), 105 (100), 91 (6), 83 (12), 69 (9)

HRMS : $\text{C}_{26}\text{H}_{37}\text{N}_1\text{O}_3 = \text{M}^+$ ber. : 411.2777 gef. : 411.2773

4-(*N-R-(+)-1-Phenylethylpyrrolidin-3S-yl*)-5*S*-(*L*)-menthyloxyfuran-2(5*H*)-on **25 b**

Status : viskoses gelbes Öl

$\text{C}_{26}\text{H}_{37}\text{N}_1\text{O}_3$

[411.585]

$^{13}\text{C-NMR}$: (100 MHz, DEPT, CDCl_3) :

δ = 15.76 (CH_3 , C-Menthyl), 21.07 (CH_3 , C-Menthyl), 22.12 (CH_3 , C-Menthyl), 22.72 (CH_2 , C-Menthyl), 23.02 (CH_3 , PhCHMe), 25.37 (CH, C-Menthyl), 29.86 (CH_2 , C-4'), 31.67 (CH, C-Menthyl), 34.05 (CH_2 , C-Menthyl), 35.88 (CH, C-3'), 42.42 (CH_2 , C-Menthyl), 48.17 (CH, C-Menthyl), 51.98 (CH_2 , C-5'), 56.96 (CH_2 , C-2'), 65.28 (CH, C-Menthyl), 83.33 (CH, PhCHMe), 104.62 (CH, C-5), 116.60 (CH, C-3), 127.02 (CH, Ph), 127.12 (CH, Ph), 128.43 (CH, Ph), 144.98 (C, Ph), 170.47 (C, C-4), 170.95 (C, C-2)

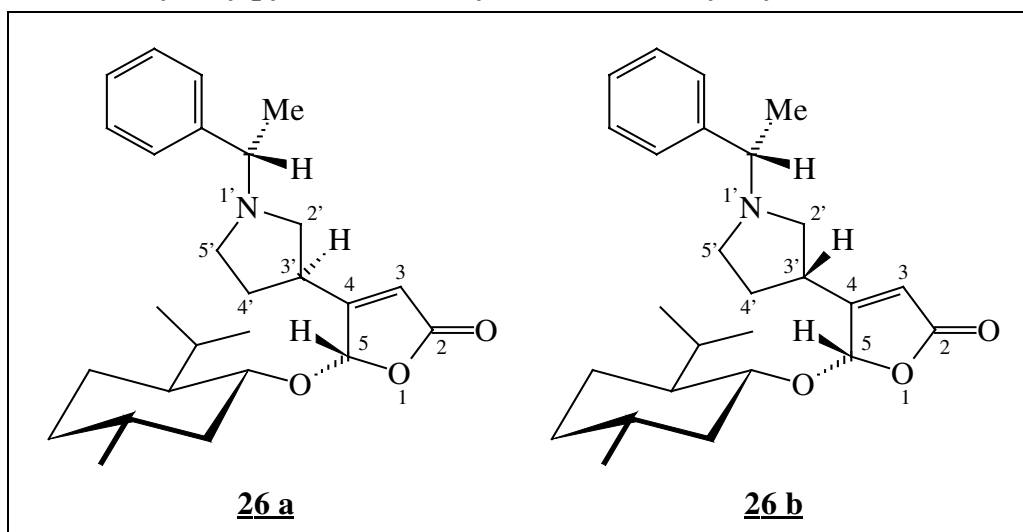
$^1\text{H-NMR}$: (400 Hz, CDCl_3) :

δ = 0.68 - 1.45 (m, 16 H, H-Menthyl), 1.39 (d, J = 6.63 Hz, 3 H, PhCHMe), 1.59 - 1.69 (m, 2 H, H-Menthyl), 2.08 - 2.23 (m, 2 H, H-4'), 2.25 - 2.34 (m, 1 H, H-Menthyl), 2.43 - 2.54 (m, 2 H, H-5'), 2.75 - 2.86 (m, 2 H, H-2'), 3.02 - 3.13 (m, 1 H, H-3'), 3.26 (q, J = 6.63 Hz, PhCHMe), 3.50 (dt, J = 10.66/4.23 Hz, 1 H, H-

Menthylloxy), 5.74 (d, $J = 0.74$ Hz, 1 H, H-5), 5.87 (dd, $J = 1.47/0.92$ Hz, 1 H, H-3), 7.28 - 7.34 (m, 5 H, Ph)

IR, MS und HRMS : wie 3*R*-Isomer

4-(*N*-*L*-(-)-1-Phenylethylpyrrolidin-3*R,S*-yl)-5*S*-(*L*)-menthylloxyfuran-2(5*H*)-on 26 a/26 b



Die Darstellung erfolgt gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift für die 1,3-dipolare Cycloaddition mit Azomethin-Yliden.

Ansatzgröße : 0.65 mmol 4-Vinyl-5*S*-(*L*)-menthylloxyfuran-2-(5*H*)-on **10 a** / *N*-*L*-(-)-1-Phenylethyl-*N*-methoxymethyl-(trimethylsilyl)methylamin **22 c**

Säulenchromatographie : Silicagel, PE/E 2 : 1

Ausbeute : 69 %, de = 41 % zugunsten des *R*-Isomeren

4-(*N*-*L*-(-)-1-Phenylethylpyrrolidin-3*R*-yl)-5*S*-(*L*)-menthylloxyfuran-2(5*H*)-on 26 a

Status : viskoses gelbes Öl $C_{26}H_{37}N_1O_3$ [411.585]

$[\alpha]_D^{20} = -19.72^\circ$ (c = 1.014 in $CHCl_3$)

^{13}C -NMR : (100 MHz, DEPT, $CDCl_3$) :

$\delta = 15.45$ (CH_3 , C-Menthyl), 20.96 (CH_3 , C-Menthyl), 22.06 (CH_3 , C-Menthyl), 22.64 (CH_2 , C-Menthyl), 22.98 (CH_3 , PhCHMe), 25.25 (CH , C-Menthyl), 28.81 (CH_2 , C-4'), 31.59 (CH , C-Menthyl), 33.99 (CH_2 , C-Menthyl), 36.22 (CH , C-3'), 42.39 (CH_2 , C-Menthyl), 48.13 (CH_2 , C-5'), 57.42 (CH_2 , C-2'), 65.33 (CH , C-Menthyl), 83.26 (CH , PhCHMe), 104.75 (CH , C-5), 116.79 (CH , C-3), 126.92

(CH, Ph), 127.07 (CH, Ph), 128.41 (CH, Ph), 144.93 (C, Ph), 170.02 (C, C-4), 170.82 (C, C-2)

¹H-NMR : (400 MHz, CDCl₃) :

δ = 0.60 - 1.43 (m, 14 H, H-Menthyl), 1.38 (d, J = 6.62 Hz, 3 H, PhCHMe), 1.55 - 1.68 (m, 2 H, H-Menthyl), 1.84 - 1.94 (m, 1 H, H-4'), 2.00 - 2.14 (m, 1 H, H-4'), 2.04 - 2.33 (m, 3 H, 2 H-Menthyl und H-5'), 2.45 (dt, J = 9.01/6.8 Hz, 1 H, H-5'), 2.70 - 3.00 (m, 2 H, H-2'), 3.23 (q, J = 6.62 Hz, 1 H, PhCHMe), 3.43 (dt, J = 10.66/4.23 Hz, 1 H, H-Menthyloxy), 3.48 (q, J = 6.99 Hz, 1 H), 5.64 (s, 1 H, H-5), 5.88 (dd, J = 1.46/0.92 Hz, 1 H, H-3), 7.20 - 7.37 (m, 5 H, Ph)

IR : (CHCl₃) :

ν = 2960 s, 2928 s, 2872 m, 2792 w, 1800 w, 1756 vs, 1648 w, 1492 w, 1452 m, 1368 m, 1328 m, 1236 w, 1132 s, 952 s, 908 m

MS : (120 °C, gemessen ab m/z = 100; m/z = 83 wäre Basissignal) :

m/z (%) : 411 (M⁺, 2), 397 (15), 396 (53), 333 (4), 272 (12), 257 (8), 2190 (25), 167 (4), 151 (4), 115 (19), 105 (10), 104 (100)

HRMS : C₂₆H₃₇N₁O₃ = M⁺ ber. : 411.2753 gef. : 411.2773

4-(N-L-(-)-1-Phenylethylpyrrolidin-3S-yl)-5S-(L)-menthyloxyfuran-2(5H)-on **26 b**

Status : viskoses gelbes Öl C₂₆H₃₇N₁O₃ [411.585]

¹³C-NMR : (100 MHz, DEPT, CDCl₃) :

δ = 15.63 (CH₃, C-Menthyl), 20.93 (CH₃, C-Menthyl), 21.98 (CH₃, C-Menthyl), 22.61 (CH₂, C-Menthyl), 22.82 (CH₃, PhCHMe), 25.25 (CH, C-Menthyl), 29.69 (CH₂, C-4'), 31.53 (CH, C-Menthyl), 33.91 (CH₂, C-Menthyl), 35.58 (CH, C-3'), 42.28 (CH₂, C-Menthyl), 48.05 (CH, C-Menthyl), 51.91 (CH₂, C-5'), 56.70 (CH₂, C-2'), 65.19 (CH, C-Menthyl), 83.09 (CH, PhCHMe), 104.30 (CH, C-5), 116.12 (CH, C-3), 126.80 (CH, Ph), 127.07 (CH, Ph), 128.34 (CH, Ph), 144.67 (C, Ph), 170.53 (C, C-4), 170.77 (C, C-2)

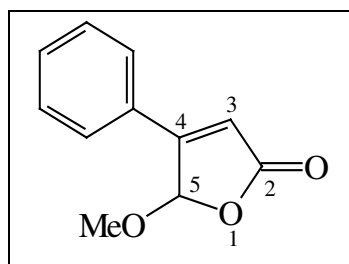
¹H-NMR : (400 MHz, CDCl₃) :

δ = 0.67 - 1.45 (m, 19 H, H-Menthyl + PhCHMe), 1.59 - 1.69 (m, 2 H, H-Menthyl), 2.07 - 2.34 (m, 2 + 1 H, H-4' + H-Menthyl), 2.42 - 2.53 (m, 2 H, H-5'), 2.68 - 2.90 (m, 2 H, H-2'), 3.03 - 3.14 (m, 1 H, H-3'), 3.20 - 3.34 (m, 1 H, PhCHMe), 3.39 - 3.54 (m, 1 H, H-Menthyloxy), 5.76 (s, 1 H, H-5), 5.81 (s, 1 H, H-3), 7.18 - 7.38 (m, 5 H, Ph)

IR, MS, HRMS : wie 3R-Isomeres

Versuche zu Kapitel 5

4-Phenyl-5-methoxyfuran-2(5H)-on 27



Man rührt unter Argon-Atmosphäre eine Suspension aus 193 mg 4-Brom-5-methoxyfuran-2(5H)-on 3 (1 mmol) und 25 mg Dichlorobistriphenylphosphinpalladium(II) in 12 ml Acetonitril 15 min. bei RT und tropft dann 0.35 ml Phenyltributylstannan¹¹² (1.05 eq) zu. Dann wird die Mischung zwei Tage bei 50 - 60 °C gerührt. Zur Aufarbeitung engt man die Mischung ein und chromatographiert an Silicagel (PE/E 2 : 1). Man erhält 164 mg (0.86 mmol, 86 %) eines hellen Öls, das bei -20 °C zu einem weißen Feststoff erstarrt.

Status : weißer Feststoff C₁₁H₁₀O₃ [190.199]

m.p. = 62 °C

¹³C-NMR : (50 MHz, APT, CDCl₃) :

δ = 55.61 (-, OMe), 103.03 (-, C-5), 115.80 (-, C-3), 127.58 (-, Ph), 129.04 (+, Ph), 129.17 (-, Ph), 131.79 (-, Ph), 160.99 (+, C-4), 170.36 (+, C-2)

¹H-NMR : (200 MHz, CDCl₃) :

δ = 3.56 (s, 3 H, OMe), 6.24 (d, J = 0.5 Hz, 1 H, H-5), 6.43 (d, J = 0.7 Hz, 1 H, H-3), 7.40 - 7.55 (m, 3 H, Ph), 7.57 - 7.70 (m, 2 H, Ph)

IR : (CHCl₃) :

ν = 3040 w, 2936 w, 2840 w, 1800 m, 1764 vs, 1628 s, 1448 m, 1372 m, 1316 m, 1168 s, 1124 s, 968 s, 876 m

MS : (RT) :

m/z (%) = 191 (M⁺+1, 2), 190 (M⁺, 16), 160 (3), 159 (6), 131 (9), 130 (27), 115 (4), 103 (30), 102 (100), 77 (12), 76 (6)

¹¹² Hergestellt aus Brombenzol durch Grignard-Bildung und Reaktion mit Bistriphenylzinnoxid nach: Hoffmann, H. M. R.; Gerlach, K.; Lattmann, E. *Synthesis* **1996**, 164

EA : ber. : C : 69.21 H : 5.26 gef. : C : 69.46 H : 5.30

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur DARZENS-Reaktion

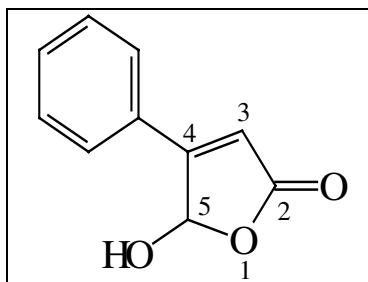
In einem 100 ml-Zweihalskolben werden unter Argon-Atmosphäre 1.035 g Natrium-Metall (1.5 eq) in 40 ml Methanol aufgelöst. Nun tropft man bei -10 °C (Eis/Wasser/NaCl-Bad) eine Mischung aus Benzaldehyd (30 mmol) und 3.98 ml Chloressigsäuremethylester (1.5 eq) in 5 ml Methanol über 20 min. hinzu. Man läßt die Mischung auf RT kommen und läßt über Nacht stehen. Dann wird die Mischung auf ein Drittel ihres Volumens eingengt, in Diethylether aufgenommen und mit Wasser ausgeschüttelt. Die wässrige Phase wird zweimal mit Diethylether reextrahiert. Die organischen Phasen werden mit Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer konzentriert.

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Decarboxylierung der Glycidester

25 mmol des Phenylglycidmethylesters werden in 20 ml 96 %igen Ethanol gelöst und mit konz. Natronlauge (2 eq) versetzt. Man rührt zwei Stunden unter Rückfluß, wobei sich das Natriumsalz bildet. Nun wird die Hauptmenge des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer entfernt und das zurückbleibende Carboxylat in Wasser gelöst. Man tropft 2 N Salzsäure zu, bis die Mischung sauer reagiert (pH-Papier !). Dann wird die Lösung erwärmt. Bei ca. 100 °C Badtemperatur setzt eine Gasentwicklung ein (CO₂ !), die eine halbe Stunde anhält. Nach Beendigung der Decarboxylierung wird die Mischung abgekühlt und mit Diethylether mehrfach extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und eingengt.

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung von 5-Hydroxyfuran-2(5H)-onen nach WERMUTH

Man löst 0.95 Äquivalente Glyoxalsäuremonohydrat und 1.05 Äquivalente Morpholinhydrochlorid in einer Mischung aus 2.5 ml 1,4-Dioxan und 0.3 ml Wasser. Dann werden 6 mmol eines Acetaldehyds, gelöst in 1 ml 1,4-Dioxan, zutropft. Man rührt zuerst eine Stunde bei RT und erhöht dann über Nacht auf Rückfluß. Die abgekühlte Reaktionsmischung wird mit Wasser verdünnt und mehrmals mit Chloroform ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit. Man zieht den Rückstand auf Silicagel auf und isoliert nach einer Säulenchromatographie das Produkt.

4-Phenyl-5-hydroxyfuran-2(5H)-on 28

Die Darstellung erfolgt gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Darstellung von 5-Hydroxyfuran-2(5H)-onen nach WERMUTH.

Ansatzgröße : 10 mmol Phenylacetaldehyd

Säulenchromatographie : Silicagel, E/PE 1 : 1

Ausbeute : 1.37 g (7.8 mmol, 78 %)

Weiterer Syntheseweg : Allgemeine Arbeitsvorschrift zur sauren Hydrolyse von Acetalestern.

Ansatzgröße : 0.28 mmol 4-Phenyl-5-methoxyfuran-2(5H)-on 27

Ausbeute : 47 mg (0.27 mmol, 96 %)

Status : weißer Feststoff $C_{10}H_8O_3$ [176.172]

m.p. = 150 °C

^{13}C -NMR : (50 MHz, APT, D6-Aceton) :

δ = 98.73 (-, C-5), 115.75 (-, C-3), 128.83 (-, Ph), 129.70 (-, Ph), 130.68 (+, Ph), 132.01 (-, Ph), 163.91 (+, C-4), 171.20 (+, C-2)

1H -NMR : (200 MHz, D6-Aceton) :

δ = 6.59 (d, J = 1 Hz, 1 H, H-3), 6.69 (dd, J = 8/1 Hz, 1 H, H-5), 6.95 (d, J = 8 Hz, 1 H, OH), 7.45 - 7.59 (m, 3 H, Ph), 7.80 - 8.30 (m, 2 H, Ph)

IR : (KBr) :

ν = 3236 bs, 2924 w, 1740 vs, 1720 vs, 1628 m, 1452 m, 1336 m, 1192 m, 1124 s, 948 s, 856 m, 776 m, 684 m

MS : (70 °C) :

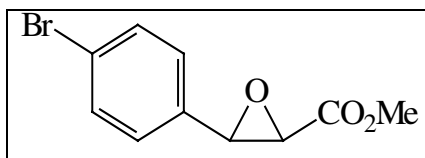
m/z (%) = 177 ($M^+ + 1$, 6), 176 (M^+ , 37), 147 (2), 131 (6), 130 (18), 103 (16), 102 (100), 77 (11), 76 (7), 75 (8)

EA : ber. : C : 68.18 H : 4.58

gef. : C : 68.29 H : 4.62

Die Spektraldaten stimmen mit den Literatur-Werten⁶⁵ überein.

3-*p*-Bromphenylglycidsäuremethylester **29 a**



Die Darstellung erfolgt analog zur allgemeinen Arbeitsvorschrift zur DARZENS-Reaktion. Die Kugelrohrdestillation des Rohproduktes wird im Ölpumpenvakuum bei 178 °C vollzogen.

Ansatzgröße : 30 mmol *p*-Brombenzaldehyd

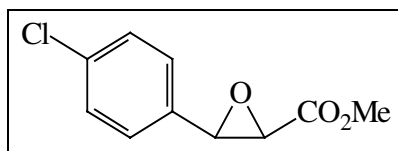
Ausbeute : 4.84 g (18.63 mmol, 63 %)

Status : farblose Flüssigkeit $C_{10}H_9O_3Br_1$ [257.084]

¹H-NMR : (200 MHz, CDCl₃) :

δ = 3.47 (d, J = 1.8 Hz, 1 H, PhCH), 3.83 (s, 3 H, CO₂Me), 4.07 (d, J = 1.8 Hz, 1 H, HCCO₂Me), 7.13 - 7.54 (m, 2 + 2 H, Ph)

3-*p*-Chlorphenylglycidsäuremethylester **29 b**



Die Synthese erfolgt gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur DARZENS-Reaktion. Zur Reinigung wird im Kugelrohr (Ölpumpenvakuum, 123 °C) destilliert.

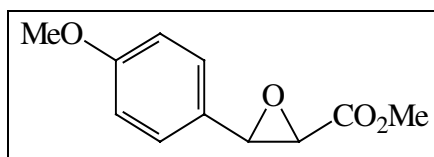
Ansatzgröße : 30 mmol *p*-Chlorbenzaldehyd

Ausbeute : 5.44 g (25.58 mmol, 85 %)

Status : farblose Flüssigkeit $C_{10}H_9O_3Cl_1$ [212.632]

¹H-NMR : (200 MHz, CDCl₃) :

δ = 3.46 (d, J = 2 Hz, 1 H, PhCH), 3.83 (s, 3 H, CO₂Me), 4.08 (d, J = 2 Hz, 1 H, HCCO₂Me), 7.18 - 7.38 (m, 2 + 2H, Ph)

3-*p*-Methoxyphenylglycidsäuremethylester 29 c

Die Darstellung erfolgt gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur DARZENS-Reaktion. Die Kugelrohrdestillation wird im Ölpumpenvakuum bei 148 °C vollzogen.

Ansatzgröße : 30 mmol *p*-Methoxybenzaldehyd

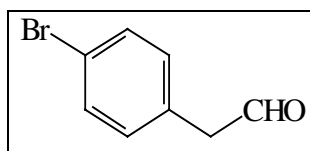
Ausbeute : 4.87 g (23.4 mmol, 78 %)

Status : weißer Feststoff C₁₁H₁₂O₄ [208.214]

m.p. = 62 °C

¹H-NMR : (200 MHz, CDCl₃) :

δ = 3.52 (d, J = 1.8 Hz, 1 H, PhCH), 3.81 (s, 3 H, OMe), 3.82 (s, 3 H, CO₂Me), 4.06 (d, J = 1.8 Hz), HCCO₂Me), 6.84 - 7.28 (m, 2 + 2 H, Ph)

***p*-Bromphenylacetaldehyd 30 a**

Die Darstellung erfolgt analog zur allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Decarboxylierung von Glycidestern.

Ansatzgröße : 18.62 mmol *p*-Bromphenylglycidsäuremethylester 29 a

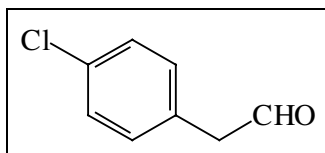
Säulenchromatographie : Silicagel, PE/E 3 : 1

Ausbeute : 1.04 g (5.23 mmol, 28 %)

Status : aromatisch riechender, weißer Feststoff C₈H₇O₁Br₁ [199.047]

¹H-NMR : (200 MHz, CDCl₃) :

δ = 3.67 (d, J = 2.2 Hz, 2 H, CH₂), 7.06 - 7.55 (m, 2 + 2 H, Ph), 9.74 (t, J = 2.2 Hz, 1 H, CHO)

***p*-Chlorphenylacetaldehyd 30 b**

Die Synthese erfolgt der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Decarboxylierung von Glycidestern.

Ansatzgröße : 25.42 mmol *p*-Chlorphenylglycidmethylester **29 b**

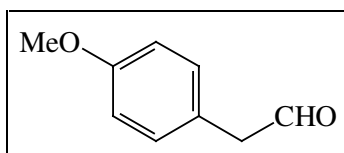
Säulenchromatographie : Silicagel, PE/E ca. 3 :1

Ausbeute : 1.17 g (7.57 mmol, 30 %)

Status : aromatisch riechender, weißer Feststoff $C_8H_7O_1Cl_1$ [154.596]

1H -NMR : (200 MHz, $CDCl_3$) :

δ = 3.81 (d, J = 1.6 Hz, 2 H, CH_2), 7.24 - 7.45 (m, 2+ 2 H, Ph), 9.68 (t, J = 1.6 Hz, 1 H, CHO)

***p*-Methoxyphenylacetaldehyd 30 c**

Die Synthese erfolgt analog der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Decarboxylierung von Glycidestern.

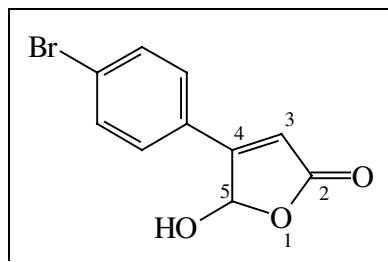
Ansatzgröße : 16.5 mmol *p*-Methoxyphenylglycidsäuremethylester **29 c**

Ausbeute : 746 mg (4.96 mmol, 30 %)

Status : gelbe Flüssigkeit $C_9H_{10}O_2$ [150.177]

1H -NMR : (200 MHz, $CDCl_3$) :

δ = 3.63 (d, J = 2.5 Hz, 2 H, CH_2), 3.81 (s, 3 H, OMe), 6.87 - 7.20 (m, 2 + 2 H, Ph), 9.72 (t, J = 2.5 Hz, 1 H, CHO)

4-*p*-Bromphenyl-5-hydroxyfuran-2(5*H*)-on 31 a

Die Darstellung erfolgt gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Darstellung von 5-Hydroxyfuran-2(5*H*)-onen nach WERMUTH.

Ansatzgröße : 5 mmol *p*-Bromphenylbenzaldehyd **30 a**

Säulenchromatographie : Silicagel, E/PE 1 : 1

Ausbeute : 954 mg (3.74 mmol, 79 %)

Status : gelber Feststoff C₁₀H₇O₃Br₁ [255.068]

¹³C-NMR : (50 MHz, APT, D₆-DMSO) :

δ = 98.54 (-, C-5), 116.54 (-, C-3), 125.92 (+, Ph), 129.79 (+, BrPh), 130.61 (-, Ph), 132.85 (-, Ph), 162.61 (+, C-4), 170.91 (+, C-2)

¹H-NMR : (200 MHz, D₆-DMSO) :

δ = 6.66 (d, J = 0.8 Hz, 1 H, H-5), 6.69 (s, 1 H, H-3), 7.06 (bs, 1 H, OH), 7.64 - 7.84 (m, 2 + 2 H, Ph)

IR : (KBr) :

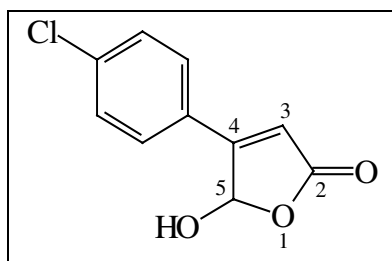
ν = 3268 bs, 3104 w, 2928 w, 1764 vs, 1724 vs, 1620 s, 1588 s, 1400 s, 1316 m, 1196 m, 1156 m, 1128 m, 1072 m, 1012 s, 948 s, 860 m, 824 s

MS : (150 °C) :

m/z (%) : 257, 255 (M⁺+1, 13, 15), 256, 254 (M⁺, 33, 32), 228, 226 (24, 21), 227, 225 (21, 18), 211 (27), 210 (27), 209 (27), 208 (27), 183, 181 (35, 34), 182, 180 (100, 99.89), 157, 155 (16, 13), 147 (15), 118 (14), 102 (57), 101 (77), 75 (72)

HRMS : C₁₀H₇O₃⁸¹Br₁ = M⁺ ber. : 255.9558 gef. : 255.9559

EA : ber. : C : 47.09 H : 2.77 gef. : C : 47.01 H : 2.88

4-*p*-Chlorphenyl-5-hydroxyfuran-2(5*H*)-on 31 b

Die Synthese gelingt gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Darstellung von 5-Hydroxyfuran-2(5*H*)-onen nach WERMUTH.

Ansatzgröße : 6 mmol *p*-Chlorphenylacetaldehyd **30 b**

Säulenchromatographie : Silicagel, E/PE 1 : 1

Ausbeute : 1.03 g (4.89 mmol, 86%)

Status : gelblicher Feststoff $C_{10}H_7O_3Cl_1$ [210.616]

^{13}C -NMR : (50 MHz, APT, D6-DMSO) :

δ = 97.93 (-, C-5), 115.62 (-, C-3), 128.47 (+, Ph), 129.03 (-, Ph), 129.129.85 (-, Ph), 136.01 (+, Cl-Ph), 162.00 (+, C-4), 170.64 (+, C-2)

1H -NMR : (200 MHz, D6-DMSO) :

δ = 6.64 (d, J = 8.6 Hz, 1 H, H-5), 6.84 (s, 1 H, H-3), 7.54 - 7.87 (m, 2 + 2 H, Ph), 8.10 (d, J = 8.6 Hz, 1 H, OH)

IR : (KBr) :

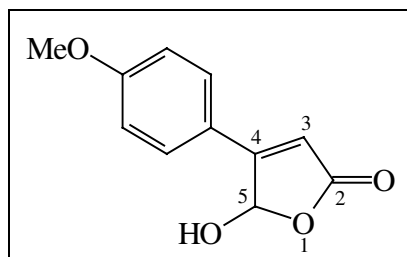
ν = 3288 bs, 3088 w, 2924 w, 2736 w, 1761 s, 1720 vs, 1620 s, 1592 m, 1492 m, 1452 m, 1344 m, 1320 m, 1296 m, 1272 m, 1192 m, 1136 s, 1092 s, 1016 m, 948 s, 868 m, 824 m, 744 m, 704 w

MS : (RT) :

m/z (%) : 212, 210 (M^+ , 5, 15), 195 (4), 166 (6), 165 (7), 164 (6), 139, 137 (10, 23), 138, 136 (42, 100), 125 (5), 102 (11), 101 (21), 75 (16)

HRMS : $C_{10}H_7O_3^{35}Cl_1 = M^+$ ber. : 210.0084 gef. : 210.0084

EA : ber. : C : 57.03 H : 3.35 gef. : C : 57.12 H : 3.57

4-*p*-Methoxyphenyl-5-hydroxyfuran-2(5*H*)-on 31 c

Die Darstellung erfolgt gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Darstellung von 5-Hydroxyfuran-2(5*H*)-onen nach WERMUTH.

Ansatzgröße : 5 mmol *p*-Methoxyphenylacetaldehyd 30 c

Säulenchromatographie : Silicagel, E/PE 1 : 1

Ausbeute : 722 mg (3.5 mmol, 74 %)

Status : rosafarbener Feststoff $C_{11}H_{10}O_4$ [206.198]

m.p. = 158 °C

^{13}C -NMR : (100 MHz, DEPT, D6-DMSO) :

δ = 55.66 (CH₃, OMe), 98.10 (CH, C-5), 112.36 (CH, C-3), 114.57 (CH, Ph), 122.38 (C, Ph), 130.24 (CH, Ph), 161.85 (C, Ph), 163.29 (C, C-4), 171.35 (C, C-2)

1H -NMR : (200 MHz, CDCl₃) :

δ = 3.83 (s, 3 H, OMe), 6.56 (d, *J* = 6.9 Hz, 1 H, H-5), 6.61 (s, 1 H, H-3), 7.04 - 7.09 (m, 2 H, Ph), 7.73 - 7.78 (m, 2 H, Ph), 7.96 (d, *J* = 6.9 Hz, 1 H, OH)

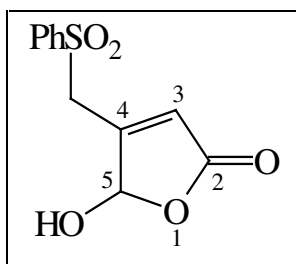
IR : (KBr) :

ν = 3230 bs, 2940 w, 2844 w, 1758 w, 1713 vs, 1607 s, 1515 s, 1289 m, 1262 s, 1182 s, 1138 m, 1029 m, 944 m, 834 m

MS : (RT) :

m/z (%) = 207 (M⁺+1, 7), 206 (M⁺, 80), 190 (6), 178 (10), 161 (11), 134 (14), 133 (66), 132 (100), 118 (16), 117 (78), 111 (13), 102 (14), 101 (13), 97 (15), 95 (13), 91 (20), 90 (21), 89 (80), 85 (12), 83 (18), 81 (20), 77 (24), 75 (20), 71 (26), 69 (21)

HRMS : $C_{11}H_{10}O_4 = M^+$ ber. : 206.0579 gef. : 206.0579

4-Phenylsulfonylmethyl-5-hydroxyfuran-2(5H)-on 33

Die Darstellung erfolgt gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Darstellung von 5-Hydroxyfuran-2(5H)-onen nach WERMUTH.

Ansatzgröße : 7 mmol 3-Phenylsulfonylpropionaldehyd¹¹³ **32**

Säulenchromatographie : Silicagel, Lösungsmittelgradient E/PE 8 : 1 → E

Ausbeute : 1.36 g (5.4 mmol, 77 %)

Status : gelbes hochviskoses Öl C₁₁H₁₀ S₁O₅ [254.263]

¹³C-NMR : (100 MHz, DEPT, CDCl₃) :

δ = 54.11 (CH₂, CH₂), 98.47 (CH, C-5), 124.76 (CH, C-3), 128.22 (CH, Ph), 129.67 (CH, Ph), 134.79 (CH, Ph), 137.54 (C, Ph), 154.01 (C, C-4), 169.51 (C, C-2)

¹H-NMR : (400 MHz, CDCl₃) :

δ = 4.27 (s, 2 H, CH₂), 6.03 (d, J = 0.92 Hz, 1 H, H-5), 6.20 (s, 1 H, H-3), 7.58 - 7.94 (m, 5 H, Ph)

IR : (CHCl₃) :

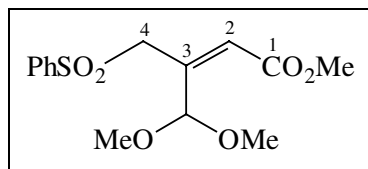
ν = 3428 bm, 3040 w, 2972 w, 2940 w, 1800 s, 1768 vs, 1448 s, 1324 s, 1156 vs, 1124 s, 1084 s, 980 m, 896 m, 562 m

MS : (140 °C) :

m/z (%) : 254 (M⁺, 0), 141 (24), 125 (12), 96 (74), 78 (17), 77 (100), 68 (15), 67 (14)

FAB-MS : m/z : 255 (M⁺ +1)

¹¹³ Hergestellt aus Acrolein durch Addition von Benzolsulfinsäure nach: Kraynack, E. A.; Pedersen, S. F. J. *Org. Chem.* **1993**, *58*, 6114

E-3-Dimethoxymethyl-4-Phenylsulfonylbut-2-ensäuremethylester 34

Man erhitzt eine 0.25 molare Mischung aus 981 mg 4-Phenylsulfonylmethyl-5-hydroxyfuran-2(5*H*)-on **33** (4 mmol) und 0.88 ml Orthoameisensäuremethylester (2 eq) in Methanol versehen mit einer katalytischen Menge *para*-Toluolsulfonsäurehydrat einen Tag auf Rückfluß. Zur Aufarbeitung wird die abgekühlte Lösung mit Wasser verdünnt und dreimal mit Diethylether extrahiert. Man trocknet die vereinigten organischen Phasen mit Magnesiumsulfat und konzentriert am Rotationsverdampfer. Das Produkt kann durch Säulenchromatographie an Silicagel (PE/E 3 : 2) isoliert werden. Man erhält 1.03 g (3.28 mmol, 82 %) einer gelblichen Flüssigkeit.

Status : gelbliche Flüssigkeit C₁₄H₁₈S₁O₆ [254.359]

¹³C-NMR : (100 MHz, DEPT, CDCl₃) :

δ = 51.78 (CH₃, CO₂Me), 55.22 (CH₃, OMe), 55.75 (CH₂, CH₂), 99.33 (CH, C-4), 124.96 (CH, C-2), 128.65 (CH, Ph), 128.97 (CH, Ph), 133.70 (CH, Ph), 139.32 (C, Ph), 142.14 (C, C-3), 165.32 (C, C-1)

¹H-NMR : (400 MHz, CDCl₃) :

δ = 3.16 (s, 6 H, OMe), 3.75 (s, 3 H, CO₂Me), 4.02 (d, J = 0.92 Hz, 2 H, CH₂), 5.72 (d, J = 0.53 Hz, 1 H, H-4), 6.47 (d, J = 0.73 Hz, 1 H, H-2), 7.55 - 7.95 (m, 2 + 1 + 1 H, Ph)

IR : (kap . Film) :

ν = 3064 w, 2992 s, 2936 vs, 2832 s, 1720 vs, 1656 s, 1584 w, 1448 s, 1388 m, 1320 vs, 1256 vs, 1232 vs, 1132 vs, 1068 vs, 996 s, 688 s

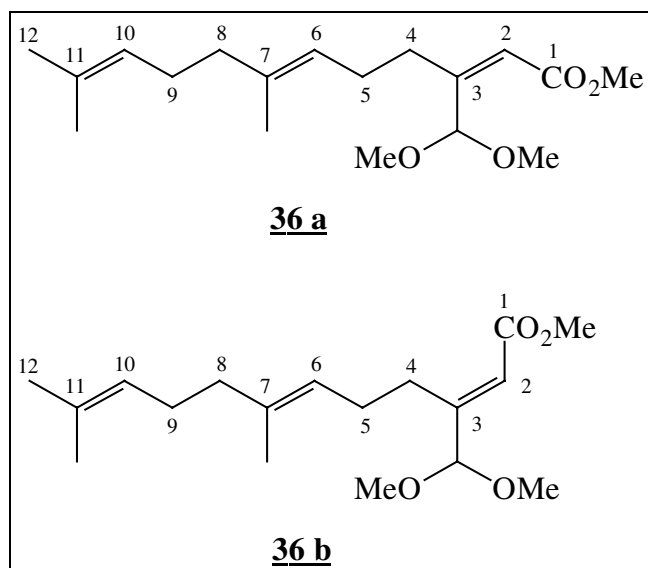
MS : (100 °C) :

m/z (%) : 314 (M⁺, 0.3), 283 (23), 267 (3), 173 (82), 172 (39), 157 (60), 142 (36), 141 (57), 127 (42), 113 (15), 99 (21), 77 (33), 75 (100)

HRMS : C₁₄H₁₈S₁O₆ = M⁺ ber. : 314.0824 gef. : 314.0824

Versuche zu Kapitel 6

3-Dimethoxymethyl-7, 11-dimethyldodeca-2, 6E, 10E-triensäuremethylester 36 a/36 b



i) Monoalkylierung von Pyruvaldehyddimethylacetal

In einem 50 ml-Zweihalskolben unter Argon-Atmosphäre wird eine LDA-Lösung aus 1.55 ml Diisopropylamin (1.1 eq) in 15 ml THF durch Zugabe von 6.88 ml Butyllithium (1.6 M in n-Hexan, 1.1 eq) bei -10 °C bereitet. Man kühlt die Lösung nun auf -78 °C ab und tropft 1.853 g 1,1-Dimethoxyethan-2-onyclohexylimin¹¹⁴ **38** (10 mmol), gelöst in 5 ml THF, langsam hinzu. Man läßt eine Stunde bei -78 °C rühren, um dann 2.2 ml Geranyl bromid¹¹⁵ **39** (1.1 eq), gelöst in 11 ml THF, tropfenweise zuzugeben. Das Kühlbad wird entfernt, und man läßt die Mischung auf RT kommen.

Zur Aufarbeitung wird die Reaktionsmischung in einen Scheidetrichter mit 2 N Salzsäure zwei Minuten lang geschüttelt. Man trennt die Phasen und extrahiert die wässrige Phase zweimal mit Diethylether. Die Extrakte werden über Magnesiumsulfat getrocknet und konzentriert. Durch Säulenchromatographie (Silicagel, P/E 10 : 1) erhält man 1.68 g 1,1-Dimethoxy-6, 10-dimethylundeca-5E, 9E-dien-2-on **37** (6.6 mmol, 66 %, schwach gelbliche Flüssigkeit).

ii) PETERSON-Olefinierung

Zu einer nach dem obigen Verfahren hergestellte 0.5 molare LDA-Lösung in THF (1.3 eq) werden 1.41 ml Trimethylsilylessigsäuremethylester (1.3 eq), gelöst in 4 ml THF, bei -78 °C über 15 min. tropfenweise zugegeben. Man läßt eine Stunde bei dieser Temperatur rühren und gibt dann 1.68 g 1,1-Dimethoxy-6, 10-dimethylundeca-5E, 9E-dien-2-on **37** in THF (0.5 M,

¹¹⁴ Hergestellt durch Kondensation von 1,1-Dimethoxyethan-2-on mit Cyclohexylamin in Toluol (Wasserabscheider).

¹¹⁵ Hergestellt aus Geraniol durch Bromierung mit PBr₃ in PE bei 0 °C (2h, 90 %).

6.6 mmol) langsam hinzu. Das Kühlbad wird entfernt, und die Reaktionsmischung wird über Nacht bei RT gerührt.

Man bricht die Reaktion durch Zugabe von Wasser ab und extrahiert mehrmals mit Diethylether. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit. Man adsorbiert den Rückstand an Silicagel und reinigt säulenchromatographisch (Silicagel, P/E 40 : 1).

Es werden 879 mg (2.83 mmol, 43 %) 3-Dimethoxymethyl-7, 11-dimethyldodeca-2E, 6E, 10E-triensäuremethylester **36 a** und 698 mg (2.25 mmol, 34 %) 3-Dimethoxymethyl-7, 11-dimethyldodeca-2Z, 6E, 10E-triensäuremethylester **36 b** erhalten. Die Gesamtausbeute der PETERSON-Olefinierung beträgt 77 %.

3-Dimethoxymethyl-7, 11-dimethyldodeca-2E, 6E, 10E-triensäuremethylester **36 a**

Status : schwach hellgelbliche Flüssigkeit $C_{18}H_{30}O_4$ [310.434]

^{13}C -NMR : (100 MHz, DEPT, $CDCl_3$) :

δ = 15.81 (CH_3 , 7-Me), 17.53 (CH_3 , 11-Me), 25.54 (CH_3 , C-12), 26.61 (CH_2 , C-5), 27.34 (CH_2 , C-9), 28.46 (CH_2 , C-4), 39.60 (CH_2 , C-8), 50.97 (CH_3 , OMe), 53.03 (CH_3 , CO_2Me), 103.59 (CH , $\underline{CH}(OMe)_2$), 117.96 (CH , C-2), 123.50 (CH , C-10), 124.27 (CH , C-6), 131.13 (C, C-11), 135.71 (C, C-7), 156.09 (C, C-3), 166.43 (C, C-1)

1H -NMR : (400 MHz, $CDCl_3$) :

δ = 1.60 (s, 3 H, 7-Me), 1.62 (s, 3 H, 11-Me), 1.68 (s, 3 H, H-12), 1.94 - 2.01 (m, 2 H, H-9), 2.02 - 2.11 (m, 2 H, H-8), 2.16 - 2.24 (m, 2 H, H-5), 2.60 (m, 2 H, H-4), 3.29 (s, 6 H, OMe), 3.72 (s, 3 H, CO_2Me), 4.73 (d, $J = 0.91$ Hz, 1 H, $\underline{CH}(OMe)_2$), 5.09 (tq, $J = 7/1.29$ Hz, 1 H, H-10), 5.19 (tq, $J = 7.36/1.1$ Hz, 1 H, H-6), 6.05 (s, 1 H, H-2)

IR : (kap . Film) :

ν = 2928 s, 2856 m, 2832 m, 1724 vs, 1656 m, 1436 s, 1380 m, 1336 m, 1320 m, 1232 s, 1196 s, 1164 vs, 1136 s, 1100 s, 1056 s, 988 w, 868 w

MS : (RT) :

m/z (%) : 310 (M^+ , 0), 280 (6), 279 (M^+ - OMe, 21), 246 (13), 235 (16), 209 (17), 203 (16), 187 (11), 177 (28), 173 (14), 149 (31), 145 (26), 143 (27), 142 (29), 135 (27), 127 (34), 119 (19), 117 (34), 109 (18), 91 (22), 81 (27), 75 (61), 69 (100)

HRMS : $C_{17}H_{26}O_3 = M^+$ - MeOHber. : 278.1889 gef. : 278.1882

3-Dimethoxymethyl-7, 11-dimethyldodeca-2Z, 6E, 10E-triensäuremethylester **36 b**

Status : schwach hellgelbliche Flüssigkeit $C_{18}H_{30}O_4$ [310.434]

^{13}C -NMR : (100 MHz, DEPT, $CDCl_3$) :

δ = 15.90 (CH_3 , 7-Me), 17.50 (CH_3 , 11-Me), 25.50 (CH_3 , C-12), 26.28 (CH_2 , C-5), 26.60 (CH_2 , C-9), 30.17 (CH_2 , C-4), 39.55 (CH_2 , C-8), 51.06 (CH_3 , OMe), 55.46 (CH_3 , CO_2Me), 100.99 (CH , $\underline{CH(OMe)_2}$), 117.88 (CH , C-2), 123.21 (CH , C-10), 124.20 (CH , C-6), 131.13 (C, C-11), 135.76 (C, C-7), 157.45 (C, C-3), 166.16 (C, C-1)

1H -NMR : (400 MHz, $CDCl_3$) :

δ = 1.60 (s, 3 H, 7-Me), 1.61 (s, 3 H, 11-Me), 1.67 (s, 3 H, H-12), 1.95 - 2.01 (m, 2 H, H-9), 2.03 - 2.10 (m, 2 H, H-8), 2.16 - 2.23 (m, 2 H, H-5), 2.27 - 2.32 (m, 2 H, H-4), 3.42 (s, 6 H, OMe), 3.71 (s, 3 H, CO_2Me), 5.06 - 5.15 (m, 2 H, H-6 und H-10), 5.81 (d, $J = 0.56$ Hz, 1 H, $\underline{CH(OMe)_2}$), 5.96 (d, $J = 0.73$ Hz, 1 H, H-2)

IR : (kap . Film) :

ν = 2928 s, 2856 m, 2832 m, 1720 vs, 1652 m, 1436 m, 1388 m, 1336 m, 1316 m, 1236 m, 1188 m, 1140 vs, 1104 s, 1072 s, 956 w

MS : (RT) :

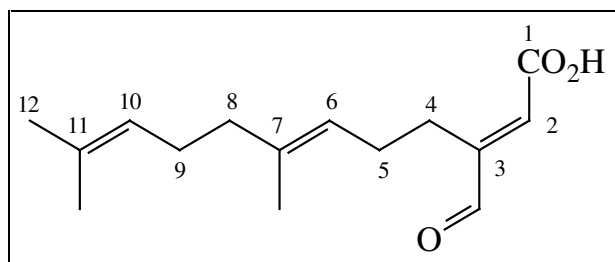
m/z (%) : 310 (M^+ , 0), 280 (3), 279 (M^+ - OMe, 12), 246 (21), 231 (15), 209 (20), 203 (16), 187 (19), 177 (26), 173 (16), 149 (31), 147 (12), 145 (23), 143 (29), 142 (32), 135 (34), 127 (41), 119 (20), 117 (31), 110 (14), 105 (15), 99 (15), 93 (17), 91 (18), 81 (25), 75 (73), 72 (16), 69 (100)

HRMS : wie 2E-Isomeres

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Hydrolyse von terpenoiden Butenolid-Acetalestern

0.65 mmol 3-Terpenyl-4,4-dimethoxybut-2-ensäureester werden in 5 ml dest. THF gelöst und bei RT mit 1.62 ml 2 N Natronlauge (2.5 eq) versetzt. Man erhitzt einen Tag auf Rückfluß, läßt abkühlen und gibt dann 0.6 ml halbkonzentrierte Salzsäure hinzu. Die Mischung wird vier Stunden lang bei 60 °C heftig gerührt.

Zur Aufarbeitung wird abgekühlt und dreimal mit Diethylether extrahiert. Man trocknet die vereinigten etherischen Phasen über Magnesiumsulfat und engt am Rotationsverdampfer ein. Durch säulenchromatographische Reinigung können die Hydrolyseprodukte isoliert werden.

3-Formyl-7, 11-dimethyldodeca-2E, 6E, 10E-triensäure 43

Die Darstellung gelingt gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Hydrolyse von terpenoiden Butenolid-Acetalestern.

Ansatzgröße : 200 mg (0.65 mmol) 3-Dimethoxymethyl-7, 11-dimethyldodeca-2E, 6E, 10E-triensäuremethylester **36 b**

Säulenchromatographie : Silicagel, PE/E 5 : 1

Ausbeute : 125 mg (0.5 mmol, 77 %)

Status : gelbes Öl $C_{15}H_{22}O_3$ [250.338]

^{13}C -NMR : (100 MHz, DEPT, $CDCl_3$) :

δ = 15.88 (CH_3 , 7-Me), 17.66 (CH_3 , 11-Me), 25.06 (CH_2 , C-5), 25.68 (CH_3 , C-12), 26.66 (CH_2 , C-9), 27.18 (CH_2 , C-4), 39.65 (CH_2 , C-8), 122.64 (CH, C-10), 124.25 (CH, C-6), 131.40 (C, C-11), 134.24 (CH, C-2), 134.24 (C, C-7), 156.11 (C, C-3), 170.95 (C, CO_2H), 194.17 (CH, CHO)

1H -NMR : (400 MHz, $CDCl_3$) :

δ = 1.57 (s, 3 H, 7-Me), 1.59 (s, 3 H, 11-Me), 1.67 (s, 3 H, H-12), 1.93 - 2.00 (m, 2 H, H-9), 2.01 - 2.09 (m, 2 H, H-8), 2.15 (m, 2 H, H-5), 2.77 (t, J = 7.6 Hz, 2 H, H-4), 5.07 (tq, J = 6.9/1.29 Hz, 1 H, H-10), 5.15 (tq, J = 7.3/1.1 Hz, 1 H, H-6), 6.50 (s, 1 H, H-2), 9.56 (s, 1 H, CHO), 11.62 (bs, 1 H, CO_2H)

IR : (kap . Film) :

ν = 3270 bbm, 2964 m, 2924 s, 2856 m, 2744 w, 2568 w, 1700 vs, 1640 m, 1444 m, 1376 w, 1292 w, 1252 m, 1128 w, 880 w

MS : (70 °C, gemessen ab 75 m/z; 69 m/z wäre Basis-Signal) :

m/z (%) : 251 ($M^+ + 1$, 3), 250 (M^+ , 10), 233 (4), 232 ($M^+ - H_2O$, 19), 217 (12), 207 (45), 189 (49), 178 (23), 163 (70), 145 (20), 137 (27), 136 (46), 135 (100), 125 (22), 123 (42), 121 (35), 119 (27), 109 (23), 107 (89), 105 (34), 95 (38), 93 (54), 91 (68), 81 (68), 79 (55), 77 (36)

HRMS : $C_{15}H_{22}O_3 = M^+$ ber. : 250.1558 gef. : 250.1569

Darstellung von Dictyodendrillin-B 35 und Methoxy-Dictyodendrillin-B 41

Die Darstellung gelingt gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Hydrolyse von terpenoiden Butenolid-Acetalestern.

Ansatzgröße : 200 mg (0.65 mmol) 3-Dimethoxymethyl-7, 11-dimethyldodeca-2Z, 6E, 10E-triensäuremethylester **36 a**

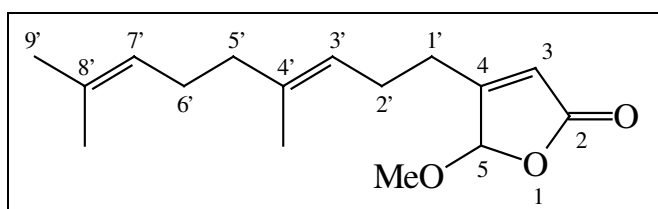
Säulenchromatographie : Silicagel, PE/E 20 : 1 → 3 : 1

Ausbeute : 69 mg (0.260 mmol, 40 %) Methoxy-Dictyodendrillin-B **35**

80 mg (0.318 mmol, 49 %) Dictyodendrillin-B **41**

Gesamt-Ausbeute : 89 %

4-(4, 8-Dimethylnona-3E, 7E-dienyl)-5-methoxyfuran-2(5H)-on
(Methoxy-Dictyodendrillin-B) **41**



Status : hellgelbliche Flüssigkeit

$C_{16}H_{24}O_3$

[264.365]

^{13}C -NMR : (100 MHz, DEPT, $CDCl_3$) :

δ = 16.16 (CH_3 , 4'-Me), 17.70 (CH_3 , 8'-Me), 25.08 (CH_2 , C-2'), 25.69 (CH_3 , C-9'), 26.53 (CH_2 , C-6'), 27.77 (CH_2 , C-1'), 39.59 (CH_2 , C-5'), 56.77 (CH_3 , OMe), 104.42 (CH, C-5), 118.29 (CH, C-3), 122.04 (CH, C-7'), 123.98 (C-3'), 131.63 (C, C-8'), 137.29 (C, C-4'), 167.44 (C, C-4), 170.74 (C, C-2)

1H -NMR : (400 MHz, $CDCl_3$) :

δ = 1.60 (s, 3 H, 8'-Me), 1.62 (s, 3 H, 4'-Me), 1.68 (s, 3 H, H-9'), 1.96 - 2.04 (m, 2 H, H-6'), 2.03 - 2.12 (m, 2 H, H-5'), 2.26 - 2.35 (m, 2 H, H-2'), 2.34 - 2.40 (m, 1 H, H-1' α), 2.42 - 2.54 (m, 1 H, H-1' β), 3.56 (s, 3 H, OMe), 5.04 - 5.14 (m, 2 H, H-3' und H-7'), 5.64 (s, 1 H, H-5), 5.87 (d, J = 0.92 Hz, 1 H, H-3)

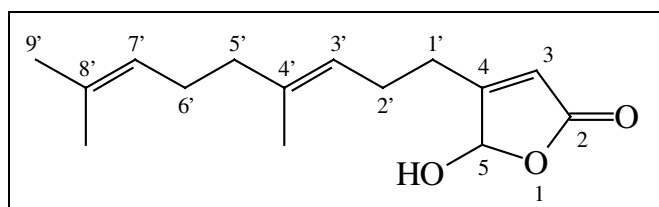
IR : (kap . Film) :

ν = 2964 m, 2916 s, 2852 m, 1796 vs, 1768 vs, 1648 m, 1444 m, 1376 m, 1332 m, 1204 m, 1168 m, 1116 s, 960 s, 896 s

MS : (RT, gemessen ab 75 m/z; 69 m/z wäre Basis-Signal) :
 m/z (%) : 265 (M⁺+1, 2), 264 (M⁺, 8), 233 (6), 232 (28), 221 (18), 196 (25), 189 (31), 181 (10), 168 (17), 165 (26), 164 (47), 163 (22), 153 (36), 151 (64), 137 (39), 135 (27), 128 (81), 119 (67), 107 (33), 105 (27), 96 (100), 93 (40), 91 (41)

HRMS : C₁₆H₂₄O₃ = M⁺ ber. : 264.1712 gef. : 264.1725

4-(4, 8-Dimethylnona-3E, 7E-dienyl)-5-hydroxyfuran-2(5H)-on (Dictyodendrillin-B) **35**



Variante A : Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Hydrolyse von terpenoiden Butenolid-Acetal-estern

Variante B : Man stellt eine 0.01 molare Lösung von 58 mg 3-Formyl-7, 11-dimethyldodeca-2E, 6E, 10E-triensäure **43** (0.236 mmol) und 42 mg Benzophenon (1 eq) in Benzol her und entgast diese 20 min. mit einem Stickstoff-Strom. Als Reaktionsgefäß dient ein 50 ml-Zweihalskolben aus Duran-Glas. Die Mischung wird in einem Duran-Glasgefäß mit Eiswasser auf 0 - 5 °C abgekühlt. Eine UV-Lampe (Quecksilber-Mitteldruck-(„Hochdruck“-)Strahler der Firma PHILLIPS mit dem Lampentyp HPK 125 W/L; zur Kühlung dieser Lampe wird ein Tauchschacht mit Kühlmantel aus Quarzglas verwendet.) wird etwa zwei Zentimeter vom Reaktionskolben entfernt plaziert. Nun wird die benzolische Lösung 90 min. belichtet.

Nach Beendigung der Reaktion entfernt man das Lösungsmittel und adsorbiert den Rückstand an wenig Silicagel. Durch Säulenchromatographie (Silicagel, Chloroform) isoliert man eine farblose Flüssigkeit (58 mg, 0.236 mmol, 100 %).

Status : farblose Flüssigkeit C₁₅H₂₂O₃ [250.338]

¹³C-NMR : (100 MHz, DEPT, CDCl₃) :

δ = 16.14 (CH₃, 4'-Me), 17.70 (CH₃, 8'-Me), 25.10 (CH₂, C-2'), 25.69 (CH₃, C-9'), 26.53 (CH₂, C-6'), 27.78 (CH₂, C-1'), 39.59 (CH₂, C-5'), 99.44 (CH, C-5), 117.43 (CH, C-3), 122.08 (CH, C-7'), 124.03 (C-3'), 131.65 (C, C-8'), 137.27 (C, C-4'), 170.04 (C, C-4), 172.22 (C, C-2)

¹H-NMR : (400 MHz, CDCl₃) :

δ = 1.60 (s, 3 H, 8'-Me), 1.62 (s, 3 H, 4'-Me), 1.68 (s, 3 H, H-9'), 1.96 - 2.03 (m, 2 H, H-6'), 2.03 - 2.11 (m, 2 H, H-5'), 2.28 - 2.36 (m, 2 H, H-2'), 2.36 - 2.47 (m,

1 H, H-1'α), 2.47 - 2.60 (m, 1 H, H-1'β), 5.04 - 5.14 (m, 2 H, H-3' und H-7'), 5.84 (s, 1 H, H-5), 6.03 (s, 1 H, H-3)

IR : (kap . Film) :

ν = 3356 bs, 2964 s, 2920 vs, 2856 s, 2728 w, 1740 vs, 1648 m, 1448 s, 1376 m, 1336 m, 1276 m, 1176 m, 1136 s, 1658 w, 948 s, 892 m, 856 w

IR : (CHCl₃) :

ν = 3588 m, 2968 m, 2916 s, 2856 m, 1764 vs, 1648 m, 1444 m, 1376 m, 1332 m, 1264 m, 1172 m, 1104 s, 968 m, 908 m, 880 m

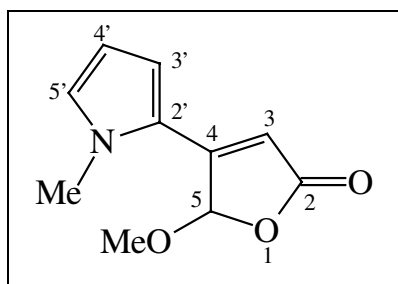
MS : (RT, gemessen ab 75 m/z; 69 m/z wäre Basis-Signal) :

m/z (%) : 251 (M⁺+1, 3), 250 (M⁺, 6), 233 (6), 232 (18), 217 (8), 207 (20), 189 (26), 179 (14), 164 (37), 163 (18), 153 (20), 137 (41), 135 (50), 123 (26), 121 (25), 119 (25), 113 (100), 93 (40), 91 (42), 81 (42), 79 (36), 77 (28)

HRMS : C₁₅H₂₂O₃ = M⁺ ber. : 250.1580 gef. : 250.1569

Versuche zu Kapitel 7

4-N-Methylpyrrol-2-yl-5-methoxyfuran-2(5H)-on **50**



Man erzeugt aus 233 mg 4-Brom-5-methoxyfuran-2(5H)-on **3** (1.2 mmol) und 38 mg Dichlorobistriphenylphosphinpladium(II) mit 2 ml THF und 0.4 ml Acetonitril durch Rühren unter Argon-Atmosphäre eine Suspension. Zu dieser Mischung werden 370 mg N-Methyl-2-tributylstannylpyrrol^{10,11} (1 eq) in 2 ml THF getropft. Dann erhöht man die Temperatur auf 35 °C. Nach zwei Tagen kann die Reaktion abgebrochen werden. Man engt am Rotationsverdampfer ein, zieht auf Silicagel auf und chromatographiert (Silicagel, CHCl₃/PE 2 : 1). Man erhält 174 mg (0.9 mmol, 75 %) eines gelblichen Feststoffs.

Status : gelblicher Feststoff

C₁₀H₁₁N₁O₃

[193.202]

m.p. = 125 °C

¹³C-NMR : (50 MHz, APT, CDCl₃) :

δ = 36.92 (-, NMe), 55.07 (-, OMe), 103.32 (-, C-5), 107.20 (-, C-4'), 109.58 (-, C-3'), 123.80 (+, C-2'), 130.85 (-, C-5'), 151.03 (+, C-4), 171.65 (+, C-2)

¹H-NMR : (200 MHz, CDCl₃) :

δ = 3.53 (s, 3 H, OMe), 3.78 (s, 3 H, NMe), 5.97 (s, 1 H, H-5), 6.08 (s, 1 H, H-3), 6.23 (dd, J = 4/1.2 Hz, 1 H, H-4'), 6.72 (dd, J = 4/1.8 Hz, 1 H, H-3'), 6.93 (t, J = 2 Hz, 1 H, H-5')

IR : (KBr) :

ν = 3112 m, 2960 w, 2936 m, 2840 w, 1810 m, 1790 m, 1781 m, 1760 vs, 1616 vs, 1520 m, 1420 s, 1280 m, 1200 m, 1168 s, 1116 s, 1076 m, 996 s, 968 s, 892 m, 844 m, 720 s

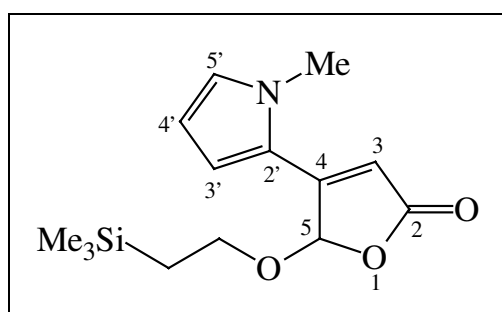
MS : (70 °C) :

m/z (%) = 194 (M⁺+1, 7), 193 (M⁺, 64), 162 (5), 134 (5), 106 (15), 105 (100), 104 (9), 92 (4), 79 (5), 77 (5)

HRMS : C₁₀H₁₁N₁O₃ = M⁺ ber. : 193.0739 gef. : 193.0739

EA : ber. : C : 62.17 H : 5.74 N : 7.25 gef. : 61.93 H : 5.95 N : 7.01

4-(N-Methylpyrrol-2-yl)-5-(2-(trimethylsilyl)ethoxy)furan-2(5H)-on 51



Zu einer Suspension von 45 mg Dichlorobistriphenylphosphinpalladium(II) in 0.4 ml Acetonitril unter Argon wird bei RT eine Lösung von 314 mg 4-Brom-5-(2-(trimethylsilyl)ethoxy)furan-2(5H)-on 14 (1.36 mmol) in 2 ml THF getropft. Nach 15 min. Rühren spritzt man eine Lösung von 529 mg 1-Methyl-2-tributylstannylpyrrol (1.05 eq) hinzu und erhöht auf 35 °C. Nach drei Tagen wird die Reaktionsmischung eingengt und auf Silicagel aufgezogen.

Nach säulenchromatographischer Reinigung (Silicagel, PE/E 2 : 1) erhält man 243 mg (0.87 mmol, 64 %) eines weißen Feststoffs.

Status : beiger Feststoff $C_{14}H_{21}N_1O_3Si_1$ [279.411]

m.p. = 65 °C

^{13}C -NMR : (50 MHz, APT, $CDCl_3$, ohne TMS) :

δ = -1.78 (-, $SiMe_3$), 17.88 (-, $C-CH_2SiMe_3$), 36.51 (-, NMe), 66.56 (+, $CH_2CH_2SiMe_3$), 102.03 (-, C-5), 106.57 (-, C-4'), 109.05 (-, C-3'), 116.71 (-, C-3), 123.56 (+, C-2'), 130.31 (-, C-5'), 151.11 (+, C-4), 171.51 (+, C-2)

1H -NMR : (200 MHz, $CDCl_3$, ohne TMS) :

δ = -0.14 (s, 9 H, $SiMe_3$), 0.83 - 1.14 (m, 2 H, CH_2SiMe_3), 3.69 (s, 3 H, NMe), 3.70 - 3.96 (m, 2H, $CH_2CH_2SiMe_3$), 5.87 (s, 1 H, H-5), 6.04 (d, $J < 0.3$ Hz, 1 H, H-3), 6.14 (dd, $J = 4.2/2.4$ Hz, 1 H, H-4'), 6.64 (dd, $J = 4.5/1.8$ Hz, 1 H, H-3'), 6.85 (t, $J = 2.4$ Hz, 1 H, H-5')

IR : (KBr) :

ν = 3108 w, 2952 m, 2924 w, 2896 w, 1752 vs, 1612 vs, 1412 s, 1336 m, 1280 m, 1248 m, 1168 s, 1116 m, 1064 m, 976 m, 860 s, 836 m, 740 m

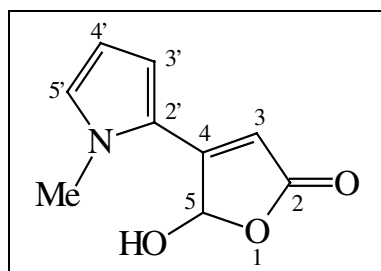
MS : (80 °C) :

m/z (%) = 280 ($M^+ + 1$, 16), 279 (M^+ , 36), 237 (19), 236 (37), 208 (32), 164 (35), 163 (55), 162 (48), 136 (15), 135 (41), 134 (47), 118 (32), 107 (35), 106 (50), 105 (100), 104 (36), 97 (23), 95 (27), 94 (20), 91 (29), 83 (27), 81 (32), 80 (33), 78 (35), 77 (35), 75 (35), 74 (29), 73 (58), 69 (34)

HRMS : $C_{14}H_{21}N_1O_3Si_1 = M^+$ ber. : 279.1291 gef. : 279.1290

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Entschützung von 5-(2-(Trimethylsilyl)ethoxy)furan-2(5H)-onen mit TBAF

Man bereitet eine 0.2 molare Lösung des 5-(2-(Trimethylsilyl)ethoxy)furan-2(5H)-ons in THF und fügt 3 Äquivalente TBAF (1 M in THF) hinzu. Die Mischung wird über Nacht bei RT gerührt und dann mit Wasser verdünnt. Es wird dreimal mit Diethylether extrahiert. Man trocknet die etherischen Extrakte mit Magnesiumsulfat und evaporiert am Rotationsverdampfer. Durch eine anschließende Säulenchromatographie ist das Produkt isolierbar.

4-N-Methylpyrrol-2-yl-5-hydroxyfuran-2(5H)-on 52

Die Darstellung erfolgt gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Entschützung von 5-(2-(Trimethylsilyl)ethoxy)furan-2(5H)-onen mit TBAF.

Ansatzgröße : 0.2 mmol 4-N-Methylpyrrol-2-yl-5-(2-(trimethylsilyl)ethoxy)furan-2(5H)-on 51

Säulenchromatographie : Silicagel, E

Ausbeute : 25 mg (0.14 mmol, 69 %)

Weiterer Syntheseweg : Allgemeine Arbeitsvorschrift zur sauren Hydrolyse von Acetalestern

Ansatzgröße : 0.5 mmol 4-N-Methylpyrrol-2-yl-5-methoxyfuran-2(5H)-on 50

Säulenchromatographie : Silicagel, E

Ausbeute : 25 mg (0.14 mmol, 19 %)

Status : brauner Feststoff C₉H₉N₁O₃ [179.175]

m.p. = 131 °C

¹³C-NMR : (50 MHz, APT, D₆-Aceton) :

δ = 37.06 (CH₃, NMe), 99.00 (CH, C-5), 107.57 (CH, C-4'), 109.57 (CH, C-3'), 117.67 (CH, C-3), 125.24 (C, C-4), 131.18 (CH, C-5'), 154.26 (C, C-2'), 172.14 (C, C-2)

¹H-NMR : (200 MHz, D₆-Aceton) :

δ = 3.88 (s, 3 H, NMe), 6.04 (s, 1 H, H-5), 6.20 (dd, J = 4/2.4 Hz, 1 H, H-3'), 6.44 (s, 1 H, H-3), 6.81 (dd, J = 4/1.6 Hz, 1 H, H-4'), 7.10 (t, J = 4 Hz, 1 H, H-5')

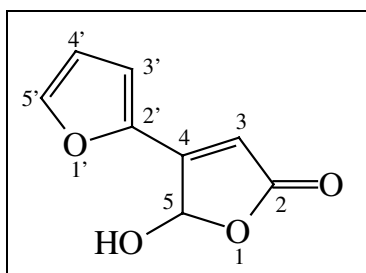
IR : (KBr) :

ν = 3262 bm, 2925 w, 1739 vs, 1712 s, 1621 vs, 1520 m, 1411 m, 1343 m, 1281 m, 1193 m, 1123 s, 1061 m, 950 m, 740 m

MS : (RT) :
 m/z (%) : 180 ($M^+ + 1$, 5), 179 (M^+ , 34), 167 (3), 128 (8), 127 (6), 106 (17), 105 (100), 104 (16), 78 (9), 77 (9), 69 (6)

HRMS : $C_9H_9N_1O_3 = M^+$ ber. : 179.0582 gef. : 179.0852

4-Furan-2-yl-5-hydroxyfuran-2(5H)-on 54



Die Darstellung erfolgt gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur sauren Hydrolyse der Acetalester. Statt halbkonzentrierter Salzsäure wird 2 N Salzsäure mit dem halben Volumen THF gemischt und für vier Stunden gekocht. Das Produkt wird durch Säulenchromatographie an Silicagel mit E/PE 3.5 : 1 gereinigt.

Ansatzgröße : 2.2 mmol 4-Furan-2-yl-5-methoxyfuran-2(5H)-on¹⁰³ 53
 Ausbeute : 319 mg (1.92 mmol, 88 %)

Status : gelblich-weißer Feststoff $C_8H_6O_4$ [166.026]

m.p. = 164 °C

¹³C-NMR : (100 MHz, DEPT, D6-DMSO) :
 δ = 97.21 (CH, C-5), 111.14 (CH, C-3), 113.18 (CH, C-4'), 116.30 (CH, C-3'), 145.97 (C, C-2'), 147.35 (CH, C-5'), 152.66 (C, C-4), 170.76 (C, C-2)

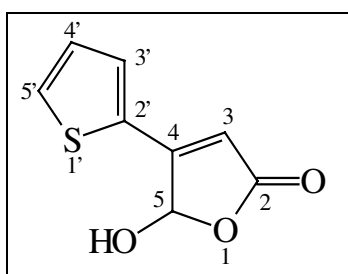
¹H-NMR : (400 MHz, D6-DMSO) :
 δ = 6.31 (s, 1 H, H-3), 6.42 (d, J = 7.35 Hz, 1 H, H-5), 6.72 (dd, J = 3.49/1.65 Hz, 1 H, H-4'), 7.01 (d, J = 3.49 Hz, 1 H, H-3'), 7.99 (d, J = 1.65 Hz, 1 H, H-5'), 8.08 (d, J = 7.35 Hz, 1 H, OH)

IR : (KBr) :
 ν = 3264 bs, 3136 m, 2924 w, 2747 w, 1755 m, 1716 vs, 1636 vs, 1468 m, 1328 m, 1220 m, 1188 s, 1160 vs, 1012 vs, 940 s, 836 m, 756 s, 728 m

MS : (RT) :
 m/z (%) : 167 ($M^+ + 1$, 5), 166 (M^+ , 22), 151 (5), 139 (12), 120 (20), 97 (11), 92 (100), 83 (15), 74 (9), 69 (19)

HRMS: $C_8H_6O_4 = M^+$ ber. : 166.0263 gef. : 166.0266

4-Thiophen-2-yl-5-hydroxyfuran-2(5H)-on **56**



Die Darstellung erfolgt gemäß der Synthese von 4-Furan-2-yl-5-hydroxyfuran-2(5H)-on.

Ansatzgröße : 1.09 mmol 4-Thiophen-2-yl-5-methoxyfuran-2(5H)-on¹⁰³ **55**
 Säulenchromatographie : Silicagel, Lösungsmittelgradient E/PE 3.5 : 1 → 10 : 1
 Ausbeute : 173 mg (0.95 mmol, 87 %)

Status : gelblicher Feststoff $C_8H_6O_3S_1$ [182.004]

m.p. = 118 °C

¹³C-NMR : (100 MHz, DEPT, D6-DMSO) :
 δ = 98.02 (CH, C-5), 112.36 (CH, C-3), 128.81 (CH, C-4'), 131.32 (CH, C-3'),
 132.27 (CH, C-5'), 132.46 (C,C-2'), 157.45 (C, C-4), 170.79 (C, C-2)

¹H-NMR : (400 MHz, D6-DMSO) :
 δ = 6.45 (s, 1 H, H-3), 6.48 (d, J = 8.64 Hz, 1 H, H-5), 7.35 (m, 1 H, H-4'), 7.68 (m, 1 H, H-3'), 7.92 (dd, J = 4.96/1.10 Hz, 1 H, H-5'), 8.17 (d, J = 8.64 Hz, 1 H, OH)

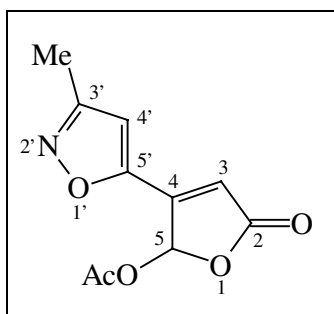
IR : (KBr) :
 ν = 3232 bm, 3128 w, 2928 w, 2852 w, 1755 m, 1716 vs, 1624 s, 1416 m, 1336 m, 1188 s, 1120 s, 972 m, 940 s, 720 m

MS : (RT) :

m/z (%) : 183 ($M^+ + 1$, 3), 182 (M^+ , 24), 164 (2), 154 (2), 136 (11), 109 (16), 108 (100), 95 (4), 82 (4), 73 (4), 69 (8)

HRMS: $C_8H_6O_3S_1 = M^+$ ber. : 182.0038 gef. : 182.0038

4-(3-Methylisoxazol-5-yl)-5-acetoxifuran-2(5H)-on **58**



Man suspendiert 663 mg 4-Brom-5-acetoxifuran-2(5H)-on **12** (3 mmol) und 60 mg Dichlorobistriphenylphosphinpalladium(II) durch Rühren in 30ml Acetonitril unter Argon-Atmosphäre in einem 50 ml-Zweihalskolben. Nach 15 min. Rühren werden 1.228 g 3-Methylisoxazol-5-yl-tributylstannan¹⁰ (1.05 eq), gelöst in 6 ml Acetonitril, zugetropft. Man erhöht auf 50 °C und rührt vier Tage. Zur Aufarbeitung destilliert man das Lösungsmittel bei vermindertem Druck am Rotationsverdampfer ab und zieht den dunklen Rückstand auf Silicagel auf. Eine säulenchromatographische Reinigung (Silicagel, PE/E 3 : 1) ergibt 248 mg (1.1 mmol, 37 %) eines hochviskosen Öls, das bei -20 °C zu einem weißen Feststoff erstarrt.

Status : weißer Feststoff $C_{10}H_9N_1O_5$ [223.185]

m.p. = 83 °C

¹³C-NMR : (100 MHz, DEPT, CDCl₃) :

δ = 11.16 (CH₃, Me), 20.48 (CH₃, MeCO), 91.59 (CH, C-5), 107.52 (CH, C-4'), 119.27 (CH, C-3), 146.76 (C, C-4), 159.22 (C, C-3'), 160.57 (C, C-5'), 168.18 (C, MeCO), 168.70 (C, C-2)

¹H-NMR : (400 MHz, CDCl₃) :

δ = 2.22 (s, 3 H, MeCO), 2.40 (s, 3 H, Me), 6.51 (s, 1 H, H-5), 6.64 (s, 1 H, H-3), 7.29 (d, J = 0.92 Hz, 1 H, H-4')

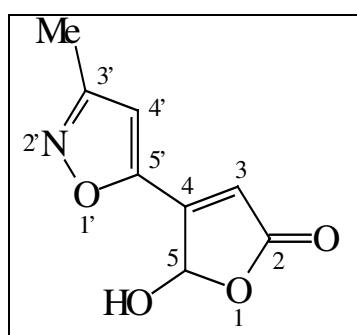
IR : (CHCl₃) :

ν = 3120 w, 3040 w, 2972 w, 2932 w, 1796 vs, 1776 vs, 1564 m, 1372 m, 1200 s, 1152 s, 1080 m, 1040 vs, 996 s, 884 m, 844 m

MS : (100 °C) :
 m/z (%) : 224 ($M^+ + 1$, 1), 223 (M^+ , 6), 195 (6), 181 ($M^+ + 1 - \text{MeCO}$, 100), 167 (40), 164 (75), 153 (82), 152 (49), 136 (26), 125 (59), 108 (75), 107 (76), 82 (29), 79 (22), 67 (9)

HRMS : $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{N}_1\text{O}_5 = M^+$ ber. : 223.0488 gef. : 223.0481

4-(3-Methylisoxazol-5-yl)-5-hydroxyfuran-2(5H)-on **59**



Die Darstellung erfolgt gemäß der Synthese von 4-Furan-2-yl-5-hydroxyfuran-2(5H)-on. Die Reaktionsmischung wird nach dem Erkalten dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Man trocknet über Magnesiumsulfat und engt am Rotationsverdampfer ein. Aus der konzentrierten Lösung fällt das Produkt weiß-gelb und kristallin aus. Die so erhaltene Substanz ist NMR-spektroskopisch rein.

Ansatzgröße : 0.24 mmol 4-(3-Methylisoxazol-5-yl)-5-acetoxifyuran-2(5H)-on **58**
 Ausbeute : 44 mg (0.24 mmol, 100 %)

Status : weiß-gelbe Kristalle $\text{C}_8\text{H}_7\text{N}_1\text{O}_4$ [181.148]

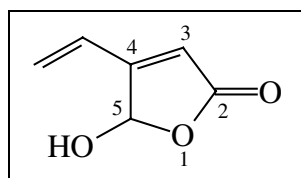
m.p. = 153 °C

^{13}C -NMR : (100 MHz, DEPT, D6-DMSO) :
 δ = 11.08 (CH_3 , Me), 97.55 (CH, C-5), 108.50 (CH, C-4'), 118.72 (CH, C-3), 149.47 (C, C-3'), 160.55 (C, C-4), 160.90 (C, C-5'), 169.84 (C, C-2)

^1H -NMR : (400 MHz, D6-DMSO) :
 δ = 2.31 (s, 3 H, Me), 6.48 (d, J = 8.20 Hz, 1 H, H-5), 6.80 (d, J = 0.37 Hz, 1 H, H-3), 6.86 (s, 1 H, H-4'), 8.25 (d, J = 8.20 Hz, 1 H, OH)

- IR :** (KBr) :
 $\nu = 3392 \text{ bm}, 3144 \text{ w}, 3124 \text{ w}, 2956 \text{ s}, 2924 \text{ vs}, 2852 \text{ s}, 1728 \text{ vs}, 1660 \text{ w}, 1564 \text{ w}, 1444 \text{ m}, 1324 \text{ m}, 1260 \text{ m}, 1144 \text{ s}, 1044 \text{ m}, 936 \text{ m}, 824 \text{ m}, 724 \text{ m}$
- MS :** (110 °C) :
 $m/z (\%) : 182 (M^++1, 2), 181 (M^+, 22), 135 (44), 125 (6), 108 (15), 107 (100), 97 (6), 82 (13), 79 (29), 71 (8), 69 (9)$
- HRMS :** $C_8H_7N_1O_4 = M^+$ ber. : 181.0379 gef. : 181.0375

4-Vinyl-5-hydroxyfuran-2(5H)-on 60



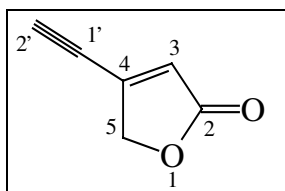
Die Darstellung erfolgt gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur sauren Hydrolyse von Acetalestern. Das Produkt ist sehr unbeständig und ließ daher keine vollständige spektroskopische Charakterisierung zu.

- Ansatzgröße : 1.5 mmol 4-Vinyl-5-methoxyfuran-2(5H)-on 5
 Ausbeute : 176 mg (1.4 mmol, 93 %)

Status : (farbloses) Öl $C_6H_6O_3$ [126.112]

- IR :** (CHCl₃) :
 $\nu = 3572 \text{ m}, 3040 \text{ m}, 1764 \text{ vs}, 1708 \text{ s}, 1644 \text{ w}, 1412 \text{ w}, 1360 \text{ m}, 1228 \text{ m}, 1164 \text{ m}, 1108 \text{ m}, 964 \text{ m}, 864 \text{ m}$
- MS :** (RT) :
 $m/z (\%) = 127 (M^++1, 2), 126 (M^+, 22), 125 (3), 110 (7), 109 (10), 98 (18), 97 (53), 91 (4), 81 (29), 80 (100), 69 (10)$

4-Ethinylfuran-2(5H)-on 61



Die Darstellung erfolgt gemäß der Exemplarischen Arbeitsvorschrift für die STILLE-Reaktion mit 10 mol% des Palladiumkatalysators.

Ansatzgröße : 1 mmol Tetronsäurebromid¹¹⁶ **4** / 0.31 ml Ethinyltributylstan-
nan^{117,118}. Außerdem werden zusätzlich 19 mg Kupfer(I)iodid
(0.1 mmol) hinzu gefügt.

Reaktionsdauer : 1 d bei RT

Säulenchromatographie : Silicagel, PE/E 2 : 1

Ausbeute : 41 mg (0.38 mmol, 38%)

Status : weißer Feststoff $C_6H_4O_2$ [108.097]

¹³C-NMR : (50 MHz, APT, CDCl₃) :

δ = 66.92 (+, C-2'), 72.77 (+, C-5), 93.09 (+, C-1'), 124.35 (-, C-3), 146.11 (+,
C-4), 172.61 (+, C-2)

¹H-NMR (80 MHz, CDCl₃) :

δ = 3.82 (s, 1 H, H-2'), 4.92 (d, J = 2 Hz, 2 H, H-5), 6.27 (t, J = 2 Hz, 1 H, H-3)

IR : (KBr) :

ν = 3230 m, 3120 w, 2957 m, 29227 m, 2107 m, 1781 s, 1751 vs, 1604 m, 1446
m, 1345 w, 1291 m, 1170 m, 1134 m, 1032 s, 893 m, 866 m, 720 m, 513 w

MS : (RT) :

m/z (%) : 109 (M⁺+1, 4), 108 (M⁺, 49), 107 (3), 80 (8), 79 (100), 78 (13), 77 (3)

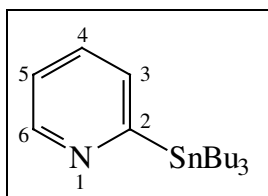
¹¹⁶ Hergestellt aus Tetronsäure durch Reaktion mit Oxalylbromid/DMF_{cat.} in DCM nach: Lattmann, E.; Hoffmann, H. M. R. *Synthesis* **1996**, 155.

¹¹⁷ Skattebøl, L.; Jones, E. R. H.; Whiting, M. *Org. Synth.* **IV**, 792

¹¹⁸ Brandsma, L. „*Preparative Acetylenic Chemistry*“, 2nd edition, Elsevier, Amsterdam - Oxford - New York - Tokio 1988

Versuche zu Kapitel 8

2-Tributylstannylpyridin 62



Die Synthese erfolgt gemäß der Literatur-Vorschrift¹⁰. Statt Bistributylzinnoxid wurde Tributylzinnchlorid verwendet. Die Isolierung gelingt durch Kugelrohr-Destillation (Ölpumpenvakuum, 156 °C).

Ansatzgröße : 50 mmol 2-Brompyridin
Ausbeute : 11.78 g (32 mmol, 64 %)

Status : gelbliches Öl $C_{17}H_{31}N_1Sn_1$ [368.130]

^{13}C -NMR : (100 MHz, APT, $CDCl_3$) :

δ = 9.79 (CH_2 , Bu_3Sn), 13.61 (CH_2 , Bu_3Sn), 27.36 (CH_2 , Bu_3Sn), 29.10 (CH_2 , Bu_3Sn), 121.99 (CH, C-5), 132.38 (CH, C-3), 133.26 (CH, C-4), 150.53 (CH, C-6), 174.10 (C, C-2)

1H -NMR : (400 MHz, $CDCl_3$) :

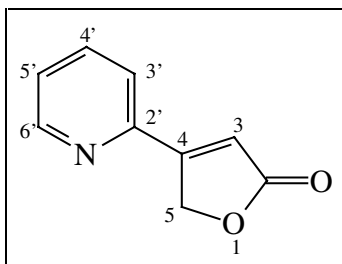
δ = 0.70 -1.80 (m, 27 H, Bu_3Sn), 7.08 -7.14 (m, 1 H, H-5), 7.36 - 7.52 (m, 1 + 1 H, H-3 und H-4), 8.72 - 8.75 (m, 1 H, H-6)

IR : (kap. Film) :

ν = 3158 w, 2958 vs, 2927 vs, 2873 s, 2856 s, 1566 w, 1553 w, 1462 m, 1414 w, 1377 w, 1150 w, 1075 w, 878 w, 750 w

MS : (RT) :

m/z (%) = 368 (M^+ ,1), 361 (22), 312 (61), 291 (45), 269 (100), 257 (48), 247 (13), 230 (44), 213 (58), 198 (66), 177 (72), 154 (64), 121 (62), 80 (32)

4-Pyridin-2-ylfuran-2(5H)-on 63

Eine Suspension von 38 mg Dichlorobistriphenylphosphinpalladium(II) und 163 mg Tetronsäurebromid (1 mmol) in 2 ml Toluol unter Argon wird bei RT 15 min. gerührt. Dann gibt man eine Lösung von 387 mg 2-Tributylstannylnpyridin 62 (1.05 eq) in 1 ml Toluol hinzu und erhöht auf 100 °C. Nach 3.5 Stunden wird die Reaktionsmischung eingeeengt und auf Silicagel aufgezogen. Durch säulenchromatische Reinigung (Silicagel, PE/E 1 : 1) erhält man 71 mg (0.44 mmol, 44 %) eines weißen Feststoffs.

Status : weißer Feststoff C₉H₇N₁O₂ [161.160]

m.p. = 144 °C (uneinheitlich; Zersetzung ab 120 °C)

¹³C-NMR : (100 MHz, DEPT, CDCl₃) :

δ = 71.73 (CH₂, C-5), 115.80 (CH, C-3), 122.47 (CH, C-5'), 125.53 (CH, C-4'), 136.94 (CH, C-3'), 149.03 (C, C-2'), 150.18 (CH, C-6'), 164.24 (C, C-4), 173.83 (C, C-2)

¹H-NMR : (400 MHz, CDCl₃) :

δ = 5.36 (d, J = 2 Hz, 2 H, H-5), 6.57 (t, J = 2 Hz, 1 H, H-3), 7.37 - 7.43 (m, 1 H, H-5'), 7.71 - 7.74 (m, 1 H, H-4'), 7.81 - 7.87 (m, 1 H, H-3'), 8.65 - 8.70 (m, 1 H, H-6')

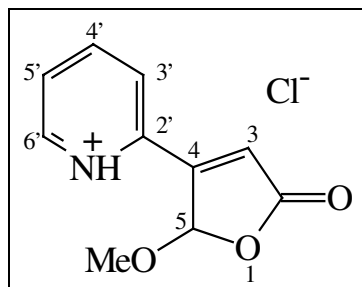
IR : (kap. Film) :

ν = 3108 w, 2956 w, 2924 w, 2856 w, 1796 s, 1748 vs, 1628 m, 1588 m, 1436 s, 1328 s, 1164 s, 1156 s, 1044 s, 992 s, 892 s, 788 s

MS : (RT) :

m/z (%) = 162 (M⁺+1, 24), 161 (M⁺, 43), 157 (24), 133 (44), 130 (27), 128 (28), 119 (19), 105 (34), 104 (100), 97 (28), 95 (25), 85 (28), 83 (27), 79 (33), 78 (47), 77 (30), 71 (29), 69 (28)

HRMS : C₉H₇N₁O₂ = M⁺ ber. : 161.0477 gef. : 161.0477

4-Pyridin-2-yl-5-methoxyfuran-2(5H)-on-Hydrochlorid 65

Die Darstellung erfolgt gemäß der Synthese von 4-Pyridin-2-ylfuran-2(5H)-on **63**.

Die vereinigten Eluate der Säulenchromatographie (Silicagel, PE/E 1 : 1) werden am Rotationsverdampfer auf etwa 100 ml Lösung konzentriert. Dann leitet man einige Minuten trockenes Salzsäure-Gas ein. Aus der Lösung fällt nun ein gelblich-brauner Feststoff aus. Man zieht das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer ab und spült den verbliebenen Feststoff dreimal mit Diethylether.

Ansatzgröße : 2 mmol

Ausbeute : 105 mg (0.46 mmol, 23 % über zwei Stufen)

Status : zerfließlicher, brauner kristalliner Feststoff $C_9H_7N_1O_2 \cdot HCl$ [227.647]

^{13}C -NMR : (100 MHz, DEPT, D6-DMSO) :

δ = 56.46 (CH₃, OMe), 103.18 (CH, C-5), 119.61 (CH, C-3), 124.33 (CH, C-4'), 126.16 (CH, C-5'), 138.16 (CH, C-3'), 147.73 (C, C-2'), 150.09 (CH, C-6'), 160.87 (C, C-4), 170.23 (C, C-2)

1H -NMR : (400 MHz, D6-DMSO) :

δ = 3.53 (s, 3 H, OMe), 6.62 (s, 1 H, H-5), 7.03 (s, 1 H, H-3), 7.32 (bs, 1 H, NH⁺), 7.55 - 7.60 (m, 1 H, H-5'), 7.91 (d, J = 7.9 Hz, 1 H, H-3'), 8.01 - 8.07 (m, 1 H, H-4'), 8.75 - 8.77 (m, 1 H, H-6')

1H -NMR : (400 MHz, CD₃OD) :

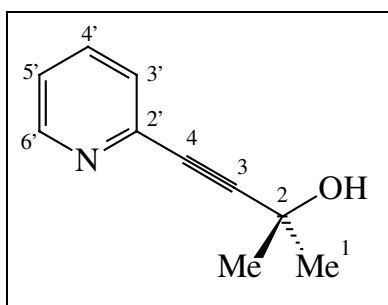
δ = 3.63 (s, 3 H, OMe), 6.51 (d, J = 0.92 Hz, 1 H, H-5), 7.00 (d, J = 0.92 Hz, 1 H, H-3), 7.78 - 7.83 (m, 1 H, H-5'), 8.06 - 8.10 (m, 1 H, H-3'), 8.27 - 8.33 (m, 1 H, H-4'), 8.81 - 8.85 (m, 1 H, H-6')

IR : (KBr) :

ν = 3420 w, 3060 w, 2944 w, 2844 w, 2360 w, 2340 w, 1766 vs, 1752 vs, 1604 w, 1316 m, 1128 s, 984 m, 960 m, 788 m

MS : (110 °C) :
 m/z (%) = 191 (M⁺+1-HCl, 8), 190 (M⁺-HCl, 12), 177 (11), 176 (32), 163 (33), 162 (34), 161 (90), 160 (38), 148 (8), 133 (45), 132 (49), 131 (41), 130 (27), 117 (30), 105 (52), 104 (98), 103 (100), 90 (28), 78 (76), 76 (49), 69 (26)

4-(Pyridin-2-yl)-2-methylbut-3-in-2-ol 69



Unter Argon werden 11 mg Dichlorobis(triphenylphosphin)palladium(II) (15 μ mol), 30 mg Triphenylphosphin (114 μ mol) und 8 mg Kupfer(I)iodid (42 μ mol) in 10 ml Triethylamin vorgelegt. Man gibt 0.58 ml 2-Methylbut-3-in-2-ol (1.2 eq) bei RT zu und erhöht auf 45 °C. Jetzt werden 0.5 ml 2-Brompyridin (5 mmol) zügig zugetropft. Nach beendeter Zugabe wird die Mischung drei Stunden unter Rückfluß erhitzt.

Nach dem Abkühlen gibt man Wasser zu und extrahiert dreimal mit Diethylether. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingedunstet. Man chromatographiert das Rohprodukt an Silicagel (Konzentrationsgradient PE/E 1 : 1 \rightarrow E) und erhält 806 mg eines weißen Feststoffs (100 %).

Bei scale-up-Experimenten ist es sinnvoller, das Rohprodukt in den Folge-Versuche einzusetzen.

Status : weißer Feststoff C₁₀H₁₁N₁O₁ [161.203]

m.p. = 52 °C

¹³C-NMR : (100 MHz, DEPT, CDCl₃) :

δ = 31.24 (CH₃, C-1 und Me), 65.13 (C, C-2), 81.22 (C, C-3), 94.55 (C, C-4), 122.84 (CH, C-4'), 127.08 (CH, C-5'), 136.26 (CH, C-3'), 142.99 (C, C-2'), 149.72 (CH, C-6')

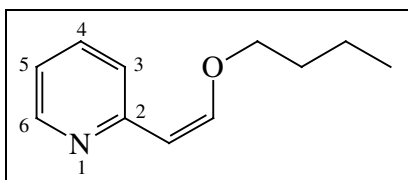
¹H-NMR : (400 MHz, CDCl₃) :

δ = 1.66 (s, 6 H, H-1 und Me), 3.89 (s, 1 H, OH), 7.19 - 7.24 (m, 1 H, H-4'), 7.37 - 7.42 (m, 1H, H-5'), 7.60 - 7.66 (m, 1 H, H-3'), 8.56 (m, 1 H, H-6')

IR : (KBr) :
 $\nu = 3388 \text{ m}, 3264 \text{ s}, 2980 \text{ m}, 2928 \text{ w}, 1584 \text{ s}, 1560 \text{ m}, 1464 \text{ vs}, 1432 \text{ s}, 1276 \text{ m}, 1168 \text{ s}, 1152 \text{ s}, 964 \text{ s}, 912 \text{ m}, 788 \text{ vs}, 632 \text{ w}$

MS : (120 °C) :
 $m/z (\%) : 162 (M^++1, 10), 161 (M^+, 40), 160 (14), 147 (41), 146 (100), 144 (33), 143 (22), 142 (20), 130 (36), 128 (19), 119 (41), 118 (74), 117 (46), 105 (39), 104 (96), 103 (59), 102 (23), 91 (40), 89 (31), 79 (35), 78 (57), 77 (41), 76 (47), 75 (43), 74 (39)$

Z-Pyridin-2-ylacetaldehyd-n-butylenolether **70**



Man stellt durch einstündiges Erhitzen unter Rückfluß eine einmolare Lösung von NaOH in n-Butanol (4 eq) her. Dann wird eine Lösung von 403 mg 4-(Pyridin-2-yl)-2-methylbut-3-in-2-ol **69** in n-Butanol (0.5 M, 2.5 mmol) schnell zugetropft und 15 min. unter Rückfluß gekocht. Man fügt Wasser zu und extrahiert mehrmals mit Diethylether. Nach der Trocknung der Etherphasen mit Magnesiumsulfat und Eindampfen am Rotationsverdampfer wird die verbleibende Flüssigkeit an Silicagel chromatographiert (E/PE 1 : 1). Man gewinnt 435 mg (1.95 mmol, 78 %) des Produkts.

Status : gelbe Flüssigkeit $C_{11}H_{15}N_1O_1$ [177.246]

^{13}C -NMR : (100 MHz, DEPT, $CDCl_3$) :
 $\delta = 13.78 (CH_3, {}^nBu), 19.07 (CH_2, CH_2CH_3), 31.92 (CH_2, CH_2CH_2CH_3), 74.02 (CH_2, OCH_2), 106.73 (CH, CHO{}^nBu), 120.20 (CH, CHCHO{}^nBu), 123.44 (CH, C-4), 135.92 (CH, C-5), 148.94 (CH, C-3), 149.90 (CH, C-6), 155.40 (C, C-2)$

1H -NMR : (400 MHz, $CDCl_3$) :
 $\delta = 0.97 (t, J = 7.35 \text{ Hz}, 3 \text{ H}, CH_3), 1.42 - 1.51 (m, 2 \text{ H}, CH_2CH_3), 1.66 - 1.75 (m, 2 \text{ H}, CH_2CH_2CH_3), 3.96 - 4.00 (t, J = 6.5 \text{ Hz}, 2 \text{ H}, OCH_2), 5.50 (d, J = 7.17 \text{ Hz}, 1 \text{ H}, CHO{}^nBu), 6.50 (d, J = 7.17 \text{ Hz}, 1 \text{ H}, CHCHO{}^nBu), 6.98 - 7.03 (m, 1 \text{ H}, H-4), 7.57 - 7.63 (m, 1 \text{ H}, H-5), 7.95 - 7.99 (m, 1 \text{ H}, H-3), 8.47 - 8.51 (m, 1 \text{ H}, H-6)$

IR : (KBr) :
 $\nu = 3048$ w, 2960 s, 2932 s, 2872 m, 1648 vs, 1584 vs, 1560 w, 1468 m, 1432 m, 1376 m, 1300 m, 1268 m, 1096 vs, 804 s, 740 m

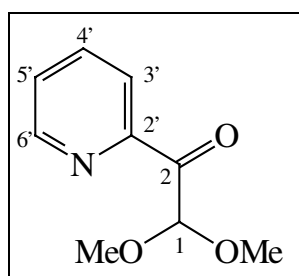
MS : (RT) :
m/z (%) : 178 ($M^+ + 1$, 14), 177 (M^+ , 31), 176 (8), 148 (28), 135 (29), 134 (76), 122 (28), 121 (52), 120 (100), 106 (31), 105 (28), 104 (24), 94 (20), 93 (42), 92 (49), 91 (27), 79 (28), 78 (32), 77 (21), 65 (42)

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung 2-Pyridinyl-substituierter 1,1-Dimethoxyethanone

Man kühlt eine 0.5-molare Lösung eines 2-Brompyridins in Diethylether auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ ab und tropft über 15 min. n-Butyllithium-Lösung in n-Hexan (1.6 M, 1 eq) hinzu und rührt 30 min. lang bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$. Dann wird Dimethoxyessigsäurepiperidid¹¹⁹ **71** in Diethylether (1 M, 1.1 eq) langsam bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ zugegeben. Man läßt unter Rühren auf RT kommen und beendet die Reaktion durch halbstündiges Erhitzen auf Rückfluß.

Man versetzt das abgekühlte Reaktionsgemisch mit kalter ges. NH_4Cl -Lösung und extrahiert dreimal mit Diethylether. Die vereinigten Extrakte werden mit Magnesiumsulfat getrocknet und dann eingengt. Durch Säulenchromatographie kann das Produkt isoliert werden.

1,1-Dimethoxy-2-pyridin-2-ylethanon **72**



Die Synthese erfolgt gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Darstellung 2-Pyridinyl-substituierter 1,1-Dimethoxyethanone.

¹¹⁹ Verbindung **71** wird durch folgende Zweistufen-Sequenz hergestellt: Dichloressigsäure wird in methanolischer Natriummethanolat-Lösung zum Natriumdihydroxyacetat umgewandelt. Durch Neutralisation mit methanolischer HCl-Lösung und Zugabe von Thionylchlorid entsteht Dimethoxyessigsäuremethylester (nach: Groß, H; Freiberg, J. *Chem. Ber.* **1966**, *99*, 3260). Rückflussieren des Essigesters mit Piperidin ergibt Dimethoxyessigsäurepiperidid **71** (nach: Serratosa, F. *Tetrahedron* **1961**, *16*, 185)

Ansatzgröße : 5 mmol 2-Brompyridin
Säulenchromatographie : Silicagel, PE/E 2 : 1
Ausbeute : 680 mg (3.75 mmol, 75 %)

Reihenversuche zur Optimierung der Ausbeute unter GRIGNARD/BARBIER-Bedingungen :

In einem 10 ml-Einhalskolben mit Septum werden Magnesiumspäne, Natriumiodid und katalytische Mengen Iod ausgeheizt und unter Argon-Atmosphäre gesetzt. Man gibt Lösungsmittel und 0,1 ml 2-Chlorpyridin (1 mmol) hinzu. Dann wird die Reaktion unter den in Kapitel 9.4, Tabelle 9.1 angegebenen Bedingungen durchgeführt.

Zur Aufarbeitung wird die Mischung mit ges. NH_4Cl -Lösung versetzt und mehrfach mit Diethylether ausgeschüttelt. Man trocknet über Magnesiumsulfat und verdampft das Lösungsmittel im Vakuum am Rotationsverdampfer. Das verbleibende Öl wird auf Silicagel aufgezogen und säulenchromatographisch (Silicagel, PE/E 2 : 1) gereinigt.

Status : braunrotes Öl $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{N}_1\text{O}_3$ [181.191]

^{13}C -NMR : (100 MHz, DEPT, CDCl_3) :

δ = 54.38 (CH_3 , OMe), 98.39 (CH , $(\text{MeO})_2\text{CH}$), 123.28 (CH , C-3), 127.49 (CH , C-5), 137.03 (CH , C-4), 149.27 (CH , C-6), 152.14 (C, C-2), 193.10 (C, CO)

^1H -NMR : (400 MHz, CDCl_3) :

δ = 3.51 (s, 6 H, OMe), 6.10 (s, 1 H, $(\text{MeO})_2\text{CH}$), 7.49 - 7.54 (m, 1 H, H-3), 7.84 - 7.90 (m, 1 H, H-5), 8.08 - 8.12 (m, 1 H, H-4), 8.72 - 8.76 (m, 1 H, H-6)

IR : (kap. Film) :

ν = 3056 w, 2992 w, 2936 s, 2832 m, 1716 vs, 1584 m, 1464 m, 1436 m, 1200 s, 1124 s, 1035 vs, 996 s, 876 m, 744 m, 616 s

MS : (RT) :

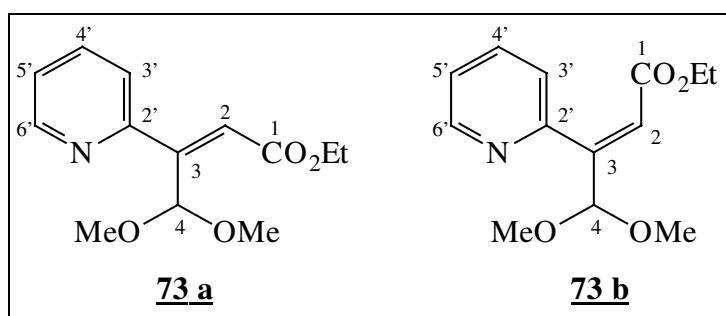
m/z (%) : 181 (M^+ , 9), 166 (17), 150 (34), 138 (28), 131 (33), 123 (24), 108 (28), 106 (28), 93 (33), 80 (23), 79 (41), 78 (58), 76 (32), 75 (100), 66 (29)

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur WADSWORTH-HORNER-EMMONS-Reaktion

0.78 ml Triethylphosphonoacetat (1.3 eq) in 6 ml THF werden unter Argon tropfenweise bei 0 °C mit 2.44 ml n-Butyllithium-Lösung (1.6 M in n-Hexan) versetzt. Man rührt die Lösung 45 min. bei RT und tropft dann eine Lösung des 1,1-Dimethoxyethanons (3 mmol, 2 M in THF) über 15 min. zu. Nach beendeter Zugabe wird für zwei Stunden auf Rückfluß erhitzt.

Man läßt abkühlen und trägt die Mischung in eiskalte ges. NH_4Cl -Lösung ein. Dreifache Diethylether-Extraktion, Trocknung der vereinigten organischen Phasen und Evaporation des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer hinterlassen ein dunkelgelbes Öl, das säulenchromatographisch (Silicagel, PE/E) gereinigt wird. Die E/Z-Isomere lassen sich problemlos trennen.

E/Z-4,4-Dimethoxy-3-pyridin-2-ylbut-2-ensäuremethylester 73 a/73 b



Die Darstellung erfolgt gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur WADSWORTH-HORNER-EMMONS-Reaktion.

Ansatzgröße : 7 mmol 1,1-Dimethoxy-2-pyridin-2-ylethanon **72**
 Ausbeute : Z-Isomer : 563 mg (2.24 mmol, 32 %)
 E-Isomer : 1.148 g (4.57 mmol, 65 %)
 Gesamtausbeute : 97 %

Die Säulenchromatographie wurde mit PE/E 4 : 1 an Silicagel ausgeführt.

E-Isomer : $R_F(\text{RT, PE/E 1 : 1}) = 0.25$

Z-Isomer : $R_F(\text{RT, PE/E 1 : 1}) = 0.41$

Z-4,4-Dimethoxy-3-pyridin-2-ylbut-2-ensäuremethylester 73 a

Status : gelbes hochviskoses Öl $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{N}_1\text{O}_4$ [251.282]

^{13}C -NMR : (100 MHz, DEPT, CDCl_3) :

$\delta = 13.82$ (CH_3 , CH_2CH_3), 53.46 (CH_3 , OMe), 60.28 (CH_2 , CH_2CH_3), 102.62 (CH, C-4), 121.70 (CH, C-4'), 122.66 (CH, C-5'), 123.89 (CH, C-3'), 135.61 (CH, C-2), 148.88 (CH, C-6'), 149.91 (CH, C-2'), 155.16 (C, C-3), 165.85 (C, C-1)

$^1\text{H-NMR}$: (400 MHz, CDCl_3) :

δ = 1.10 (t, $J = 7.17$ Hz, 3 H, CH_3), 3.37 (s, 6 H, OMe), 4.04 (q, $J = 7.17$ Hz, 2 H, CH_2), 5.32 (d, $J = 1.1$ Hz, 1 H, H-4), 6.40 (d, $J = 1.1$ Hz, 1 H, H-2), 7.22 - 7.27 (m, 1 H, H-4'), 7.31 - 7.37 (m, 1 H, H-5'), 7.65 - 7.71 (m, 1 H, H-3'), 8.60 - 8.63 (m, 1 H, H-6')

IR : (kap. Film) :

ν = 3372 bw, 3060 w, 2980 m, 2936 m, 2904 m, 2832 m, 1724 vs, 1648 w, 1584 m, 1468 m, 1432 m, 1328 m, 1244 s, 1172 s, 1128 s, 1060 s, 992 m, 964 m, 884 w, 748 w

MS : (RT) :

m/z (%) : 237 (5), 236 ($\text{M}^+ - \text{CH}_3$, 29), 220 (5), 206 (10), 190 (29), 176 (5), 160 (16), 133 (10), 132 (15), 119 (10), 105 (36), 92 (10), 78 (20), 75 (100)

HRMS : $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_1\text{O}_3 = \text{M}^+ - \text{CH}_3$ ber. : 236.0927 gef. : 236.0923

E-4,4-Dimethoxy-3-pyridin-2-ylbut-2-ensäuremethylester **73 b**

Status : gelbes hochviskoses Öl $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{N}_1\text{O}_4$ [251.282]

$^{13}\text{C-NMR}$: (100 MHz, DEPT, CDCl_3) :

δ = 14.21 (CH_3 , CH_2CH_3), 56.11 (CH_3 , OMe), 60.57 (CH_2 , CH_2CH_3), 101.60 (CH, C-4), 123.22 (CH, C-4'), 123.71 (CH, C-5'), 124.87 (CH, C-3'), 135.95 (CH, C-2), 149.19 (CH, C-6'), 150.12 (CH, C-2'), 152.85 (C, C-3), 166.30 (C, C-1)

$^1\text{H-NMR}$: (400 MHz, CDCl_3) :

δ = 1.32 (t, $J = 7.17$ Hz, 3 H, CH_3), 3.50 (s, 6 H, OMe), 4.25 (q, $J = 7.17$ Hz, 2 H, CH_2), 6.32 (s, 1 H, H-4), 7.03 (s, 1 H, H-2), 7.22 - 7.25 (m, 1 H, H-4'), 7.65 (m, 1 H, H-5'), 8.00 (m, 1 H, H-3'), 8.59 (m, 1 H, H-6')

IR : (kap. Film) :

ν = 3056 w, 2984 m, 2936 m, 2908 m, 2832 m, 1712 vs, 1636 w, 1584 m, 1468 m, 1432 m, 1384 m, 1280 s, 1180 s, 1116 s, 1068 s, 992 m, 960 m, 744 m

MS : (RT) :

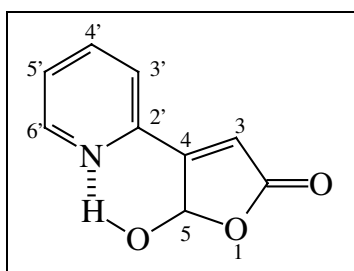
m/z (%) : 237 (13), 236 ($\text{M}^+ - \text{CH}_3$, 97), 220 (13), 206 (20), 190 (95), 176 (11), 161 (34), 133 (22), 119 (14), 118 (14), 105 (92), 92 (28), 78 (36), 75 (100)

HRMS : $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_1\text{O}_3 = \text{M}^+ - \text{CH}_3$ ber. : 236.0927 gef. : 236.0923

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur sauren Hydrolyse der Acetalester

Man erhitzt 1 mmol des Acetalesters in 5 ml halbkonzentrierter Salzsäure für ein bis zwei Stunden auf Rückfluß. Dann dampft man die Lösung am Rotationsverdampfer bei 60 °C Badtemperatur im Wasserstrahlvakuum ein. Man spült den festen Rückstand einmal mit kaltem Diethylether. Die so erhaltenen Substanzen sind NMR-spektroskopisch rein.

4-Pyridin-2-yl-5-hydroxyfuran-2(5H)-on **68**



Die Darstellung erfolgt gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur sauren Hydrolyse der Acetalester.

Ansatzgröße : 0.8 mmol Z-4,4-Dimethoxy-3-pyridin-2-ylbut-2-ensäuremethylester
73 a

Ausbeute : 139 mg (0.78 mmol, 98 %)

Ansatzgröße : 0.8 mmol E-4,4-Dimethoxy-3-pyridin-2-ylbut-2-ensäuremethylester
73 b

Ausbeute : 138 mg (0.78 mmol, 98 %)

Ansatzgröße : 0.39 mmol 4-Pyridin-2-yl-5-methoxyfuran-2(5H)-on-Hydrochlorid
65

Ausbeute : 69 mg (0.39 mmol, 100 %)

Status : beige Kristalle C₉H₇N₁O₃ [177.159]

m.p. = Zersetzung

¹³C-NMR : (100 MHz, DEPT, D6-DMSO) :

δ = 98.16 (CH, C-5), 118.30 (CH, C-3), 124.10 (CH, C-4'), 125.66 (CH, C-5'),
137.40 (CH, C-3'), 148.61 (C, C-2'), 150.33 (CH, C-6'), 163.41 (C, C-4),
170.66 (C, C-2)

$^1\text{H-NMR}$: (400 MHz, D6-DMSO) :

δ = 6.70 (d, J = 8.46 Hz, 1 H, H-5), 6.85 (s, 1 H, H-3), 7.49 - 7.54 (m, 1 H, H-4'), 7.85 (d, J = 7.9 Hz, 1 H, H-5'), 7.95 - 8.00 (m, 1 H, H-3'), 8.08 (d, J = 8.46 Hz, 1H, OH), 8.72 - 8.77 (m, 1 H, H-6')

IR : (KBr) :

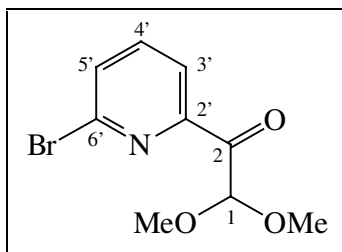
ν = 3408 bw, 3080 m, 2892 m, 2744 m, 1808 w, 1768 vs, 1744 s, 1628 w, 1592 m, 1472 m, 1304 m, 1236 m, 1184 m, 1144 s, 1004 m, 944 s, 864 m, 792 m

MS : (120 °C) :

m/z (%) : 178 ($M^+ + 1$, 4), 177 (M^+ , 29), 176 (34), 170 (5), 161 (8), 160 (6), 150 (21), 149 (40), 148 (43), 133 (18), 132 (29), 131 (28), 130 (8), 121 (20), 111 (10), 109 (13), 106 (28), 105 (39), 104 (100), 103 (67), 102 (18), 97 (15), 95 (18), 83 (19), 79 (33), 78 (46), 77 (30), 75 (38), 74 (29)

HRMS : $\text{C}_9\text{H}_7\text{N}_1\text{O}_3 = M^+$ ber. : 177.0422 gef. : 177.0422

1,1-Dimethoxy-2-(6-brompyridin-2-yl)ethanon **74**



Zu einer auf -78 °C gekühlten Lösung von 6.25 ml n-Butyllithium-Lösung (1 eq, 1.6 M in n-Hexan) in 6 ml THF wird eine Lösung von 2.369 g 2,6-Dibrompyridin (10 mmol) in 14 ml THF tropfenweise über eine Stunde zugegeben. Nach 45 min. Rühren bei -78 °C werden dann 2.17 g Dimethoxyessigsäurepiperidid **71** (1.16 eq) in 2 ml THF eingespritzt. Man läßt die Mischung auftauen und erhöht für eine halbe Stunde auf 50 °C.

Nach dem Abkühlen wird die Reaktionsmischung auf eiskalte ges. NH_4Cl -Lösung gegossen und dreimal mit Diethylether extrahiert. Man trocknet über Magnesiumsulfat und engt am Rotationsverdampfer ein. Aus dem Rückstand werden 1.88 g (7.25 mmol, 73 %) einer gelben Flüssigkeit mittels Säulenchromatographie (Silicagel, PE/E 3.5 : 1) isoliert.

Status : gelbes viskoses Öl

$\text{C}_9\text{H}_{10}\text{N}_1\text{O}_3\text{Br}_1$

[260.087]

$^{13}\text{C-NMR}$: (100 MHz, DEPT, CDCl_3) :

δ = 55.02 (CH_3 , OMe), 98.72 (CH , $\underline{\text{C}}\text{H}(\text{OMe})_2$), 122.09 (CH , C-3), 132.21 (CH , C-5), 139.31 (CH , C-4), 141.50 (C, C-2), 152.79 (C, C-6), 191.59 (C, CO)

$^1\text{H-NMR}$: (400 MHz, CDCl_3) :

δ = 3.55 (s, 6 H, OMe), 5.96 (s, 1 H, $\underline{\text{C}}\text{H}(\text{OMe})_2$), 7.68 - 7.77 (m, 2 H, H-3 und H-5), 8.02 - 8.04 (m, 1 H, H-4)

IR : (kap. Film) :

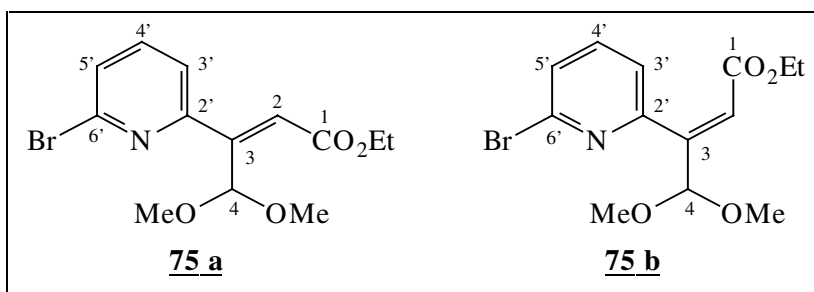
ν = 3080 w, 2992 w, 2936 m, 2832 m, 1720 vs, 1572 m, 1556 vs, 1432 s, 1280 m, 1204 m, 1156 s, 1120 vs, 1076 s, 984 m, 884 m, 808 w, 752 s, 728 m, 640 m

MS : (RT) :

m/z (%) : 230, 228 (M^+ -OMe, 3, 3), 202, 200 (2, 2), 173, 171 (1, 1), 159, 157 (2, 2), 158, 156 (5, 4), 79 (5), 76 (7), 75 (100)

HRMS : $\text{C}_8\text{H}_7\text{N}_1\text{O}_2^{79}\text{Br}_1 = \text{M}^+$ -OMe ber. : 227.9667 gef. : 227.9667

E/Z-4,4-Dimethoxy-3-(6-brompyridin-2-yl)but-2-ensäuremethylester 75 a/ 75 b



Die Darstellung erfolgt gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur WADSWORTH-HORNER-EMMONS-Reaktion.

Ansatzgröße : 5 mmol 1,1-Dimethoxy-2-(6-brompyridin-2-yl)ethanon **74**
 Ausbeute : Z-Isomer : 372 mg (1.13 mmol, 23 %)
 E-Isomer : 1.20 g (3.63 mmol, 73 %)
 Gesamtausbeute : 96 %

Die Säulenchromatographie wurde mit PE/E 4 : 1 an Silicagel ausgeführt.

E-Isomer : $R_F(\text{RT, PE/E 1 : 1}) = 0.41$

Z-Isomer : $R_F(\text{RT, PE/E 1 : 1}) = 0.53$

Z-4,4-Dimethoxy-3-(6-brompyridin-2-yl)but-2-ensäuremethylester **75 a**

Status : gelbes viskoses Öl $C_{13}H_{16}N_1O_4Br_1$ [330.178]

^{13}C -NMR : (100 MHz, DEPT, $CDCl_3$) :

δ = 13.92 (CH_3 , $CH_2\text{C}H_3$), 53.55 (CH_3 , OMe), 60.53 (CH_2 , $\text{C}H_2\text{C}H_3$), 102.32 (CH, C-4), 122.73 (CH, C-5'), 122.83 (CH, C-3'), 127.13 (CH, C-4'), 137.91 (CH, C-2), 141.00 (C, C-3), 147.81 (C, C-2'), 155.86 (C, C-6'), 165.68 (C, C-1)

1H -NMR : (400 MHz, $CDCl_3$) :

δ = 1.15 (t, J = 7.17 Hz, 3 H, $CH_2\text{C}H_3$), 3.36 (s, 6 H, OMe), 4.09 (q, J = 7.17 Hz, 2 H, $\text{C}H_2\text{C}H_3$), 5.27 (d, J = 1.1 Hz, 1 H, H-4), 6.39 (d, J = 1.1 Hz, 1 H, H-2), 7.30 - 7.58 (m, 3 H, H-3', H-4', H-5')

IR : (kap. Film) :

ν = 2980 m, 2936 m, 2904 w, 2832 w, 1724 vs, 1648 w, 1576 m, 1436 s, 1324 m, 1228 m, 1176 s, 1120 vs, 1060 s, 984 m, 804 w

MS : (RT) :

m/z (%) : 331, 329 (M^+ , 0, 0), 316, 314 (M^+ -Me, 15, 16), 286, 284 (6, 7), 270, 268 (23, 21), 240, 238 (11, 12), 212, 210 (6, 7), 184, 182 (11, 11), 103 (20), 77 (8), 76 (100)

HRMS : $C_{12}H_{13}N_1O_4^{79}Br_1 = M^+$ -Me ber. : 314.0020 gef. : 314.0028

E-4,4-Dimethoxy-3-(6-brompyridin-2-yl)but-2-ensäuremethylester **75 b**

Status : gelbes viskoses Öl $C_{13}H_{16}N_1O_4Br_1$ [330.178]

^{13}C -NMR : (100 MHz, DEPT, $CDCl_3$) :

δ = 14.15 (CH_3 , $CH_2\text{C}H_3$), 56.15 (CH_3 , OMe), 60.70 (CH_2 , $\text{C}H_2\text{C}H_3$), 101.21 (CH, C-4), 123.93 (CH, C-5'), 123.99 (CH, C-3'), 126.18 (CH, C-4'), 138.36 (CH, C-2), 141.20 (C, C-3), 148.16 (C, C-2'), 153.43 (C, C-6'), 166.00 (C, C-1)

1H -NMR : (400 MHz, $CDCl_3$) :

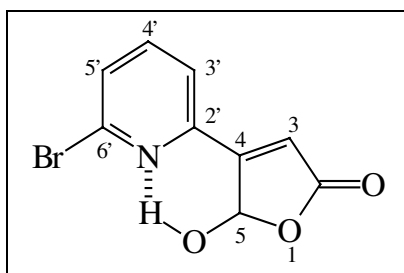
δ = 1.34 (t, J = 7.17 Hz, 3 H, $CH_2\text{C}H_3$), 3.49 (s, 6 H, OMe), 4.25 (q, J = 7.17 Hz, 2 H, $\text{C}H_2\text{C}H_3$), 6.30 (d, J = 0.55 Hz, 1 H, H-4), 7.27 (d, J = 0.55 Hz, 1 H, H-2), 7.40 - 7.55 (m, 2 H, H-3', H-5'), 8.01 (m, 1 H, H-4')

IR : (kap. Film) :
 $\nu = 2984 \text{ m}, 2936 \text{ m}, 2904 \text{ w}, 2832 \text{ w}, 1716 \text{ vs}, 1640 \text{ w}, 1572 \text{ m}, 1552 \text{ s}, 1515 \text{ w}, 1432 \text{ s}, 1288 \text{ s}, 1188 \text{ vs}, 1160 \text{ s}, 1112 \text{ vs}, 1068 \text{ s}, 960 \text{ m}, 800 \text{ m}$

MS : (RT) :
 m/z (%) : wie das Z-Isomere

HRMS : $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_1\text{O}_4$ $^{79}\text{Br}_1 = \text{M}^+ - \text{Me}$ ber. : 314.0020 gef. : 314.0028

4-(6-Brompyridin-2-yl)-5-hydroxyfuran-2(5H)-on 76



Die Darstellung erfolgt gemäß der sauren Hydrolyse der Acetalester. Man erhitzt ca. eine Stunde auf Rückfluß.

Ansatzgröße : 1.13 mmol Z-4,4-Dimethoxy-3-(6-brompyridin-2-yl)but-2-ensäuremethylester 75 a

Ausbeute : 179 mg (0.7 mmol, 62 %)

Status : weißer Feststoff $\text{C}_9\text{H}_6\text{N}_1\text{O}_3\text{Br}_1$ [256.055]

m.p. = Zersetzung

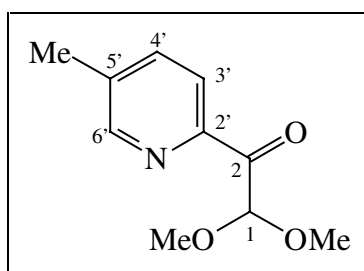
^{13}C -NMR : (100 MHz, DEPT, D6-DMSO) :
 $\delta = 97.93 \text{ (CH, C-5)}, 119.66 \text{ (CH, C-3)}, 123.20 \text{ (CH, C-3')}, 126.32 \text{ (CH, -5')}, 141.03 \text{ (CH, C-4')}, 149.13 \text{ (C, C-2')}, 150.71 \text{ (C, C-6')}, 161.61 \text{ (C, C-4)}, 170.21 \text{ (C, C-2)}$

^1H -NMR : (400 MHz, CDCl_3) :
 $\delta = 6.66 \text{ (bs, 1 H, H-5)}, 6.88 \text{ (d, } J = 0.73 \text{ Hz, 1 H, H-3)}, 7.65 \text{ (m, 1 H, H-3')}, 7.85 \text{ (m, 1 H, H-5')}, 8.0 \text{ (m, 1 H, H-4')}, 8.14 \text{ (bs, 1 H, OH)}$

IR : (KBr) :
 $\nu = 3264$ bs, 3128 w, 3072 w, 2921 w, 1755 w, 1724 vs, 1636 w, 1564 m, 1436 m, 1444 m, 1300 m, 1152 s, 1036 m, 936 s, 876 m, 804 s

MS : (RT) :
 m/z (%) : 257, 255 ($M^+ + 1$, 3, 3), 256, 254 (M^+ , 5, 5), 228, 226 (9, 9), 210 (25), 184 (26), 183 (25), 182 (51), 165 (14), 155 (7), 140 (33), 139 (45), 138 (81), 137 (84), 112 (10), 103 (15), 102 (100), 76 (24), 75 (24)

1,1-Dimethoxy-2-(5-methylpyridin-2-yl)ethanon 77



Die Synthese erfolgt gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Darstellung 2-Pyridinyl-substituierter 1,1-Dimethoxyethanone.

Ansatzgröße : 5 mmol 2-Brom-5-methylpyridin

Säulenchromatographie : Silicagel, PE/E 2 : 1

Ausbeute : 703 mg (3.6 mmol, 72 %)

Status : gelbes viskoses Öl $C_{10}H_{13}N_1O_3$ [195.218]

^{13}C -NMR: (100 MHz, DEPT, $CDCl_3$) :
 $\delta = 18.60$ (CH₃, Me), 54.06 (CH₃, OMe), 98.12 (CH, C-2), 122.82 (CH, C-3'), 137.12 (CH, C-4'), 137.97 (C, C-5'), 149.59 (CH, C-6'), 192.68 (C, C-1)

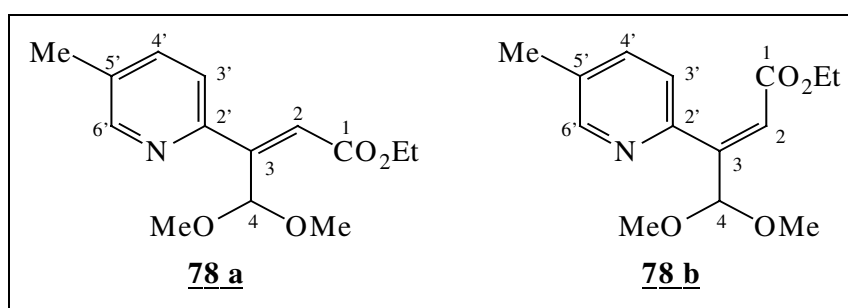
1H -NMR : (400 MHz, $CDCl_3$) :
 $\delta = 2.43$ (s, 3 H, Me), 3.50 (s, 6 H, OMe), 6.09 (s, 1 H, H-2), 7.66 (m, 1 H, H-3'), 8.00 (d, $J = 8.09$ Hz, 1 H, H-4'), 8.55 (dd, $J = 1.47, 0.73$ Hz, 1 H, H-6')

IR : ($CHCl_3$) :
 $\nu = 3000$ m, 2960 m, 2936 m, 2836 m, 1712 vs, 1588 m, 1572 m, 1452 m, 1276 m, 1192 m, 1124 s, 1060 vs, 1024 s, 972 m, 880 m, 600 m

MS : (RT) :
 m/z (%) : 195 (M⁺, 1), 180 (3), 164 (9), 152 (9), 136 (9), 122 (4), 107 (6), 93 (8),
 92 (14), 75 (100), 65 (10)

HRMS : C₁₀H₁₃N₁O₃ = M⁺ ber. : 195.0899 gef. : 195.0895

E/Z-4,4-Dimethoxy-3-(5-methylpyridin-2-yl)-2-butensäureethylester 78 a / 78 b



Die Darstellung erfolgt gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur WADSWORTH-HORNER-EMMONS-Reaktion.

Ansatzgröße : 3 mmol 1,1-Dimethoxy-2-(5-methylpyridin-2-yl)ethanon 77
 Ausbeute : Z-Isomer : 165 mg (0.62 mmol, 21 %)
 E-Isomer : 544 mg (2.05 mmol, 69 %)
 Gesamtausbeute : 90 %

Die Säulenchromatographie wurde mit PE/E 4 : 1 an Silicagel ausgeführt.

E-Isomer : R_F(RT, PE/E 1 : 1) = 0.23

Z-Isomer : R_F(RT, PE/E 1 : 1) = 0.44

Z-4,4-Dimethoxy-3-(5-methylpyridin-2-yl)-2-butensäureethylester 78 a

Status : gelbes Öl C₁₄H₁₉N₁O₄ [265.309]

¹³C-NMR : (100 MHz, DEPT, CDCl₃) :

δ = 14.03 (CH₃, CH₂CH₃), 18.09 (CH₃, Me), 55.89 (CH₃, OMe), 60.27 (CH₂, CH₂CH₃), 101.40 (CH, C-4), 122.11 (CH, C-2), 124.16 (CH, C-3'), 133.38 (C, C-5'), 136.18 (CH, C-4'), 149.54 (CH, C-6'), 149.86 (C, C-3), 150.07 (C, C-2'), 166.19 (C, C-1)

¹H-NMR : (400 MHz, CDCl₃) :

δ = 1.32 (t, J = 7.17 Hz, 3 H, CH₂CH₃), 2.32 (s, 3 H, Me), 3.49 (s, 6 H, OMe), 4.24 (q, J = 7.17 Hz, 2 H, CH₂CH₃), 6.34 (s, 1 H, H-4), 7.02 (s, 1 H, H-2), 7.45 (m, 1 H, H-3'), 7.91 (d, J = 8.09 Hz, 1 H, H-4'), 8.42 (dd, J = 1.47/0.73 Hz, 1 H, H-6')

IR : (CHCl₃) :

ν = 2984 m, 2960 m, 2936 m, 2832 w, 1708 vs, 1636 m, 1564 m, 1480 m, 1384 m, 1284 s, 1180 vs, 1112 vs, 1068 vs, 1028 m, 1000 w, 960 m, 836 w

MS : (60 °C) :

m/z (%) : 265 (M⁺, 0), 251 (14), 250 (M⁺- Me, 100), 234 (8), 220 (12), 204 (80), 190 (9), 174 (21), 146 (12), 132 (10), 118 (47), 117 (13), 92 (11), 75 (43)

HRMS : C₁₃H₁₆N₁O₄ = M⁺- CH₃ ber. : 250.1088 gef. : 250.1079

E-4,4-Dimethoxy-3-(5-methylpyridin-2-yl)-2-butensäureethylester **78 b**

Status : gelbes Öl C₁₄H₁₉N₁O₄ [265.309]

¹³C-NMR : (100 MHz, DEPT, CDCl₃) :

δ = 13.98 (CH₃, CH₂CH₃), 18.34 (CH₃, Me), 53.41 (CH₃, OMe), 60.31 (CH₂, CH₂CH₃), 102.62 (CH, C-4), 121.41 (CH, C-2), 123.46 (CH, C-3'), 132.38 (C, C-5'), 136.26 (CH, C-4'), 149.45 (CH, C-6'), 150.10 (C, C-3), 152.26 (C, C-2'), 166.03 (C, C-1)

¹H-NMR : (400 MHz, CDCl₃) :

δ = 1.13 (t, J = 7.17 Hz, 3 H, CH₂CH₃), 2.34 (s, 3 H, Me), 3.35 (s, 6 H, OMe), 4.06 (q, J = 7.17 Hz, 2 H, CH₂CH₃), 5.33 (d, J = 1.29 Hz, 1 H, H-4), 6.38 (d, J = 1.29 Hz, 1 H, H-2), 7.25 (d, J = 7.91 Hz, 1 H, H-3'), 7.48 (m, 1 H, H-4'), 8.44 (dd, J = 1.47/0.73 Hz, 1 H, H-6')

IR : (CHCl₃) :

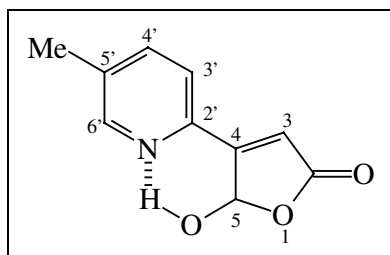
ν = 2980 m, 2960 m, 2936 m, 2832 w, 2360 w, 2340 w, 1720 vs, 1652 w, 1568 w, 1480 m, 1328 m, 1252 s, 1176 s, 1128 s, 1060 s

MS : (RT) :

m/z (%) : 265 (M⁺, 0), 251 (14), 250 (M⁺- Me, 100), 234 (12), 220 (21), 204 (71), 174 (30), 146 (18), 131 (17), 118 (48), 117 (11), 92 (13), 75 (93), 65 (10)

HRMS : $C_{13}H_{16}N_1O_4 = M^+ - CH_3$ ber. : 250.1088 gef. : 250.1079

4-(5-Methylpyridin-2-yl)-5-hydroxyfuran-2(5H)-on 79



Synthetisiert nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur sauren Hydrolyse der Acetalester.

Ansatzgröße : 1.3 mmol Z-4,4-Dimethoxy-3-(5-methylpyridin-2-yl)but-2-
ensäuremethylester **78 a**

Ausbeute : 248 mg (1.3 mmol, 100 %)

Ansatzgröße : 0.6 mmol E-4,4-Dimethoxy-3-(5-methylpyridin-2-yl)but-2-
ensäuremethylester **78 b**

Ausbeute : 115 mg (0.6 mmol, 100 %)

Status : gelblicher Feststoff $C_{10}H_9N_1O_3$ [191.186]

m.p. = 158 °C

^{13}C -NMR : (50 MHz, APT, D6-DMSO) :

δ = 18.34 (CH₃, Me), 98.02 (CH, C-5), 120.38 (CH, C-3), 125.12 (CH, C-3'),
137.96 (C, C-5'), 142.08 (CH, C-4'), 142.45 (C, C-2'), 147.42 (C, C-4), 170.16
(C, C-2)

1H -NMR : (200 MHz, D6-DMSO) :

δ = 2.47 (s, 3 H, Me), 6.76 (d, J = 0.79 Hz, 1 H, H-5), 7.23 (s, 1 H, H-3), 7.99 (d,
J = 8.22 Hz, 1 H, H-3'), 8.19 (dd, J = 6.65/1.47 Hz, 1 H, H-4'), 8.76 (d, J = 1.76
Hz, 1 H, H-6'), 10.30 (bs, 1 H, OH)

IR : (KBr) :

ν = 3080 bvs, 2616 bs, 1787 m, 1768 vs, 1764 vs, 1604 s, 1548 s, 1444 m, 1324 s,
1184 s, 1128 vs, 1028 m, 948 s, 900 m, 872 m, 840 m, 732 w, 512 w

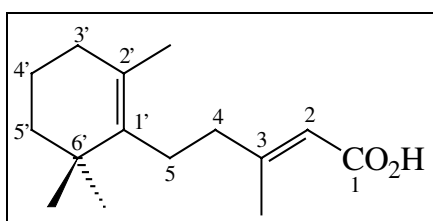
MS : (RT) :

m/z (%) : 191 (M⁺, 20), 190 (16), 163 (26), 162 (28), 120 (26), 118 (100), 117 (74), 116 (10), 106 (10), 97 (10), 90 (24), 81 (11), 77 (16), 73 (15), 65 (19)

HRMS : C₁₀H₉N₁O₃ = M⁺ ber. : 191.0589 gef. : 191.0589

Versuche zu Kapitel 9

(E)-3-Methyl-5-(2,6,6-trimethylcyclohex-1-en-1-yl)-2-pentensäure (*trans*-Monocyclofarnesylsäure) **86**



In einem 250 ml-Dreihalskolben werden 2 g Natriumhydrid-Dispersion (60 %ig in Mineralöl, 50 mmol, 2 eq) eingewogen. Man befreit das Natriumhydrid durch dreimaliges Spülen mit Petrolether (getrocknet über KOH-Plätzchen) von der Mineralöl-Matrix und trocknet durch Evakuieren an der Ölpumpe. Nachdem eine stationäre Argon-Atmosphäre hergestellt worden ist, schlämmt man in 100 ml THF auf und kühlt auf 0 °C ab. Dann werden 10.72 ml Triethylphosphonoacetat (2 eq) unter Rühren eingetropft. Bei RT wird eine Stunde nachgerührt, um dann 4.86 g 1,2-Dihydro-β-Ionon¹²⁰ **84** (25 mmol) in 10 ml THF gelöst zuzutropfen. Man läßt über Nacht bei RT rühren und arbeitet die Reaktionsmischung dann durch Zugabe von eiskalter ges. NH₄Cl-Lösung und Eis auf. Nach mehrmaligen Extrahieren mit Diethylether, Trocknen mit Magnesiumsulfat und Einengen am Rotationsverdampfer erhält man ein schwach gelbliches, aromatisch riechendes Öl, welches an der Ölpumpe von letzten Lösungsmittelresten befreit wird. Die Rohausbeute beträgt 6.6 g (98 %) der isomeren Monocyclofarnesylsäureethylester **85 a/85 b**.

Das Rohprodukt wird in 75 ml dest. Methanol gelöst, mit 5 g Kaliumhydroxid in 10 ml Wasser versetzt und über Nacht auf Rückfluß erhitzt. Nachdem die Mischung abgekühlt ist, säuert man mit 10 %iger Schwefelsäure an und extrahiert mehrfach mit Diethylether. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer von Lösungsmittel befreit. Man erhält einen gelblich-weißen Feststoff, der aus dest. Ethanol umkristallisiert wird.

Die Ausbeute beträgt 3.68 g rein weiße Kristalle (15.6 mmol, 62 %) der E-isomeren *trans*-Monocyclofarnesylsäure **86**.

Status : weiße Kristalle

C₁₅H₂₄O₂

[236.354]

m.p. = 115-117 °C

$^{13}\text{C-NMR}$: (100 MHz, DEPT, CD_3OD) :

δ = 19.25 (CH_3 , 3-Me), 20.39 (CH_2 , C-4'), 20.83 (CH_3 , 2'-Me), 28.61 (CH_2 , C-5), 29.73 (CH_3 , 6'-Me), 34.04 (CH_2 , C-3'), 36.31 (C, C-6'), 41.27 (CH_2 , C-5'), 42.89 (CH_2 , C-4), 116.63 (CH, C-2), 129.38 (C, C-2'), 137.67 (C, C-1'), 162.19 (C, C-3), 170.60 (C, C-1)

$^1\text{H-NMR}$: (400 MHz, CD_3OD) :

δ = 1.02 (s, 6 H, 6'-Me), 1.42 - 1.58 (m, 2 H, H-5'), 1.56 - 1.64 (m, 2 H, H-4'), 1.63 (s, 3 H, 2'-Me), 1.94 (t, J = 6.3 Hz, 2 H, H-3'), 2.17 (d, J = 1.29 Hz, 3 H, 3-Me), 2.12 - 2.24 (m, 4 H, H-4 und H-5), 5.67 (t, J = 1.1 Hz, 1 H, H-2)

IR : (KBr) :

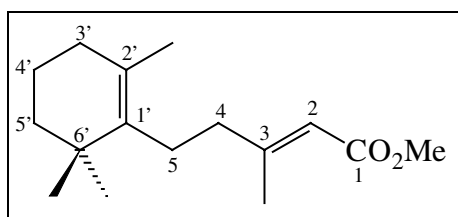
ν = 2968 s, 2928 s, 2864 m, 2828 m, 2576 w, 1688 vs, 1636 vs, 1428 m, 1244 vs, 1172 s, 932 m

MS : (70 °C) :

m/z (%) : 237 (M^++1 , 3), 236 (M^+ , 6), 221 (4), 175 (5), 138 (13), 137 (100), 121 (11), 100 (11), 95 (48), 81 (36), 69 (17), 67 (12)

HRMS : $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{O}_2 = \text{M}^+$ ber. : 236.1776 gef. : 236.1776

(E)-3-Methyl-5-(2,6,6-trimethylcyclohex-1-en-1-yl)-2-pentensäuremethylester
(*trans*-Monocyclofarnesylsäuremethylester) **87**



Man löst 3.65 g *trans*-Monocyclofarnesylsäure **86** (15.4 mmol) werden in 50 ml Methanol gelöst und gibt bei 0 °C etherische Diazomethan-Lösung langsam zu, bis die Mischung schwach gelblich bleibt und nicht mehr aufschäumt (auch DC-Kontrolle möglich).

¹²⁰ Hergestellt nach einer PTC-Prozedur aus β -Ionon mit einem Katalysatorenngemisch aus NBu_4HSO_4 und $\text{N}(\text{C}_{16}\text{H}_{33})\text{Me}_3\text{Br}$ nach Bury, P.; Hareau, G.; Kocienski, P.; Dhanak, D. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 8793.

Man entfernt durch vorsichtiges Evakuieren an der Wasserstrahlpumpe überschüssiges Diazomethan und engt die verbleibende Lösung am Rotationsverdampfer ein, um ein leicht gelbes Öl zu erhalten, welches nicht weiter gereinigt werden muß. Die Ausbeute beträgt 3.87 g (100 %).

Status : schwach gelbliches, aromatisch riechendes Öl $C_{16}H_{26}O_2$ [250.381]

^{13}C -NMR : (100 MHz, DEPT, $CDCl_3$) :

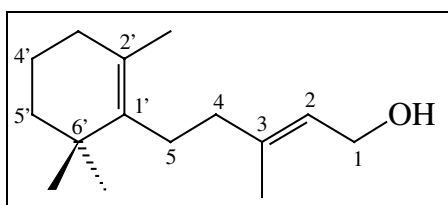
δ = 18.91 (CH_3 , 2'-Me), 19.46 (CH_2 , C-4'), 19.80 (CH_3 , 3-Me), 27.04 (CH_2 , C-5'), 28.56 (CH_3 , 6'-Me), 32.75 (CH_2 , C-3'), 35.02 (C, C-6'), 39.74 (CH_2 , C-5), 41.47 (CH_2 , C-4), 50.82 (CH_3 , OMe), 114.57 (CH, C-2), 127.91 (C, C-2'), 136.11 (C, C-1'), 161.06 (C, C-3), 167.39 (C, C-1)

1H -NMR : (400 MHz, $CDCl_3$) :

δ = 0.99 (s, 6 H, 6'-Me), 1.40 - 1.44 (m, 2 H, H-5'), 1.52 - 1.59 (m, 2 H, H-4'), 1.60 (s, 3 H, 2'-Me), 1.91 (t, J = 6.23 Hz, 2 H, H-3'), 2.07 - 2.20 (m, 2 + 2 H, H-4 und H-5), 2.20 (d, J = 1.29 Hz, 3 H, 3-Me), 3.70 (s, 3 H, OMe), 5.70 (m, 1 H, H-2)

Das 1H -NMR-Spektrum stimmt mit dem Vergleichspektrum⁸⁴ überein.

(E)-4-Methyl-5-(2,6,6-trimethylcyclohex-1-en-1-yl)-3-penten-1-ol 88
(trans-Monocyclofarnesol)



Man legt 125 mg Lithiumaluminiumhydrid (3.29 mmol, 0.66 eq) in 12.5 ml Diethylether unter Argon-Atmosphäre vor und tropft 1.25 g *trans*-Monocyclofarnesyssäuremethylester **87** (5 mmol) gelöst in 12.5 ml Diethylether über 10 min. vorsichtig bei RT zu. Nach zwei Stunden ist kein Edukt mehr detektierbar (DC-Kontrolle), und man arbeitet die Mischung auf. Dazu werden nacheinander 0.29 ml Essigsäureethylester, 0.13 ml Wasser, 0.13 ml 2 N Natronlauge und nochmals 0.38 ml Wasser zugegeben. Man läßt nun 15 min. rühren, trennt die Lösung durch Abnutschen über eine feine Porzellan-Fritte und Spülen mit Diethylether vom weißen Feststoff ab. Man engt die mit Magnesiumsulfat getrocknete Lösung am Rotationsverdampfer ein und isoliert das Produkt durch Säulenchromatographie an Silicagel (PE/E 5 : 1) als farb- und geruchloses Öl. Die Ausbeute beträgt 1 g (90 %).

Status : farb- und geruchloses Öl $C_{15}H_{26}O_1$ [250.381]

^{13}C -NMR : (100 MHz, DEPT, $CDCl_3$) :

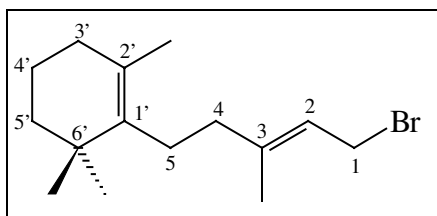
δ = 16.29 (CH₃, 3-Me), 19.48 (CH₂, C-4'), 19.77 (CH₃, 2'-Me), 27.40 (CH₂, C-5), 28.55 (CH₃, 6'-Me), 32.72 (CH₂, C-3'), 34.95 (C, C-6'), 39.78 (CH₂, C-5'), 40.00 (CH₂, C-4), 59.35 (CH₂, C-1), 122.65 (CH, C-2), 127.20 (C, C-2'), 136.76 (C, C-1'), 140.63 (C, C-3)

1H -NMR : (400 MHz, $CDCl_3$) :

δ = 0.96 (s, 6 H, 6'-Me), 1.35 - 1.44 (m, 2 H, H-5'), 1.50 - 1.59 (m, 2 H, H-4'), 1.57 (s, 3 H, 2'-Me), 1.69 (s, 3 H, 3-Me), 1.88 (t, J = 6.2 Hz, 2 H, H-4), 1.98 - 2.10 (m, 4 H, H-3' und H-5), 4.13 (d, J = 6.99 Hz, 2 H, H-1), 5.41 (m, 1 H, H-2)

Die ^{13}C - und 1H -NMR-Daten stimmen mit den Literatur-Daten⁸⁹ überein.

(E)-1-Brom-4-methyl-5-(2,6,6-trimethylcyclohex-1-en-1-yl)-3-penten 89
(*trans*-Monocyclofarnesylbromid)



In einem 50 ml-Zweihalskolben werden 2 g Tetrabrommethan (6.04 mmol, 1.5 eq) und 958 mg (E)-4-Methyl-5-(2,6,6-trimethyl-1-cyclohexen-1-yl)-3-penten-1-ol **88** (4.3 mmol) unter Argon-Atmosphäre in 26.5 ml Dichlormethan gelöst und auf -78 °C abgekühlt. Nun werden 1.47 g Triphenylphosphin (5.6 mmol, 1.3 eq), in 3.5 ml Dichlormethan gelöst, tropfenweise über 10 min. zugegeben. Nach drei Stunden Rühren bei -78 °C wird die Mischung auf Silicagel aufgezogen und durch Säulenfiltration (Silicagel, PE/E 10 : 1) das Produkt isoliert, welches noch mit Bromoform verunreinigt ist. Man entfernt das Bromoform durch leichtes Erwärmen im Ölpumpenvakuum und erhält 1.2 g (98 %) einer farblosen Flüssigkeit.

Status : Farbloses Öl $C_{15}H_{25}Br_1$ [285.268]

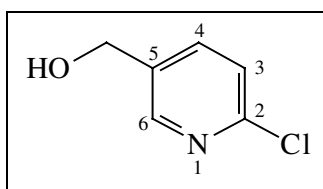
^{13}C -NMR : (100 MHz, DEPT, $CDCl_3$) :

δ = 16.03 (CH₃, 3-Me), 19.51 (CH₂, C-4'), 19.82 (CH₃, 2'-Me), 27.22 (CH₂, C-5), 28.60 (CH₃, 6'-Me), 29.77 (CH₂, C-1), 32.76 (CH₂, C-3'), 34.99 (C, C-6'), 39.81 (CH₂, C-5'), 40.09 (CH₂, C-4), 119.94 (CH, C-2), 127.46 (C, C-2'), 136.56 (C, C-1'), 144.51 (C, C-3)

$^1\text{H-NMR}$: (400 MHz, CDCl_3) :

δ = 0.99 (s, 6 H, 6'-Me), 1.39 - 1.43 (m, 2 H, H-5'), 1.53 - 1.63 (m, 2 H, H-4'), 1.60 (s, 3 H, 2'-Me), 1.77 (d, J = 1.47 Hz, 3 H, 3-Me), 1.91 (m, 2 H, H-4), 2.08 (bs, 1 + 3 H, H-3' und H-5), 4.04 (d, J = 8.27 Hz, 2 H, H-1), 5.56 (dt, J = 8.45/1.29 Hz, 1 H, H-2)

Die ^{13}C - und ^1H -NMR-Daten stimmen mit den Literatur-Daten⁸⁹ überein.



2-Chlor-5-hydroxymethyl-pyridin 91

Die Darstellung erfolgt gemäß den Literatur-Vorschriften⁹⁵ aus einem Gemisch von 2-Chlornicotinsäure und 2-Hydroxynicotinsäure, welches durch Hydrolyse von 2-Chlornicotinamid erhalten wird.

Ansatzgröße : ca. 60 mmol
Ausbeute : 5.89 g (41 mmol, 68 %)

Status : weißer Feststoff $\text{C}_6\text{H}_6\text{N}_1\text{O}_1\text{Cl}_1$ [143.572]

$^{13}\text{C-NMR}$: (100 MHz, DEPT, CDCl_3) :

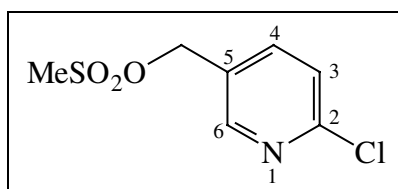
δ = 61.42 (CH_2 , CH_2), 124.15 (CH, C-3), 135.53 (C, C-5), 137.83 (CH, C-4), 147.90 (CH, C-6), 150.13 (C, C-2)

$^1\text{H-NMR}$: (400 MHz, CDCl_3) :

δ = 3.83 (m, 1 H, OH), 4.70 (d, 5.7 Hz, 2 H, CH_2), 7.30 (d, 8.27 Hz, 1 H, H-3), 7.69 (dd, J = 8.09/2.39 Hz, 1 H, H-4), 8.28 (d, J = 1.84 Hz, 1 H, H-6)

Die weiteren spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturdaten⁹⁵ überein.

2-Chlor-5-methylsulfonatomethyl-pyridin 92



Man löst 5.65 g 2-Chlor-5-hydroxymethyl-pyridin **91** (39.4 mmol) in 120 ml DCM und tropft bei 0 °C 8.59 ml abs. Triethylamin (1.57 eq) hinzu. Nach 15 min. Rühren bei 0 °C werden 7 ml Methansulfonylchlorid (2.3 eq) zugegeben. Man rührt über Nacht bei RT und fügt dann nach DC-Kontrolle nochmals 2.3 ml Methansulfonylchlorid und 2.6 ml Triethylamin bei 0 °C hinzu. Nach einem weiteren Tag Rühren bei RT wird die Mischung mit 100 ml kalter 1 N Salzsäure versetzt und mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird mit Magnesiumsulfat getrocknet und dann im Vakuum am Rotationsverdampfer eingeengt. Eine Säulenfiltration (Silicagel, PE/E 3 : 1) ergibt 7.43 g eines gelblichen Öls (33.5 mmol, 85 %).

Status : gelbliches Öl $C_7H_8N_1O_3S_1Cl_1$ [221.664]

^{13}C -NMR : (100 MHz, DEPT, $CDCl_3$) :

δ = 42.09 (CH_2 , CH_2), 52.51 (CH_3 , Me), 124.38 (CH, C-3), 132.17 (CH, C-4), 138.95 (CH, C-6), 149.26 (C, C-5), 151.41 (C, C-2)

1H -NMR : (400 MHz, $CDCl_3$) :

δ = 3.69 (s, 3 H, Me), 4.57 (s, 2 H, CH_2), 7.35 (d, J = 8.18 Hz, 1 H, H-4), 7.70 - 7.73 (m, 1 H, H-3), 8.39 (d, J = 2.39 Hz, 1 H, H-6)

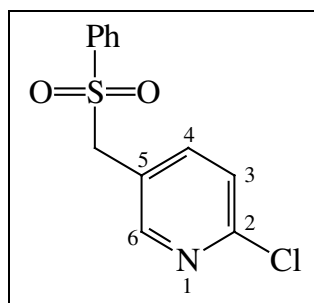
IR : ($CHCl_3$) :

ν = 3000 m, 1588 s, 1568 m, 1460 vs, 1380 s, 1272 w, 1228 w, 1172 m, 1136 s, 1108 vs, 1024 m, 836 m

MS : (RT) :

m/z (%) : 221 (M^+ , 0), 163, 161 (15, 23), 128, 126 (M^+ -MeSO₂, 33, 100), 99 (16), 90 (14), 79 (7), 73 (12)

HRMS : $C_6H_5N_1^{35}Cl_1 = M^+$ -MeSO₂ ber. : 126.0112 gef. : 126.0111



2-Chlor-5-phenylsulfonylmethyl-pyridin 93

3.69 g Natriumphenylsulfonat (1.5 eq) werden unter Erwärmen in 60 ml DMF gelöst und bei 60 °C mit einer Lösung von 3.33 g 2-Chlor-5-methylsulfonatomethyl-pyridin 93 (15 mmol) in 5 ml DMF versetzt. Die Reaktion setzt unter Trübung sofort ein und ist nach vier Stunden beendet.

Man nimmt in Diethylether auf und schüttelt intensiv mit Wasser aus. Die wässrige Phase wird mehrmals mit Diethylether reextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und auf ca. die Hälfte des Volumens eingengt. Bei -30 °C über Nacht scheiden sich weiße Kristalle ab, die durch Dekantieren von der Mutterlauge getrennt werden und dreimal mit Petrolether gespült werden. Durch nochmaliges Einengen der Mutterlauge kann eine weitere Produktfraktion erhalten werden. Die Ausbeute beträgt 3.63 g (13.54 mmol, 94 %) weiße Kristalle.

Status : weiße Kristalle $C_{12}H_{10}N_1S_1O_2Cl_1$ [267.736]

m.p. = 136 °C

^{13}C -NMR : (100 MHz, DEPT, $CDCl_3$) :

δ = 59.04 (CH_2 , CH_2), 123.38 (C, C-5), 124.27 (CH, C-3), 128.38 (CH, Ph), 129.31 (CH, Ph), 134.30 (CH, Ph), 137.16 (C, Ph), 140.73 (CH, C-4), 150.96 (CH, C-6), 152.03 (C, C-2)

1H -NMR : (400 MHz, $CDCl_3$) :

δ = 4.30 (s, 2 H, CH_2), 7.29 (d, J = 8.27 Hz, H-3), 7.49 - 7.70 (m, 5+1 H, Ph + H-4), 7.96 (d, J = 2.39 Hz, 1 H, H-6)

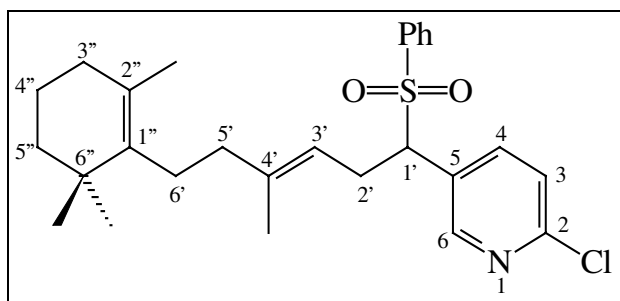
IR : (KBr) :

ν = 3000 m, 2952 w, 1588 m, 1564 m, 1460 s, 1445 m, 1384 m, 1308 s, 1284 s, 1244 w, 1152 vs, 1104 m, 1084 m, 1024 w, 736 s, 688 s, 600 m, 524 s

MS : (80 °C) :

m/z (%) : 269, 267 (M^+ , 4, 6), 202, 204 (2, 3), 128, 126 (M^+ -PhSO₂, 33, 100), 99 (10), 91 (6), 90 (10), 77 (10), 73 (9)

HRMS : $C_6H_5N_1^{35}Cl_1 = M^+$ -PhSO₂ ber. : 126.0110 gef. : 126.0111

2-Chlor-5-[3E-1-phenylsulfonyl-4-methyl-6-(2,6,6-trimethylcyclohex-1-en-1-yl)hex-3-enyl]pyridin 94

In einem 10 ml-Zweihalskolben werden 80 mg Natriumhydrid-Dispersion (60 %ig in Mineralöl, 2mmol, 1 eq) durch mehrmaliges Spülen mit Petrolether (getrocknet über KOH-Plätzchen) und Evakuieren im Ölpumpenvakuum vom Mineralöl und Lösungsmittelresten befreit. Man erzeugt eine stationäre Argon-Atmosphäre und schlämmt das Hydrid in 3 ml DMF unter Rühren auf. Bei 0 °C tropft man eine einmolare Lösung von 2-Chlor-5-phenylsulfonylmethyl-pyridin 93 in DMF zu. Die Mischung wird gelb und schäumt intensiv. Nachdem die Wasserstoff-Entwicklung geendet hat, gibt man 628 mg (E)-1-Brom-4-methyl-5-(2,6,6-trimethylcyclohex-1-en-1-yl)-3-penten 89 (2.2 mmol, 1.1 eq), in 2 ml DMF gelöst, hinzu. Man läßt auf RT auftauen und rührt noch drei Stunden lang. Dann nimmt man die Mixtur in Diethylether auf und wäscht intensiv mit Wasser. Die wässrige Phase wird dreimal mit Diethylether reextrahiert. Man trocknet die Ether-Phasen über Magnesiumsulfat und engt unter verminderten Druck am Rotationsverdampfer ein. Aus dem Rückstand können durch Säulenchromatographie (Silicagel, PE/E 10 : 1) 605 mg eines gelben, hochviskosen Öls (1.28 mmol, 64 %) isoliert werden.

Status : gelbes, zähes Öl $C_{27}H_{34}N_1S_1O_2Cl_1$ [472.091]

^{13}C -NMR : (100 MHz, DEPT, $CDCl_3$) :

δ = 16.27 (CH₃, 4'-Me), 19.44 (CH₂, C-4''), 19.72 (CH₃, 2''-Me), 26.20 (CH₂, C-2'), 27.54 (CH₂, C-6'), 28.51 (CH₃, 6''-Me), 32.65 (CH₂, C-3''), 34.84 (C, C-6''), 39.96 (CH₂, C-5''), 40.16 (CH₂, C-5'), 67.93 (CH, C-1'), 116.84 (CH, C-3'), 124.11 (CH, C-3), 127.15 (C, C-4'), 127.55 (C, Ph), 128.84 (CH, Ph), 129.15 (CH, Ph), 134.14 (CH, Ph), 136.60 (C, C-2''), 136.80 (C, C-1''), 139.50 (CH, C-4), 141.06 (C, C-5), 150.95 (CH, C-6), 151.85 (C, C-2)

1H -NMR : (400 MHz, $CDCl_3$) :

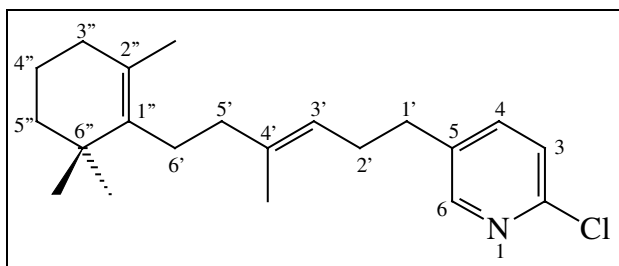
δ = 0.89 (s, 6 H, 6''-Me), 1.32 - 1.38 (m, 2 H, H-5''), 1.43 - 1.60 (m, 2 H, H-4''), 1.47 (s, 3 H, 4'-Me), 1.57 (s, 3 H, 2''-Me), 1.77 - 1.94 (m, 6 H, H-3' und H-5' und H-6'), 2.82 (ddd, J = 14.4/11.4/7.72 Hz, 1 H, H-2'), 3.10 (dt, J = 14.7/5.1 Hz, 1 H, H-2'), 4.09 (dd, J = 11.4/3.86 Hz, 1 H, H-1'), 4.78 (t, J = 6.98 Hz, 1 H, H-3'), 7.29 (d, J = 0.55 Hz, 1 H, H-3), 7.48 (m, 2 H, Ph), 7.57 - 7.69 (m, 3 + 1 H, Ph und H-4), 7.94 (d, J = 2.2 Hz, 1 H, H-6)

IR : (CHCl₃) :
 ν = 2956 m, 2932 s, 2864 m, 1584 m, 1460 s, 1360 m, 1320 m, 1308 s, 1228 m,
 1148 vs, 1108 s, 1084 s, 840 w, 604 m

MS : (150 °C) :
 m/z (%) : 473 (M⁺+2, 2), 472 (M⁺+1, 1), 471 (M⁺, 4), 330 (5), 267 (3), 196 (35),
 195 (13), 194 (100), 178 (3), 137 (38), 121 (5), 95 (37), 81 (25), 79 (7), 69 (12),
 67 (10)

HRMS : C₂₇H₃₄N₁S₁O₂³⁵Cl₁ = M⁺ ber. : 471.2001 gef. : 471.1999

2-Chlor-5-[3E-4-methyl-6-(2,6,6-trimethylcyclohex-1-en-1-yl)hex-3-enyl]pyridin **95**



Man legt 433 mg 2-Chlor-5-[3E-1-phenylsulfonyl-4-methyl-6-(2,6,6-trimethylcyclohex-1-en-1-yl)hex-3-enyl]pyridin **94** (0.92 mmol) und 1.05 g Dinatriumhydrogenphosphat (8 eq) in 10.5 ml Methanol unter Argon-Atmosphäre vor, kühlt auf 0 °C ab und fügt portionsweise insgesamt 3.2 g 6%iges Natriumamalgam zu. Die Reaktionsmischung wird drei Stunden mit Ultraschall bestrahlt. Man bricht die Reaktion nach DC-Kontrolle ab, indem man vom Feststoff durch Filtration und ausgiebiges Spülen mit Diethylether trennt. Die Ether-Phase wird mit Wasser geschüttelt. Die verbleibende wässrige Phase wird noch dreimal mit Diethylether reextrahiert. Man vereinigt die etherischen Extrakte und trocknet über Magnesiumsulfat. Nachdem das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt worden ist, adsorbiert man den Rückstand an Silicagel und trennt die Reaktionsprodukte säulenchromatographisch (Silicagel, PE/E 30 : 1). Man erhält als Hauptprodukt mit 195 mg ein schwach gelbliches Öl (0.59 mmol, 64 %) und 63 mg einer farblosen Flüssigkeit (0.21 mmol, 23 %), die die Deschloro-Verbindung **96** des Hauptproduktes darstellt.

2-Chlor-5-[3E-4-methyl-6-(2,6,6-trimethylcyclohex-1-en-1-yl)hex-3-enyl]pyridin 95

Status : schwach gelbliches Öl $C_{27}H_{35}N_1Cl_1$ [331.929]

^{13}C -NMR : (100 MHz, DEPT, $CDCl_3$) :

δ = 15.99 (CH_3 , 4'-Me), 19.50 (CH_2 , C-4''), 19.77 (CH_3 , 2''-Me), 27.79 (CH_2 , C-6'), 28.58 (CH_3 , 6''-Me), 29.32 (CH_2 , C-2'), 32.32 (CH_2 , C-1'), 32.71 (CH_2 , C-3''), 34.92 (C, C-6''), 39.79 (CH_2 , C-5''), 40.21 (CH_2 , C-5'), 121.62 (CH, C-3'), 123.62 (CH, C-3), 127.00 (C, C-4'), 136.32 (C, C-5), 136.94 (C, C-2''), 137.95 (CH, C-1''), 138.86 (CH, C-4), 148.83 (C, C-2), 149.63 (CH, C-6)

1H -NMR : (400 MHz, $CDCl_3$) :

δ = 0.99 (s, 6 H, 6''-Me), 1.39 - 1.45 (m, 2 H, H-5''), 1.52 - 1.64 (m, 2 H, H-4''), 1.55 (s, 3 H, 4'-Me), 1.59 (s, 3 H, 2''-Me), 1.89 (t, J = 6.25 Hz, 2 H, H-5'), 1.95 - 2.08 (m, 4 H, H-6' und H-3''), 2.29 (dd, J = 14.89 / 7.36, 2 H, H-2'), 2.64 (m, 2 H, H-1'), 5.14 (td, J = 6.98/0.75 Hz, 1 H, H-3'), 7.22 (d, J = 8.09 Hz, 1 H, H-3), 7.47 (dd, J = 8.09/2.57 Hz, 1 H, H-4), 8.21 (d, J = 2.21 Hz, 1 H, H-6)

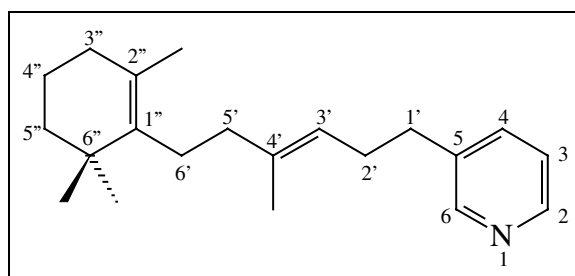
IR : ($CHCl_3$) :

ν = 2953 vs, 2928 vs, 2864 s, 1584 w, 1564 w, 1460 vs, 1380 m, 1360 w, 1132 s, 1104 s, 1024 w, 828 w, 616 w

MS : (60 °C) :

m/z (%) : 333, 331 (M^+ , 4, 10), 316 (2), 197, 195 (14, 42), 137 (36), 129, 127 (33, 100), 107 (8), 95 (51), 81 (37), 79 (12), 69 (15), 67 (17)

HRMS : $C_{21}H_{30}N_1 = M^+ - Cl$ ber. : 296.2387 gef. : 296.2387

3-[3E-4-methyl-6-(2,6,6-trimethylcyclohex-1-en-1-yl)hex-3-enyl]pyridin 96

Status : farblose Flüssigkeit

$C_{21}H_{31}N_1$

[297.484]

$^{13}\text{C-NMR}$: (100 MHz, DEPT, CDCl_3) :

δ = 15.88 (CH_3 , 4'-Me), 19.45 (CH_2 , C-4''), 19.72 (CH_3 , 2''-Me), 27.75 (CH_2 , C-6'), 28.53 (CH_3 , 6''-Me), 29.37 (CH_2 , C-2'), 32.65 (CH_2 , C-1'), 33.10 (CH_2 , C-3''), 34.87 (C, C-6''), 39.74 (CH_2 , C-5''), 40.18 (CH_2 , C-5'), 121.96 (CH, C-3'), 123.02 (CH, C-5), 126.88 (C, C-4'), 135.88 (CH, C-4), 136.93 (C, C-3), 137.34 (C, C-2''), 137.51 (C, C-1''), 147.05 (CH, C-6), 149.88 (CH, C-2)

$^1\text{H-NMR}$: (400 MHz, CDCl_3) :

δ = 0.99 (s, 6 H, 6''-Me), 1.38 - 1.43 (m, 2 H, H-5''), 1.52 - 1.63 (m, 2 H, H-4''), 1.55 (s, 3 H, 4'-Me), 1.59 (s, 3 H, 2''-Me), 1.90 (t, J = 6.25 Hz, 2 H, H-5'), 1.95 - 2.13 (m, 4 H, H-3'' und H-6'), 2.31 (dd, J = 14.89/7.36 Hz, 2 H, H-2'), 2.65 (m, 1 H, H-1'), 5.17 (td, J = 7.17/0.73 Hz, 1 H, H-3'), 7.19 (dd, J = 7.72/4.78 Hz, 1 H, H-5), 7.49 (dt, J = 7.72/1.84 Hz, 1 H, H-4), 8.41 - 8.49 (m, 2 H, H-2 und H-6)

IR : (kap. Film) :

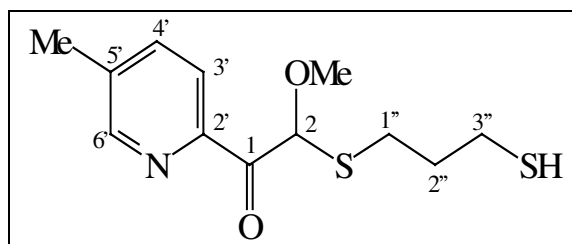
ν = 2928 vs, 2860 s, 1648 w, 1572 m, 1472 m, 1420 m, 1380 w, 1360 w, 1104 w, 1024 w, 792 w, 712 s

MS : (RT) :

m/z (%) : 298 ($\text{M}^+ + 1$, 2), 297 (M^+ , 7), 282 (2), 219 (2), 161 (32), 137 (10), 106 (9), 95 (23), 93 (100), 85 (15), 84 (15), 83 (15), 81 (25), 71 (31), 70 (34), 69 (44), 67 (22)

HRMS : $\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{N}_1 = \text{M}^+$ ber. : 297.2455 gef. : 297.2457

2-(3-Mercaptopropylsulfanyl)-2-methoxy-1-(5-methylpyridin-2-yl)ethanon **98**



Man erhitzt 594 mg (3.04 mmol) 2,2-Dimethoxy-1-(5-methylpyridin-2-yl) ethanon **77** in 15 ml Dichlormethan zusammen mit 0.33 ml 1,3-Propandithiol (1.1 eq) und einer Spatelspitze AMBERLYST 15 H^+ (FLUKA) 10 Tage am Wasserabscheider unter Rückfluß.

Zur Aufarbeitung wird die Lösung mit ges. NaHCO_3 -Lösung ausgeschüttelt. Die wässrige Phase wird noch zweimal mit Dichlormethan reextrahiert. Man vereinigt die organischen Phasen und trocknet diese über Magnesiumsulfat. Durch eine säulenchromatographische Reinigung (Silicagel, P/E 2 : 1) erhält man 304 mg eines gelben Öls (1.1 mmol, 37 %).

Anmerkung : Mit Mercaptanen kontaminierte Laborgeräte sollten zur Vorreinigung mit H₂O₂-Lösung gespült werden.

Status : gelbes, nach Mercaptan riechendes Öl C₁₂H₁₇N₁S₁O₂ [239.279]

¹³C-NMR : (100 MHz, DEPT, CDCl₃) :

δ = 18.79 (CH₃, 5'-Me), 23.51 (CH₂, C-2''), 25.75 (CH₂, C-3''), 33.47 (CH₂, C-1''), 55.90 (CH₃, OMe), 81.63 (CH, C-2), 122.76 (CH, C-4'), 137.50 (CH, C-3'), 138.05 (C, C-2'), 149.31 (CH, C-6'), 189.73 (C, C-1)

¹H-NMR : (400 MHz, CDCl₃) :

δ = 1.76 - 1.86 (m, 2 H, H-2''), 2.41 (s, 3 H, 5'-Me), 2.50 - 2.68 (m + m, 3 + 1 H, H-1'' und H-3''), 3.59 (s, 3 H, OMe), 6.44 (s, 1 H, H-2), 7.66 (m, 1 H, H-4'), 8.01 (d, J = 7.9 Hz, 1 H, H-3'), 8.44 (m, 1 H, H-6')

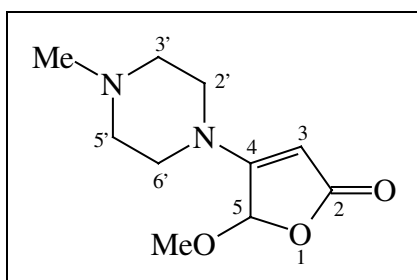
IR : (KBr) :

ν = 3342 w, 3008 m, 2932 m, 2852 w, 2828 w, 1696 vs, 1588 w, 1448 w, 1344 m, 1192 s, 1100 vs, 1024 s, 960 m, 864 m, 848 m, 604 m

Versuche zu Kapitel 10

Allgemeine Arbeitsvorschrift für die *ipso*-Substitution

Zu einer 0.1 molaren Lösung eines 4-Bromfuran-2(5*H*)-ons in THF werden bei 0 °C 2 Äquivalente des Amins getropft. Man läßt die Mischung bei gegebener Temperatur rühren und arbeitet nach DC-Kontrolle (Abwesenheit des Edukt-Spots) mit kalter 0.66 N Salzsäure oder im Falle des Vorhandenseins von weiteren Amin-Funktionen im Molekül wässrig neutral auf. Dreifache Extraktion mit Diethylether oder MTB-Ether, Trocken über Magnesiumsulfat und Einengen am Rotationsverdampfer ergeben einen Rückstand, der auf Silicagel aufgezogen wird. Durch eine nachfolgende Säulenchromatographie erhält man das Produkt.

4-(N-Methyl-N-piperazino)-5-methoxyfuran-2(5H)-on 108

Die Darstellung erfolgt gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift für die *ipso*-Substitution.

Ansatzgröße : 2 mmol 4-Brom-5-methoxyfuran-2(5H)-on **3** / 0.46 ml N-Methylpiperazin

Reaktionsdauer : 2 h bei RT

Säulenchromatographie : Silicagel, E/MeOH 10 : 1

Ausbeute : 398 mg (2 mmol, quantitativ)

Status : hellgelber Feststoff $C_{10}H_{16}N_2O_3$ [212.248]

m.p. = 52 °C

^{13}C -NMR : (50 MHz, APT, $CDCl_3$) :

δ = 46.00 (-, NMe), 47.28 (+, C-2'), 54.12 (+, C-1'), 54.60 (-, OMe), 82.76 (-, C-5), 98.18 (-, C-3), 164.55 (+, C-4), 172.05 (+, C-2)

1H -NMR : (200 MHz, $CDCl_3$) :

δ = 2.33 (s, 3 H, NMe), 2.43 -2.53 (t, J = 5 Hz, 4 H, H-2'), 3.28 - 3.42 (m, 4 H, H-1'), 3.49 (s, 3 H, OMe), 4.64 (s, 1 H, H-5), 5.76 (s, 1 H, H-3)

IR : ($CHCl_3$) :

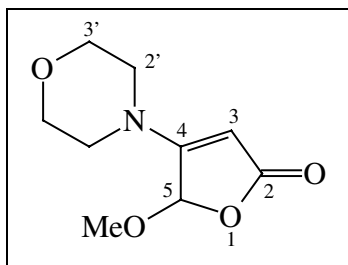
ν = 2944 m, 2852 w, 2804 m, 1774 w, 1740 vs, 1624 vs, 1448 s, 1248 s, 1228 s, 1172 s, 1144 s, 1116 s, 1004 vs, 896 w, 848 w

MS : (RT) :

m/z (%) : 213 ($M^+ + 1$, 9), 212 (M^+ , 61), 211 (15), 181 (20), 179 (8), 153 (10), 152 (17), 124 (14), 123 (20), 110 (10), 109 (8), 97 (13), 96 (12), 95 (12), 83 (16), 82 (16), 81 (22), 71 (46), 70 (100), 79 (17), 68 (11), 67 (14)

HRMS : $C_{10}H_{16}N_2O_3 = M^+$ ber. : 212.1161 gef. : 212.1161

EA : ber. : C : 56.59 H : 7.60 N : 13.20 gef. : C : 56.18 H : 7.57 N : 12.94

4-N-Morpholino-5-methoxyfuran-2(5H)-on 109

Die Darstellung erfolgt gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift für die *ipso*-Substitution.

Ansatzgröße : 2 mmol 4-Brom-5-methoxyfuran-2(5H)-on **3** / 0.35 ml Morpholin

Reaktionsdauer : 2 h bei RT

Säulenchromatographie : Silicagel, E/MeOH 10 : 1

Ausbeute : 398 mg (2 mmol, quantitativ)

Status : gelber Feststoff C₉H₁₃N₁O₄ [199.206]

m.p. = 73 °C

¹³C-NMR : (50 MHz, APT, CDCl₃) :

δ = 47.15 (+, C-1'), 54.61 (-, OMe), 65.86 (+, C-2'), 83.28 (-, C-5), 97.97 (-, C-3),
164.49 (+, C-4), 171.60 (+, C-2)

¹H-NMR : (200 MHz, CDCl₃) :

δ = 3.24 - 3.42 (m, 4H, H-1'), 3.50 (s, 3 H, OMe), 3.78 (t, J = 4.8 Hz, 4 H, H-2'),
4.68 (s, 1 H, H-5), 5.75 (s, 1 H, H-3)

IR : (KBr) :

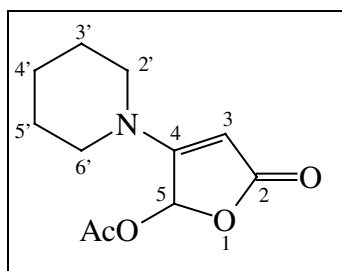
ν = 3118 w, 3009 w, 2911 w, 2865 w, 1759 s, 1740 vs, 1627 vs, 1447 m, 1367 w,
1310 s, 1250 s, 1173 s, 1117 vs, 997 s, 893 m, 866 s, 788 m, 541 w

MS : (RT) :

m/z (%) : 200 (M⁺+1, 4), 199 (M⁺, 25), 177 (4), 169 (7), 168 (10), 167 (7), 149
(6), 140 (8), 139 (8), 123 (14), 112 (13), 111 (100), 110 (10), 109 (22), 97 (25),
95 (30), 85 (11), 83 (27), 81 (35), 71 (20), 69 (45), 67 (27)

HRMS : C₉H₁₃N₁O₄ = M⁺ ber. : 199.0845 gef. : 199.0844

EA : ber. : C : 54.26 H : 6.58 N : 7.03 gef. : C : 54.08 H : 6.50 N : 6.95

4-N-Piperidino-5-acetoxifyuran-2(5H)-on 99 a

Die Darstellung erfolgt gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift für die *ipso*-Substitution.

Ansatzgröße : 1.58 mmol 4-Brom-5-acetoxifyuran-2(5H)-on 12 / 0.31 ml Piperidin

Reaktionsdauer : 2 h bei 0 °C

Säulenchromatographie : Silicagel, MTB/PE 1 : 1

Ausbeute : 189 mg (0.84 mmol, 53 %)

Status : gelblicher Feststoff $C_{11}H_{15}N_1O_4$ [225.244]

m.p. = 94 °C

^{13}C -NMR : (100 MHz, DEPT, $CDCl_3$) :

δ = 20.78 (CH_3 , Me), 23.63 (CH_2 , C-4'), 25.44 (bs, CH_2 , C-3'), 49.06 (bs, CH_2 , C-2'), 81.53 (CH, C-5), 88.91 (CH, C-3), 164.62 (C, $MeCO$), 169.19 (C, C-4), 171.89 (C, C-2)

1H -NMR : (400 MHz, $CDCl_3$) :

δ = 1.68 (bs, 6 H, H-3' und H-4'), 2.18 (s, 3 H, Me), 3.23 (bs, 4 H, H-2'), 4.65 (s, 1 H, H-5), 6.89 (s, 1 H, H-3)

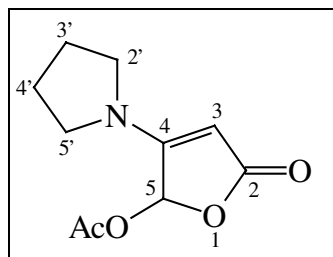
IR : (KBr) :

ν = 3138 w, 2984 w, 2948 m, 2864 m, 1748 vs, 1612 vs, 1452 m, 1308 m, 1208 s, 1168 m, 1028 s, 884 m, 848 m, 808 m, 772 m

MS : (120 °C) :

m/z (%) : 226 ($M^+ + 1$, 3), 225 (M^+ , 26), 182 (3), 166 (46), 165 (64), 154 (6), 138 (19), 122 (6), 111 (16), 110 (100), 109 (15), 84 (9), 83 (9), 69 (13)

HRMS : $C_{11}H_{15}N_1O_4 = M^+$ ber. : 225.1001 gef. : 225.1001

4-N-Pyrrolidino-5-acetoxifyuran-2(5H)-on 99 b

Die Darstellung erfolgt gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift für die *ipso*-Substitution.

Ansatzgröße : 4 mmol 4-Brom-5-acetoxifyuran-2(5H)-on 12 / 0.67 ml Pyrrolidin

Reaktionsdauer : 2 h bei 0 °C → RT

Säulenchromatographie : stattdessen Umkristallisation aus DCM/PE-Gemisch

Ausbeute : 401 mg (1.9 mmol, 48 %)

Status : braunrotes, hochviskoses Öl C₁₀H₁₃N₁O₄ [211.217]

¹³C-NMR : (50 MHz, APT, CD₃OD) :

δ = 20.72 (CH₃, Me), 25.92 (CH₂, C-4'), 27.05 (CH₂, C-3'), 49.24 (CH₂, C-2'), 51.21 (CH₂, C-5'), 81.04 (CH, C-3), 91.31 (CH, C-5), 165.81 (C, MeC=O), 170.85 (C, C-4), 175.33 (C, C-2)

¹H-NMR : (200 MHz, CD₃OD) :

δ = 1.91 - 2.10 (m, 4 H, H-3' und H-4'), 2.17 (s, 3 H, Me), 3.27 - 3.50 (m, 4 H, H-2' und H-5'), 4.55 (s, 1 H, H-5), 6.96 (s, 1 H, H-3)

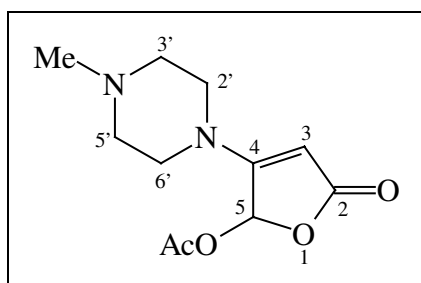
IR : (KBr) :

ν = 3124 w, 2952 w, 2876 m, 1760 vs, 1620 vs, 1380 m, 1320 m, 1212 s, 1156 s, 1068 m, 1028 vs, 888 m, 856 m, 828 m, 764 m

MS : (100 °C) :

m/z (%) : 212 (M⁺+1, 4), 211 (M⁺, 35), 168 (4), 152 (62), 151 (82), 140 (7), 124 (32), 123 (35), 96 (19), 95 (100), 94 (20), 82 (5), 70 (13), 67 (13)

HRMS : C₁₀H₁₃N₁O₄ = M⁺ ber. : 211.0852 gef. : 211.0845

4-N-Methyl-N-piperazino-5-acetoxifuran-2(5H)-on 99 c

Die Darstellung erfolgt gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift für die *ipso*-Substitution.

Ansatzgröße : 4 mmol 4-Brom-5-acetoxifuran-2(5H)-on 12 / 0.89 ml N-Methylpiperazin

Reaktionsdauer : 2 h bei 0 °C → RT

Säulenchromatographie : Silicagel, E/MeOH 1 : 1

Ausbeute : 360 mg (1.5 mmol, 38 %)

Status : weißgelber Feststoff $C_{11}H_{16}N_2O_4$ [240.259]

m.p. = 112 °C

^{13}C -NMR : (100 MHz, DEPT, $CDCl_3$) :

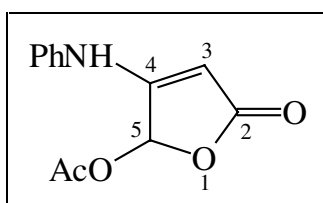
δ = 20.77 (CH_3 , Me), 45.96 (CH_3 , NMe), 47.44 (CH_2 , C-3' und C-5'), 53.92 (CH_2 , C-2' und C-6'), 82.70 (CH, C-5), 88.85 (CH, C-3), 164.59 (C, MeCO), 169.13 (C, C-4), 171.46 (C, C-2)

1H -NMR : (400 MHz, $CDCl_3$) :

δ = 2.18 (s, 3 H, NMe), 2.34 (s, 3 H, Me), 2.49 (m, 4 H, H-3' und H-5'), 4.70 (s, 1 H, H-5), 6.89 (s, 1 H, H-3)

IR : ($CHCl_3$) :

ν = 3012 w, 2948 w, 2804 w, 1772 s, 1760 s, 1624 vs, 1448 m, 1304 m, 1224 vs, 1168 m, 1024 s, 888 w, 832 m

4-N-Anilino-5-acetoxifyuran-2(5H)-on 99 e

Die Darstellung erfolgt gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift für die *ipso*-Substitution.

Ansatzgröße : 4 mmol 4-Brom-5-acetoxifyuran-2(5H)-on **12** / 0.73 ml dest. Anilin

Reaktionsdauer : 1 d bei 60 °C

Säulenchromatographie : Silicagel, MTB/PE ca. 1 : 1

Ausbeute : Spuren, Hauptprodukt ist Essigsäureanilid

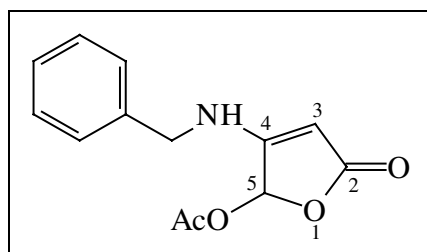
Status : Feststoff $C_{12}H_{11}N_1O_4$ [233.224]

^{13}C -NMR : (100 MHz, DEPT, $CDCl_3$) :

δ = 20.65 (CH_3 , Me), 84.75 (CH, C-5), 91.22 (CH, C-3), 119.88 (CH, Ph), 124.71 (CH, Ph), 129.51 (CH, Ph), 139.24 (C, Ph), 165.19 (C, MeCO), 169.99 (C, C-4), 172.97 (C, C-2)

1H -NMR : (400 MHz, $CDCl_3$) :

δ = 2.06 (s, 3 H, Me), 5.26 (s, 1 H, H-5), 6.85 (s, 1 H, H-3), 7.05 - 7.38 (m, 5 H, Ph), 8.92 (bs, 1 H, NH)

4-Benzylamino-5-acetoxifyuran-2(5H)-on 99 d

Die Darstellung erfolgt gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift für die *ipso*-Substitution.

Ansatzgröße : 4 mmol 4-Brom-5-acetoxifyuran-2(5H)-on **12** / 0.92 ml Benzylamin

Reaktionsdauer : 2.5 h bei 0 °C → RT

Säulenchromatographie : Silicagel, E/PE 3 : 1

Ausbeute : 139 mg (0.56 mmol, 13 %)

Status : gelblich-beiger Feststoff $C_{13}H_{13}N_1O_4$ [247.250]

m.p. = 127 °C

^{13}C -NMR : (100 MHz, APT, D₆-Me₂CO) :

δ = 20.65 (CH₃, Me), 49.20 (CH₂, PhCH₂), 81.66 (CH, C-5), 90.70 (CH, C-3), 128.34 (CH, Ph), 128.37 (CH, Ph), 129.42 (CH, Ph), 137.95 (C, Ph), 166.22 (C, MeCO), 169.99 (C, C-4), 171.80 (C, C-2)

1H -NMR : (400 MHz, D₆- Me₂CO) :

δ = 2.11 (s, 3 H, Me), 4.44 (d, J = 5.88 Hz, 2 H, PhCH₂), 4.73 (s, 1 H, H-5), 6.76 (s, 1 H, H-3), 7.28 - 7.41 (m, 5 + 1 H, Ph und NH)

IR : (KBr) :

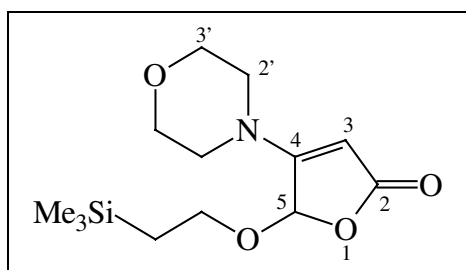
ν = 3232 s, 3112 w, 3052 m, 2924 w, 1772 vs, 1724 vs, 1620 vs, 1208 s, 1168 s, 1000 s, 884 m, 780 m, 696 m

MS : (100 °C) :

m/z (%) : 248 (M⁺+1, 2), 247 (M⁺, 8), 188 (11), 187 (32), 159 (12), 158 (19), 130 (5), 106 (10), 92 (11), 91 (100), 77 (4), 68 (8), 65 (12)

HRMS : $C_{13}H_{13}N_1O_4 = M^+$ ber. : 247.0857 gef. : 247.0845

4-N-Morpholino-5-(2-(trimethylsilyl)ethoxy)furan-2(5H)-on **100 a**



Die Darstellung erfolgt gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift für die *ipso*-Substitution.

Ansatzgröße : 2 mmol 4-Brom-5-(2-(trimethylsilyl)ethoxy)furan-2(5H)-on **14** /
0.35 ml Morpholin

Reaktionsdauer : 1 h bei RT, dann 1 h bei 45 °C

Säulenchromatographie : Silicagel, E

Ausbeute : 438 mg (1.54 mmol, 77 %)

Status : hellgelber Feststoff $C_{13}H_{23}N_1O_4Si_1$ [285.415]

m.p. = 49 °C

¹³C-NMR : (100 MHz, DEPT, CDCl₃, ohne TMS) :

δ = -1.56 (CH₃, SiMe₃), 18.10 (CH₂, CH₂SiMe₃), 47.28 (CH₂, C-2'), 65.94 (CH₂, C-3'), 66.34 (CH₂, CH₂CH₂SiMe₃), 83.41 (CH, C-5), 97.09 (CH, C-3), 165.05 (C, C-4), 171.85 (C, C-2)

¹H-NMR : (400 MHz, CDCl₃, ohne TMS) :

δ = -0.03 (s, 9 H, SiMe₃), 0.86 - 1.00 (m, 2 H, CH₂SiMe₃), 3.17 - 3.40 (m, 4 H, H-2'), 3.63 - 3.73 (m, 4 + 1 H, H-3' und CH₂CH₂SiMe₃), 3.79 - 3.89 (m, 1 H, CH₂CH₂SiMe₃), 4.60 (s, 1 H, H-5), 5.70 (s, 1 H, H-3)

IR : (CHCl₃) :

ν = 3000 w, 2956 m, 2928 w, 2900 w, 2864 w, 1740 vs, 1624 vs, 1444 m, 1336 m, 1308 s, 1244 s, 1116 vs, 1054 m, 1004, m, 980 m, 900 w, 860 s, 840 s

MS : (90 °C) :

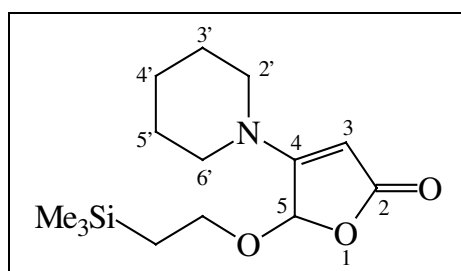
m/z (%) : 286 (M⁺+1, 3), 285 (M⁺, 17), 242 (24), 228 (5), 214 (4), 184 (6), 169 (100), 168 (70), 141 (32), 140 (22), 124 (4), 112 (13), 111 (48), 94 (4), 82 (8), 73 (39)

HRMS : C₁₃H₂₃N₁O₄Si₁ = M⁺

ber. : 285.1388

gef. : 285.1396

4-N-Piperidino-5-(2-(trimethylsilyl)ethoxy)furan-2(5H)-on **100 b**



Die Darstellung erfolgt gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift für die *ipso*-Substitution.

Ansatzgröße : 2 mmol 4-Brom-5-(2-(trimethylsilyl)ethoxy)furan-2(5H)-on **14** /
0.40 ml Piperidin

Reaktionsdauer : 1 h bei RT, dann 2 h bei 45 °C

Säulenchromatographie : Silicagel, E/PE 1 : 1

Ausbeute : 475 mg (1.86 mmol, 93 %)

Status : hellgelber Feststoff $C_{14}H_{25}N_1O_3Si_1$ [283.443]
m.p. = 62 °C

^{13}C -NMR : (100 MHz, DEPT, $CDCl_3$, ohne TMS) :

δ = -1.61 (CH_3 , $SiMe_3$), 18.04 (CH_2 , $\underline{CH_2}SiMe_3$), 23.58 (CH_2 , C-4'), 25.15 (CH_2 , C-3' und C-5'), 48.58 (CH_2 , C-2' und C-6'), 65.96 (CH_2 , $\underline{CH_2CH_2}SiMe_3$), 81.45 (CH , C-5), 97.19 (CH , C-3), 164.97 (C, C-4), 172.54 (C, C-2)

1H -NMR : (400 MHz, $CDCl_3$, ohne TMS) :

δ = -0.05 (s, 9 H, $SiMe_3$), 0.91 (m, 2 H, $\underline{CH_2}SiMe_3$), 1.58 (m, 4 H, H-3' und H-4' und H-5'), 3.05 - 3.22 (m, 4 H, H-2' und H-6'), 3.60 - 3.68 (m, 1 H, $\underline{CH_2CH_2}SiMe_3$), 3.77 - 3.85 (m, 1 H, $\underline{CH_2CH_2}SiMe_3$), 4.50 (s, 1 H, H-5), 5.66 (s, 1 H, H-3)

IR : ($CHCl_3$) :

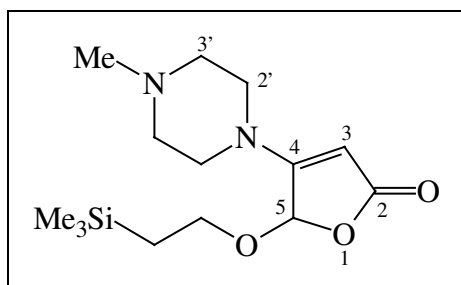
ν = 3004 w, 2940 s, 2860 m, 1788 w, 1724 vs, 1620 vs, 1444, m, 1344 w, 1312 s, 1248 m, 1168 m, 1108 s, 1024 m, 980 s, 892 m, 852 s, 808 m

MS : (100 °C) :

m/z (%) : 255 (M^+ , 1), 240 (18), 227 (4), 212 (3), 182 (7), 167 (100), 166 (64), 165 (10), 138 (50), 110 (21), 109 (66), 108 (9), 84 (8), 73 (30), 69 (9)

HRMS : $C_{14}H_{25}N_1O_3Si_1 = M^+$ ber. : 283.1602 gef. : 283.1604

4-N-Methyl-N-piperazino-5-(2-(trimethylsilyl)ethoxy)furan-2(5H)-on 100 c



Die Darstellung erfolgt gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift für die *ipso*-Substitution.

Ansatzgröße : 1 mmol 4-Brom-5-(2-(trimethylsilyl)ethoxy)furan-2(5H)-on **14** / 0.23 ml N-Methylpiperazin

Reaktionsdauer : 1 d bei RT

Säulenchromatographie : Silicagel, E/MeOH 10 : 1

Ausbeute : 248 mg (0.83 mmol, 83 %)

Status : weicher, weißgelblicher Feststoff $C_{14}H_{26}N_2O_3Si_1$ [298.457]

^{13}C -NMR : (100 MHz, DEPT, $CDCl_3$, ohne TMS) :

δ = -1.56 (CH_3 , $SiMe_3$), 18.07 (CH_2 , $\underline{CH_2SiMe_3}$), 45.90 (CH_3 , NMe), 47.11 (CH_2 , C-3'), 54.00 (CH_2 , C-2'), 66.00 (CH_2 , $\underline{CH_2CH_2SiMe_3}$), 82.82 (CH , C-5), 97.15 (CH , C-3), 164.87 (C, C-4), 172.16 (C, C-2)

1H -NMR : (400 MHz, $CDCl_3$, ohne TMS) :

δ = -0.05 (s, 9 H, $SiMe_3$), 0.85 - 0.90 (m, 2 H, $\underline{CH_2SiMe_3}$), 2.25 (s, 3 H, NMe), 2.40 (m, 4 H, H-3'), 3.19 - 3.40 (m, 4 H, H-2'), 3.59 - 3.68 (m, 1 H, $\underline{CH_2CH_2SiMe_3}$), 3.76 - 3.85 (m, 1 H, $\underline{CH_2CH_2SiMe_3}$), 4.56 (s, 1 H, H-5), 5.67 (s, 1 H, H-3)

IR : ($CHCl_3$) :

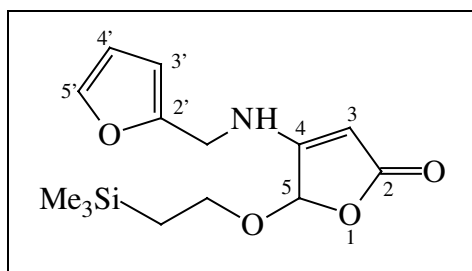
ν = 2952 s, 2892 m, 2856 m, 2804 m, 1740 vs, 1620 vs, 1448 m, 1308 s, 1248 s, 1172 m, 1112 m, 1004 s, 836 s

MS : (110 °C) :

m/z (%) : 300 ($M^+ + 2$, 5), 298 (M^+ , 20), 255 (8), 197 (5), 183 (12), 182 (100), 181 (41), 180 (29), 154 (16), 152 (26), 138 (5), 123 (12), 110 (8), 97 (13), 82 (9), 73 (31), 70 (58)

HRMS : $C_{14}H_{26}N_2O_3Si_1 = M^+$ ber. : 298.1722 gef. : 298.1713

4-Furfurylamino-5-(2-(trimethylsilyl)ethoxy)furan-2(5H)-on **100 d**



Die Darstellung erfolgt gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift für die *ipso*-Substitution.

Ansatzgröße : 1 mmol 4-Brom-5-(2-(trimethylsilyl)ethoxy)furan-2(5H)-on **14** /
0.173 ml Furfurylamin

Reaktionsdauer : 3 d bei 45 °C

Säulenchromatographie : Silicagel, PE/E 2 : 1

Ausbeute : 203 mg (0.76 mmol, 76 %)

Status : hellgelber Feststoff $C_{14}H_{21}N_1O_4Si_1$ [295.410]

m.p. = 81 °C

^{13}C -NMR : (100 MHz, DEPT, $CDCl_3$, ohne TMS) :

δ = -1.55 (CH_3 , $SiMe_3$), 18.13 (CH_2 , $\underline{CH_2SiMe_3}$), 47.74 (CH_2 , $\underline{CH_2NH}$), 66.69 (CH_2 , $\underline{CH_2CH_2SiMe_3}$), 83.31 (CH , C-5), 98.27 (CH , C-3), 142.66 (CH , C-5'), 149.32 (C, C-2'), 164.45 (C, C-4), 172.23 (C, C-2)

1H -NMR : (400 MHz, $CDCl_3$, ohne TMS) :

δ = -0.03 (s, 9 H, $SiMe_3$), 0.90 (m, 2 H, $\underline{CH_2SiMe_3}$), 3.62 - 3.72 (m, 1 H, $\underline{CH_2CH_2SiMe_3}$), 3.77 - 3.88 (m, 1 H, $\underline{CH_2CH_2SiMe_3}$), 4.72 (s, 1 H, H-5), 5.46 (m, 1 H, NH), 5.62 (s, 1 H, H-3), 6.23 (m, 1 H, H-3'), 6.27 - 6.30 (m, 1 H, H-4'), 7.32 - 7.34 (m, 1 H, H-5')

IR : (KBr) :

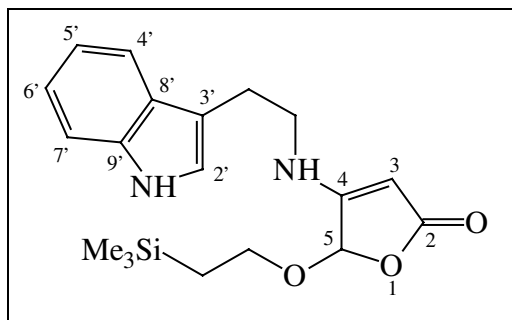
ν = 3224 s, 3120 w, 3052 m, 2952 m, 2896 w, 1712 vs, 1616 vs, 1552 w, 1352 m, 1284 m, 1248 m, 1176 s, 1124 s, 1072 m, 964 m, 860 m, 836 m, 780 m, 744 m

MS : (110 °C) :

m/z (%) : 295 (M^+ , 3), 252 (3), 208 (2), 179 (13), 178 (19), 177 (21), 149 (11), 148 (14), 120 (3), 82 (9), 81 (100), 75 (9), 73 (22)

HRMS : $C_{14}H_{21}N_1O_4Si_1 = M^+$ ber. : 295.1243 gef. : 295.1240

4-Tryptamino-5-(2-(trimethylsilyl)ethoxy)furan-2(5H)-on **100 e**



Die Darstellung erfolgt gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift für die *ipso*-Substitution.

Ansatzgröße : 1 mmol 4-Brom-5-(2-(trimethylsilyl)ethoxy)furan-2(5H)-on **14** / 321 mg Tryptamin

Reaktionsdauer : 1 d bei RT
Säulenchromatographie : Silicagel, E/PE 1 : 1
Ausbeute : 252 mg (0.70 mmol, 70 %)

Status : beiger schaumiger Feststoff $C_{19}H_{26}N_2O_3Si_1$ [358.512]

m.p. = 81 °C

^{13}C -NMR : (100 MHz, DEPT, $CDCl_3$, ohne TMS) :

δ = -1.55 (CH_3 , $SiMe_3$), 18.07 (CH_2 , $\underline{CH_2}SiMe_3$), 26.80 (CH_2 , $\underline{CH_2}CH_2NH$), 45.22 (CH_2 , $\underline{CH_2}NH$), 66.97 (CH_2 , $\underline{CH_2}CH_2SiMe_3$), 81.67 (CH , C-5), 98.33 (CH , C-3), 111.39 (C, C-3'), 111.51 (CH , C-7'), 118.16 (CH , C-5'), 119.38 (CH ; C-6'), 122.08 (CH , C-4'), 122.42 (CH , C-2'), 126.97 (C, C-9'), 136.41 (C, C-8'), 165.08 (C, C-4), 172.91 (C, C-2)

1H -NMR : (400 MHz, $CDCl_3$, ohne TMS) :

δ = -0.01 (s, 9 H, $SiMe_3$), 0.94 (m, 2 H, $\underline{CH_2}SiMe_3$), 2.96 - 3.10 (m, 2 H, $\underline{CH_2}NH$), 3.40 (dd, $J = 12.68/12.68$ Hz, 2 H, $\underline{CH_2}CH_2NH$), 3.62 - 3.71 (m, 1 H, $\underline{CH_2}CH_2SiMe_3$), 3.81 - 3.90 (m, 1 H, $\underline{CH_2}CH_2SiMe_3$), 4.66 (s, 1 H, H-5), 5.16 (m, 1 H, $\underline{CH_2}NH$), 5.53 (s, 1 H, H-3), 7.02 (d, $J = 2.39$ Hz, 1 H, H-2'), 7.08 - 7.15 (m, 1 H, H-5'), 7.16 - 7.23 (m, 1 H, H-6'), 7.38 (d, $J = 8.09$ Hz, 1 H, H-7'), 7.55 (d, $J = 7.90$ Hz, 1 H, H-4'), 8.66 (bs, 1 H, NH)

IR : (KBr) :

ν = 3388 bm, 3056 w, 2952 m, 1724 s, 1628 vs, 1456 m, 1432 w, 1248 m, 1164 m, 1124 m, 972 m, 860 m, 836 m, 740 m

MS : (180 °C) :

m/z (%) : 359 ($M^+ + 1$, 3), 358 (M^+ , 8), 315 (2), 286 (2), 241 (6), 213 (3), 144 (13), 143 (15), 131 (17), 130 (100), 115 (3), 103 (3), 73 (10)

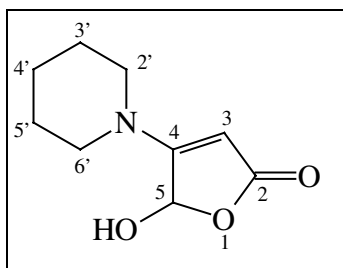
HRMS : $C_{19}H_{26}N_2O_3Si_1 = M^+$ ber. : 358.1731 gef. : 358.1713

Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Hydrolyse der 4-Amino-5-acetoxym-furan-2(5H)-one

Man löst 1 mmol 4-Amino-5-acetoxymfuran-2(5H)-on in 10 ml dest. Methanol, fügt 0.44 ml Wasser zu und kühlt auf 0 °C ab. Dann gibt man in einer Portion 145 mg Kaliumcarbonat (1.05 eq) hinzu und behandelt die Mischung für fünf bis 10 min. mit Ultraschall.

Zur Aufarbeitung wird die Reaktionsmischung mit Wasser verdünnt und dreimal mit Dichlormethan ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Die so erhaltenen festen Produkte sind NMR-spektroskopisch rein.

4-N-Piperidino-5-hydroxyfuran-2(5H)-on 101 a



Die Darstellung erfolgt gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Hydrolyse von 4-Amino-5-acetoxifyfuran-2(5H)-onen.

Ansatzgröße : 0.27 mmol 4-N-Piperidino-5-acetoxifyfuran-2(5H)-on 99 a
 Ausbeute : 49 mg (0.27 mmol, 100 %)

Weiterer Syntheseweg : Darstellung gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Entschützung von 5-(2-(Trimethylsilyl)ethoxy)furan-2(5H)-onen mit TBAF.

Ansatzgröße : 0.2 mmol 4-N-Piperidino-5-(2-(trimethylsilyl)ethoxy)furan-2(5H)-on
100 b

Ausbeute : 29 mg (0.16 mmol, 79 %)

Status : beiger Feststoff $C_9H_{13}N_1O_3$ [183.207]

m.p. = 95 °C

^{13}C -NMR : (100 MHz, DEPT, $CDCl_3$) :

δ = 15.25 (CH_2 , C-3'), 23.84 (CH_2 , C-4'), 25.47 (CH_2 , C-5'), 48.85 (CH_2 , C-2'), 65.86 (CH_2 , C-6'), 80.17 (CH, C-5), 94.58 (CH, C-3), 168.18 (C, C-4), 174.66 (C, C-2)

1H -NMR : (400 MHz, $CDCl_3$) :

δ = 1.64 (m, 6 H, H-3' und H-4' und H-5'), 3.25 - 3.51 (m, 4 H, H-2' und H-6'), 4.51 (s, 1 H, H-5), 5.62 (bs, 1 H, OH), 6.06 (s, 1 H, H-3)

IR : ($CHCl_3$) :

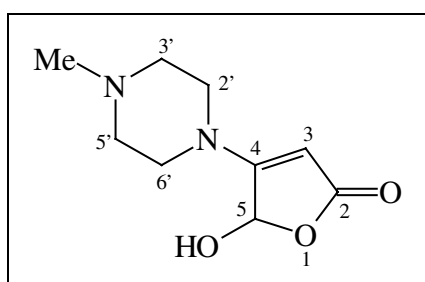
ν = 3244 bm, 3000 m, 2944 s, 2860 m, 1750 m, 1724 vs, 1616 vs, 1452 m, 1340 m, 1312 m, 1244 m, 1180 s, 1120 s, 1024 m, 992 m, 944 m, 896 w, 852 m

MS : (80 °C) :

m/z (%) : 184 ($M^+ + 1$, 5), 183 (M^+ , 25), 165 (9), 149 (7), 139 (16), 110 (40), 109 (100), 95 (12), 84 (19), 71 (18), 69 (36)

HRMS : $C_9H_{13}N_1O_3 = M^+$ ber. : 183.0898 gef. : 183.0895

4-N-Methyl-N-piperazino-5-hydroxyfuran-2(5H)-on **99 b**



Variante A : Die Darstellung erfolgt gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Hydrolyse von 4-Amino-5-acetoxifyuran-2(5H)-onen.

Ansatzgröße : 0.5 mmol 4-N-N-Methylpiperazino-5-acetoxifyuran-2(5H)-on **99 c**
Ausbeute : 88 mg (0.44 mmol, 89 %)

Variante B : Die Synthese wird gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Entschützung von 5-(2-(Trimethylsilyl)ethoxy)furan-2(5H)-onen mit TBAF ausgeführt.

Ansatzgröße : 0.527 mmol 4-(N-N-Methylpiperazino)-5-(2-trimethylsilyl)ethoxyfuran-2(5H)-on **100 c**

Säulenchromatographie : Silicagel, E/EtOH 1 : 1

Ausbeute : 42 mg (0.21 mmol, 40 %)

Status : beiger Feststoff $C_9H_{14}N_2O_3$ [198.222]

m.p. = Zersetzung

^{13}C -NMR : (100 MHz, DEPT, D6-DMSO) :

δ = 45.83 (CH_3 , NMe), 46.91 (CH_2 , C-3' und C-5'), 54.00 (CH_2 , C-2' und C-6'), 81.17 (CH, C-5), 93.04 (CH, C-3), 167.70 (C, C-4), 172.12 (C, C-2)

$^1\text{H-NMR}$: (400 MHz, D6-DMSO) :

δ = 2.18 (s, 3 H, NMe), 2.33 (t, J = 4.98 Hz, 4 H, H-2' und H-3'), 3.10 - 3.60 (m, 4 H, H-1' und H-4'), 4.66 (s, 1 H, H-5), 5.99 (s, 1 H, H-3), 7.88 (bs, 1 H, OH)

IR : (KBr) :

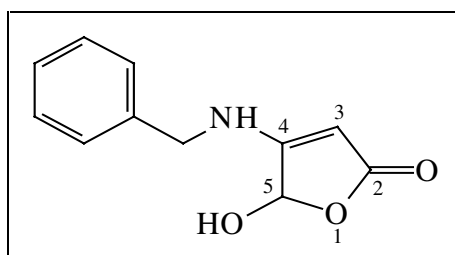
ν = 3428 bw, 3112 w, 2948 w, 1796 w, 1728 vs, 1628 vs, 1456 m, 1304 s, 1176 s, 116 m, 1000 m, 952 m, 896 w, 840 w, 776 m

MS : (150 °C) :

m/z (%) : 199 ($M^+ + 1$, 14), 198 (M^+ , 96), 179 (10), 156 (12), 152 (14), 137 (5), 125 (18), 123 (18), 111 (11), 98 (12), 96 (14), 91 (9), 82 (19), 81 (20), 71 (47), 70 (100)

HRMS : $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3 = M^+$ ber. : 198.1001 gef. : 198.1004

4-Benzylamino-5-hydroxyfuran-2(5H)-on 101 c



Die Darstellung erfolgt gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Hydrolyse von 4-Amino-5-acetoxifyuran-2(5H)-onen.

Ansatzgröße : 0.56 mmol 4-Benzylamino-5-acetoxifyuran-2(5H)-on 99 e

Ausbeute : 76 mg (0.37 mmol, 66 %)

Status : brauner Feststoff $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{N}_1\text{O}_3$ [205.213]

m.p. = Zersetzung

$^{13}\text{C-NMR}$: (100 MHz, DEPT, D6-Aceton) :

δ = 48.99 (CH_2 , $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{Ph}$), 81.57 (CH, C-5), 94.82 (CH, C-3), 128.09 (CH, Ph), 128.23 (CH, Ph), 129.29 (CH, Ph), 138.55 (C, Ph), 168.27 (C, C-4), 172.54 (C, C-2)

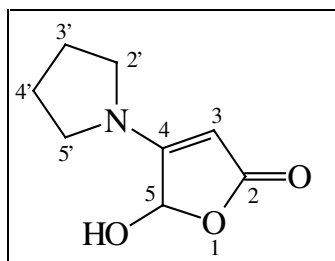
$^1\text{H-NMR}$: (400 MHz, D6-Aceton) :

$\delta = 4.40$ (d, $J = 5.70$ Hz, 2 H, CH_2Ph), 4.54 (s, 1 H, H-5), 5.93 (s, 1 H, H-3), 6.74 (bs, 1 H, NH), 7.12 (bs, 1 H, OH), 7.23 - 7.43 (m, 5 H, Ph)

IR : (KBr) :
 $\nu = 3484$ w, 3380 m, 3252 m, 3060 w, 2924 w, 2860 w, 1755 w, 1716 s, 1628 vs, 1536 w, 1452 m, 1332 w, 1280 w, 1172 m, 1128 m, 960w, 780 w, 756 w, 696 w

MS : (120 °C) :
 m/z (%) : 205 (M^+ , 0), 161 (21), 160 (12), 149 (3), 132 (12), 106 (6), 92 (9), 91 (100), 65 (18)

4-N-Pyrrolidino-5-hydroxyfuran-2(5H)-on **101 d**



Die Darstellung erfolgt gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Hydrolyse von 4-Amino-5-acetoxifyfuran-2(5H)-onen.

Ansatzgröße : 0.47 mmol 4-N-Pyrrolidino-5-acetoxifyfuran-2(5H)-on **99 b**
 Ausbeute : 56 mg (0.33 mmol, 70 %)

Status : hellgelber Feststoff $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{N}_1\text{O}_3$ [169.180]

m.p. = 128 °C

$^{13}\text{C-NMR}$: (100 MHz, DEPT, CD_3OD) :
 $\delta = 25.65$ (CH_2 , C-3'), 26.81 (CH_2 , C-4'), 48.93 (CH_2 , C-2'), 50.69 (CH_2 , C-5'), 80.47 (CH, C-5), 95.63 (CH, C-5), 167.95 (C, C-4), 176.64 (C, C-2)

$^1\text{H-NMR}$: (400 MHz, CD_3OD) :
 $\delta = 1.99$ (m, 4 H, H-3' und H-4'), 3.24 - 3.32 (m, 4 H, H-22' und H-5'), 4.44 (s, 1 H, H-5), 6.03 (s, 1 H, H-3)

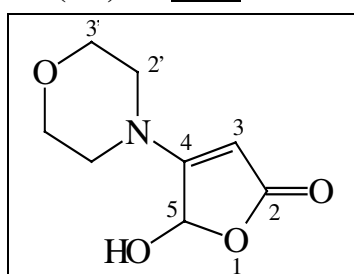
IR : (KBr) :

$\nu = 3152$ bm, 2980 w, 2952 m, 2924 m, 2868 m, 1692 vs, 1648 vs, 1628 vs, 1420 m, 1332 s, 1192 s, 1124 s, 984 m, 944 s, 768 m

MS : (120 °C) :
 m/z (%) : 169 (M^+ , 8), 131 (3), 125 (5), 110 (3), 96 (27), 95 (100), 94 (17), 84 (20), 83 (36), 82 (81), 81 (37), 80 (35), 77 (46), 68 (14)

HRMS : $C_8H_{11}N_1O_3 = M^+$ ber. : 169.0741 gef. : 169.0739

4-N-Morpholino-5-hydroxyfuran-2(5H)-on **101 e**



Die Darstellung erfolgt gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Entschützung von 5-(2-(Trimethylsilyl)ethoxy)furan-2(5H)-onen mit TBAF.

Ansatzgröße : 0.676 mmol 4-N-Morpholino-5-(2-(trimethylsilyl)ethoxy)furan-2(5H)-on **100 a**

Säulenchromatographie : Silicagel, E/MeOH 25 : 1

Ausbeute : 57 mg (0.31 mmol, 46 %)

Status : gelbes hochviskoses Öl $C_8H_{11}N_1O_4$ [185.180]

^{13}C -NMR : (100 MHz, APT, D6-DMSO) :
 $\delta = 47.36$ (CH_2 , C-1'), 65.78 (CH_2 , C-2'), 81.49 (CH, C-5), 93.02 (CH, C-3), 167.77 (C, C-4), 171.99 (C, C-2)

1H -NMR : (400 MHz, D6-DMSO) :
 $\delta = 3.23 - 3.43$ (m, 4 H, H-1'), 3.64 (m, 4 H, H-2'), 4.72 (s, 1 H, H-5), 6.03 (s, 1 H, H-3), 7.72 (bs, 1 H, OH)

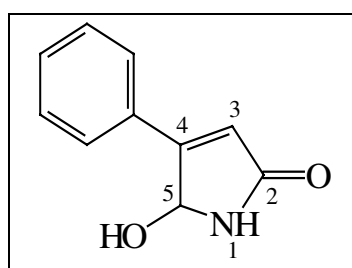
IR : ($CHCl_3$) :
 $\nu = 3232$ bm, 2968 m, 2928 m, 2860 m, 1732 vs, 1620 vs, 1448 m, 1344 m, 1308 m, 1264 m, 1244 m, 1168 m, 1116 vs, 992 m, 908 m, 864 m

MS : (70 °C) :
 m/z (%) : 186 (M⁺+1, 3), 185 (M⁺, 20), 168 (4), 167 (6), 149 (11), 142 (100), 111 (48), 100 (48), 86 (12), 84 (25), 81 (15), 69 (8)

HRMS : C₈H₁₁N₁O₄ = M⁺ ber. : 185.0683 gef. : 185.0688

Versuche zu Kapitel 11

4-Phenyl-5-hydroxy-3-pyrrolin-2-on 105

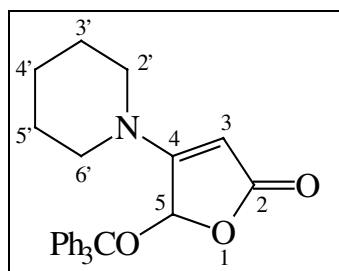


108 mg 4-Phenyl-5-hydroxyfuran-2(5*H*)-on **28** (0.61 mmol) werden für 30 min. in 1.5 ml Thionylchlorid erhitzt. Man läßt abkühlen und entfernt das Lösungsmittel im Wasserstrahlvakuum. Der Rückstand wird in wenig Diethylether aufgenommen und bei 0 °C langsam zu einer heftig gerührten konz. Ammoniak-Lösung getropft. Man rührt 30 min. bei 0 °C nach und extrahiert dann dreimal mit Dichlormethan. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Man erhält 51 mg (0.29 mmol, 47 %) eines weißen Feststoffs, der mit etwas Diethylether gespült wird.

Status : weißer Feststoff C₁₀H₉N₁O₂ [175.187]

Die Spektraldaten entsprechen denen der Literatur¹⁰³.

4-N-Piperidino-5-triphenylmethoxyfuran-2(5*H*)-on 106



965 mg 4-Brom-5-methoxyfuran-2(5*H*)-on **3** (5 mmol) werden gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Umacetalisierung hydrolysiert und mit 1.55 g Triphenylmethanol (1.2 eq)

in Dichlormethan zur Reaktion gebracht. Nach DC-Kontrolle konnte die Reaktion nach zwei Tagen abgebrochen werden. Die Reaktionsmischung wird am Rotationsverdampfer eingengt. Man nimmt den Rückstand in Diethylether auf und filtriert vom Ungelösten ab.

4-Brom-5-triphenylmethoxyfuran-2(5*H*)-on **11** kann nicht mittels Säulenchromatographie vom mitgeschleppten Tritylalkohol abgetrennt werden. Man setzt stattdessen das verunreinigte Rohprodukt mit Piperidin in THF gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur *ipso*-Substitution von 4-Bromfuran-2(5*H*)-onen um. Hierbei geht man von 80 %igen Umsatz aus. Nach der nun möglichen Trennung vom Edukt erhält man nach Säulenchromatographie an Silicagel (MTB/PE 1 : 1) 315 mg eines schwach gelblichen Feststoffs (0.74 mmol, 15 % über drei Stufen bezogen auf 4-Brom-5-methoxyfuran-2(5*H*)-on **3**).

Status : schwach gelblicher Feststoff $C_{28}H_{27}N_1O_3$ [425.527]

m.p. = 183 °C

^{13}C -NMR : (100 MHz, DEPT, $CDCl_3$) :

δ = 23.63 (CH_2 , C-4'), 25.24 (CH_2 , C-3'), 48.60 (CH_2 , C-2'), 82.24 (CH, C-5), 89.39 (C, Ph_3CO), 93.45 (CH, C-3), 127.57 (CH, Ph), 127.81 (CH, Ph), 128.83 (CH, Ph), 143.32 (C, Ph), 166.71 (C, C-4), 172.52 (C, C-2)

1H -NMR : (400 MHz, $CDCl_3$) :

δ = 1.59 (bs, 6 H, H-3' und H-4'), 3.16 (m, 4 H, H-2'), 4.63 (s, 1 H, H-5), 5.15 (s, 1 H, H-3), 7.21 - 7.34 (m, 9 H, Ph), 7.48 - 7.53 (m, 6 H, Ph)

IR : (KBr) :

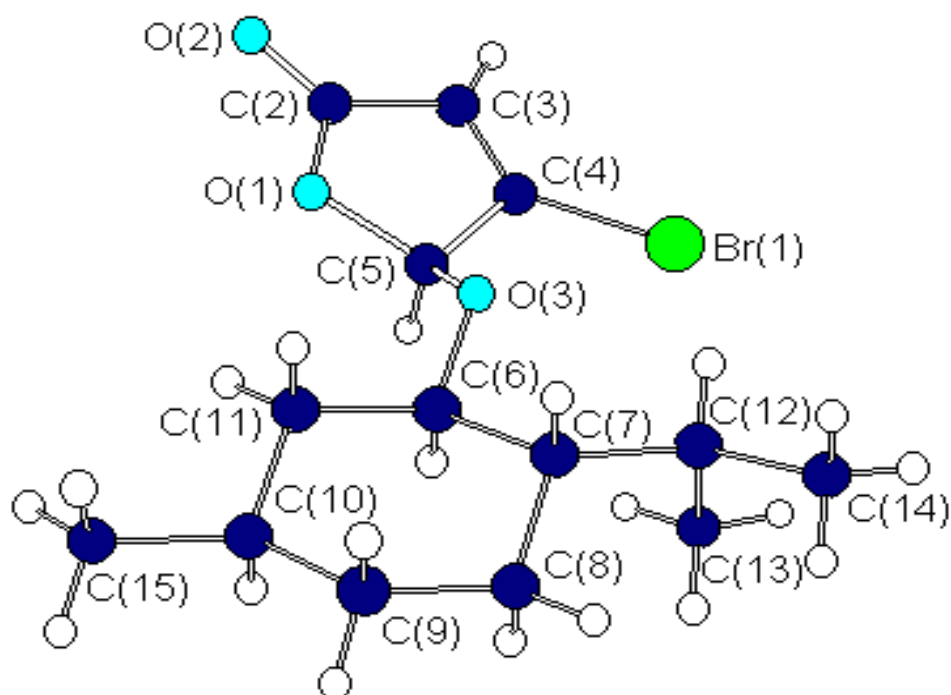
ν = 3084 w, 3056 w, 2936 m, 2856 m, 1774 m, 1752 s, 1620 vs, 1488 w, 1448 s, 1304 m, 1172 m, 1100 , 1008 m, 856 m, 772 m, 704 s

MS : (90 °C) :

m/z (%) : 425 (M^+ , 2), 355 (29), 340 (12), 281 (70), 254 (19), 243 ($[Ph_3C]$, 21), 207 (71), 182 (M^+-Ph_3C , 18), 109 (100), 106 (56), 83 (43), 73 (88)

Anhang: Röntgenstrukturdaten

4-Brom-5*S*-(*L*)-menthyloxyfuran-2(*5H*)-on 10 a



Kristall-Daten und Strukturverfeinerung	
Summenformel	C ₁₄ H ₂₁ BrO ₃
Molmasse	317.22
Kristallsystem	Monoklin
Raumgruppe	P 2 ₁ (Nr. 4)
Zelldimensionen	a = 8.288(2) Å α = 90 ° b = 6.446(2) Å β = 104.05(5) ° c = 14.476(4) Å γ = 90 °
Zellvolumen [Å ³]	750.2(4)
Z	2
D(gef.), D(ber.) [g/cm ³]	?, 1.404
F(000)	328
Mu(MoKα) [cm ⁻¹]	27.4
Kristallgröße [mm]	0.43 x 2.5 x 0.075

Bemerkungen :

R basiert auf 1452 Reflektionen mit $F_o > 4\sigma(F_o)$. wR2 basiert auf 2346 Reflektionen. Die Lage der Wasserstoffatome wurden berechnet.

Datenaufnahme	
Diffraktometer	Stoe IPDS (Imaging Plate)
Temperatur [K]	298
Strahlung [\AA]	MoK α , 0.71073
2 θ Min-Max [$^\circ$]	5.0, 49.1
Gemessene Reflektionen	5824
Indexgrenzen	-9 \leq h \leq 9; -7 \leq k \leq 7; -16 \leq l \leq 16

Datenreduktion und Verfeinerung	
Benutztes Programm	Stoe IPDS software
Absorptionskorrektur	keine
Uniq. Data	2586
Observed data [$I > 2.0 \sigma(I)$]	1452
Averaging symmetry equivalents, int. R(I)	0.225
Vollständigkeit des Datensatzes	97.9 %
Programm zur Strukturauflösung	SHELXS
Programm zur Strukturverfeinerung	SHELXL
N _{ref} , N _{par}	2345, 167
R, wR, S	0.094, 0.28, 1.02
$w = 1/(\sigma^2(\text{Fo}^2) + (0.1673 \cdot \text{P})^2)$ mit $\text{P} = (\max(\text{Fo}^2) + 2 \cdot \text{Fc}^2)/3$	
Extinktionskorrektur, Parameter x	0.195(29)
$\text{Fc}'' = k \cdot \text{Fc} \cdot [1 + 0.001 \cdot x \cdot \text{Fc}^2 \cdot \lambda^3 / \sin(2\theta)]^{(-1/4)}$	
Min. und max. residual density [$e/\text{\AA}^3$]	0.90, -1.03

Atomkoordinaten und äquivalente Auslenkungsparameter				
U(eq) wird berechnet als 1/3 der Spur des orthogonalen U _{ij} -Tensors				
Atom	x	y	z	U(eq) [\AA^2]
Br(1)	0.50932(11)	-0.1436(3)	0.08159(10)	0.0985(6)
O(1)	0.9881(10)	0.0627(14)	0.1263(9)	0.095(4)
O(2)	1.1304(10)	-0.165(2)	0.0663(8)	0.113(4)
O(3)	0.8010(11)	0.1220(13)	0.2221(7)	0.082(3)
C(2)	1.0034(11)	-0.108(3)	0.0807(9)	0.083(5)
C(3)	0.8370(18)	-0.216(3)	0.0542(12)	0.104(6)
C(4)	0.7311(15)	-0.1015(19)	0.0852(10)	0.085(5)
C(5)	0.8122(14)	0.097(2)	0.1302(10)	0.085(5)
C(6)	0.7913(13)	0.336(2)	0.2531(10)	0.080(4)

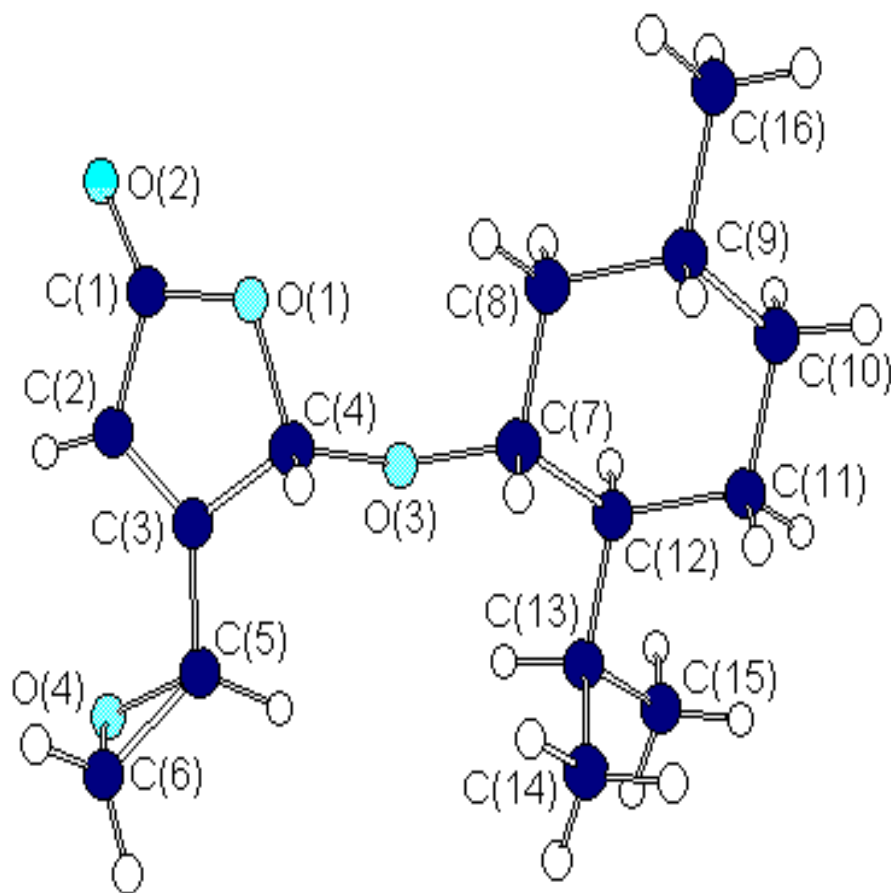
C(7)	0.7013(15)	0.327(2)	0.3342(10)	0.094(5)
C(8)	0.6952(19)	0.544(3)	0.3736(13)	0.112(7)
C(9)	0.868(2)	0.641(2)	0.4059(11)	0.098(6)
C(10)	0.9563(19)	0.644(2)	0.3268(12)	0.094(5)
C(11)	0.9621(16)	0.430(2)	0.2864(12)	0.096(6)
C(12)	0.5359(17)	0.213(2)	0.3101(12)	0.101(6)
C(13)	0.4078(15)	0.333(4)	0.2277(14)	0.125(7)
C(14)	0.463(3)	0.180(5)	0.3956(15)	0.160(13)
C(15)	1.126(2)	0.745(3)	0.3571(14)	0.129(8)

Ausgewählte Bindungslängen (in Å)

Br(1) - C(4)	1.846(13)	C(6) - C(11)	1.507(18)
O(1) - C(2)	1.31(2)	C(7) - C(8)	1.52(2)
O(1) - C(5)	1.489(15)	C(7) - C(12)	1.519(19)
O(2) - C(2)	1.180(14)	C(8) - C(9)	1.53(2)
O(3) - C(5)	1.365(17)	C(9) - C(10)	1.50(2)
O(3) - C(6)	1.459(16)	C(10) - C(11)	1.504(19)
C(2) - C(3)	1.51(2)	C(10) - C(15)	1.51(2)
C(3) - C(4)	1.31(2)	C(12) - C(13)	1.59(3)
C(4) - C(5)	1.517(18)	C(12) - C(14)	1.52(3)
C(6) - C(7)	1.537(19)		

Ausgewählte Bindungswinkel (in °)

C(2)-O(1) - C(5)	111.1(9)	O(3) - C(6) - C(11)	111.2(10)
C(5) - O(3) - C(6)	115.7(10)	C(7) - C(6) - C(11)	111.3(12)
O(1) - C(2) - O(2)	123.5(13)	C(6) - C(7) - C(12)	114.9(12)
O(1) - C(2) - C(3)	108.8(11)	C(8) - C(7) - C(12)	115.0(12)
O(2) - C(2) - C(3)	127.6(17)	C(7) - C(8) - C(9)	112.2(13)
C(2) - C(3) - C(4)	107.5(15)	C(8) - C(9) - C(10)	111.5(13)
Br(1) - C(4) - C(3)	130.9(12)	C(9) - C(10) - C(11)	110.6(12)
Br(1) - C(4) - C(5)	118.1(9)	C(9) - C(10) - C(15)	112.0(14)
C(3) - C(4) - C(5)	111.1(13)	C(11) - C(10) - C(15)	113.1(13)
O(1) - C(5) - O(3)	110.7(11)	C(6) - C(11) - C(10)	112.1(12)
O(1) - C(5) - C(4)	101.2(10)	C(7) - C(12) - C(13)	109.7(12)
O(3) - C(5) - C(4)	113.0(11)	C(7) - C(12) - C(14)	113.2(15)
O(3) - C(6) - C(7)	105.8(10)	C(13) - C(12) - C(14)	110.6(14)

4-Oxiran-2S-yl-5S-(L)-menthyloxyfuran-2(5H)-on 16 a

Kristall-Daten und Strukturverfeinerung	
Summenformel	$C_{16}H_{24}O_4$
Molmasse	280.36
Kristallsystem	Monoklin
Raumgruppe	$P 2_1$ (Nr. 4)
Zelldimensionen	$a = 8.421(2) \text{ \AA}$ $\alpha = 90^\circ$ $b = 6.173(1) \text{ \AA}$ $\beta = 94.28(2)^\circ$ $c = 15.251(2) \text{ \AA}$ $\gamma = 90^\circ$
Zellvolumen [\AA^3]	790.6(3)
Z	2
D(gef.), D(ber.) [g/cm^3]	0.000, 1.178
F(000)	304
$\mu(\text{MoK}\alpha)$ [cm^{-1}]	0.8
Kristallgröße [mm]	0.33 x 1.44 x 0.22

Datenaufnahme	
Diffraktometer	Stoe IPDS (Imaging Plate)
Temperatur [K]	300
Strahlung [\AA]	MoK α , 0.71073
2 θ Min-Max [$^\circ$]	5.3, 48.1
Scan type	150 imaging plates, $\Delta\phi = 1.5^\circ$
Indexgrenzen	$-9 \leq h \leq 9$; $-6 \leq k \leq 6$; $-17 \leq l \leq 17$

Datenreduktion und Verfeinerung	
Benutztes Programm	Stoe IPDS software
Absorptionskorrektur	keine
Extinktionskorrektur	keine
Tot., Uniq. Data	5638, 2371
Observed data [$I > 2.0 \sigma(I)$]	1817
Averaging symmetry equivalents, int. R(I)	0.0248
Vollständigkeit des Datensatzes	97 %
Programm zur Strukturauflösung	SHELXS-86
Programm zur Strukturverfeinerung	SHELXL-93
N_{ref} , N_{par}	2371, 183
R, wR, S	0.0268, 0.0485, 1.29
$w = 1/(\sigma^2(F_o^2) + (0.01 * P)^2)$ mit $P = (\max(F_o^2) + 2 * F_c^2) / 3$	
Flack x Parameter	-0.45(95)
Min. und max. residual density [$e/\text{\AA}^3$]	-0.06, 0.07

Bemerkungen : R basiert auf 1817 Reflektionen mit $F_o > 4\sigma(F_o)$

wR2 basiert auf 2371 unique reflections. Die Lagen der Wasserstoff-Atome wurden errechnet.

Atomkoordinaten und äquivalente Auslenkungsparameter				
U(eq) wird berechnet als 1/3 der Spur des orthogonalen U _{ij} -Tensors				
Atom	x	y	z	U(eq) [Å²]
O(1)	0.40646(14)	0.4104(2)	0.35306(7)	0.0692(5)
O(2)	0.21909(18)	0.1695(3)	0.38282(9)	0.0982(7)
O(3)	0.63000(12)	0.4259(2)	0.27072(6)	0.0481(4)
O(4)	0.81971(15)	-0.0847(3)	0.43714(8)	0.0820(6)
C(1)	0.3578(3)	0.2141(4)	0.38241(11)	0.0682(9)
C(2)	0.4990(2)	0.0882(3)	0.40940(9)	0.0603(7)
C(3)	0.6274(2)	0.1969(3)	0.39346(9)	0.0511(7)
C(4)	0.57805(19)	0.4132(3)	0.35436(9)	0.0529(6)
C(5)	0.7948(2)	0.1328(3)	0.40525(10)	0.0631(8)
C(6)	0.8726(2)	0.0913(3)	0.49180(12)	0.0761(9)
C(7)	0.64471(18)	0.6418(3)	0.23418(9)	0.0440(6)
C(8)	0.48417(19)	0.7355(3)	0.20405(10)	0.0519(7)
C(9)	0.4992(2)	0.9559(3)	0.16115(10)	0.0555(7)
C(10)	0.6079(2)	0.9414(4)	0.08684(10)	0.0627(7)
C(11)	0.7671(2)	0.8431(3)	0.11661(11)	0.0626(8)
C(12)	0.75217(18)	0.6203(3)	0.15865(9)	0.0487(6)
C(13)	0.9103(2)	0.5108(3)	0.18364(12)	0.0729(9)
C(14)	1.0149(2)	0.6355(6)	0.25187(14)	0.1192(12)
C(15)	1.0008(3)	0.4592(5)	0.10397(14)	0.1195(13)
C(16)	0.3376(2)	1.0503(4)	0.13129(13)	0.0947(10)

Ausgewählte Bindungslängen (in Å)			
O(1) - C(1)	1.365(3)	C(5) - C(6)	1.452(2)
O(1) - C(4)	1.444(2)	C(7) - C(8)	1.510(2)
O(2) - C(1)	1.201(3)	C(7) - C(12)	1.523(2)
O(3) - C(4)	1.3813(17)	C(8) - C(9)	1.519(3)
O(3) - C(7)	1.453(2)	C(9) - C(10)	1.512(2)
O(4) - C(5)	1.438(3)	C(9) - C(16)	1.519(3)
O(4) - C(6)	1.421(2)	C(10)-C(11)	1.510(3)
C(1) - C(2)	1.454(3)	C(11) - C(12)	1.527(3)
C(2) - C(3)	1.311(2)	C(12) - C(13)	1.516(2)
C(3) - C(4)	1.508(3)	C(13) - C(14)	1.521(3)
C(3) - C(5)	1.462(2)	C(13) - C(15)	1.516(3)

Ausgewählte Bindungswinkel (in °)			
C(1) - O(1) - C(4)	109.31(15)	O(4) - C(6) - C(5)	60.07(12)
C(4) - O(3) - C(7)	116.62(13)	O(3) - C(7) - C(8)	111.59(13)
C(5) - O(4) - C(6)	61.04(12)	O(3) - C(7) - C(12)	106.41(14)
O(1) - C(1) - C(2)	121.4(2)	C(8) - C(7) - C(12)	111.85(12)
O(1) - C(1) - C(2)	107.95(19)	C(7) - C(8) - C(9)	111.88(14)
O(2) - C(1) - C(2)	130.6(2)	C(8) - C(9) - C(10)	110.15(16)
C(1) - C(2) - C(3)	110.02(17)	C(8) - C(9) - C(16)	111.79(15)
C(2) - C(3) - C(4)	108.65(15)	C(10) - C(9) - C(16)	112.15(14)
C(2) - C(3) - C(5)	129.77(17)	C(9) - C(10) - C(11)	111.84(14)
C(4) - C(3) - C(5)	121.53(15)	C(10) - C(11) - C(12)	112.90(15)
O(1) - C(4) - O(3)	111.94(12)	C(7) - C(12) - C(11)	108.14(14)
O(1) - C(4) - C(3)	103.94(13)	C(7) - C(12) - C(13)	114.14(13)
O(3) - C(4) - C(3)	108.57(13)	C(11) - C(12) - C(13)	114.13(14)
O(4) - C(5) - C(3)	114.15(15)	C(12) - C(13) - C(14)	113.52(17)
O(4) - C(5) - C(6)	58.89(11)	C(12) - C(13) - C(15)	112.14(16)
C(3) - C(5) - C(6)	121.67(14)	C(14) - C(13) - C(15)	110.77(16)

III. Curriculum vitae

Persönliche Daten

Geburtstag	24. Dezember 1968
Geburtsort	Hannover
Eltern	Fritz Gerlach, Jurist, verst. am 25. Juni 1997 Hildegard Gerlach, geb. Henking
Familienstand	ledig

Schulbildung

1975 - 1979	Grundschule Comeniusschule, Hannover
1979 - 1981	Orientierungsstufe Röntgenstraße, Hannover
1981 - 1988	Gymnasium Leibnizschule, Hannover
Mai 1988	Allgemeine Hochschulreife

Wehrdienst

Juli 1988 - Sept. 1988	Grundausbildung bei der Fernmeldeausbildungskompanie 1/1, Hannover
Okt. 1988 - Sept. 1989	Grundwehrdienst bei der Stab/Stabsbatterie Artillerieregiment 1, Hannover

Studium

Okt. 1989	Immatrikulation für das Fach Chemie (Diplom) an der Universität Hannover
Okt. 1991	Diplomchemiker-Vorprüfung
Juni 1994	Diplomchemiker-Hauptprüfung
Juli 1994 - Jan. 1995	Anfertigung der Diplomarbeit bei Prof. H. M. R. Hoffmann, PhD, DSc am Institut für Organische Chemie der Universität Hannover mit dem Thema „Synthese drei- und fünfgliedriger Heterocyclen mit butenolider Endgruppe“
Seit Juli 1994	Kooperation mit der JANSSEN RESEARCH FOUNDATION, Beerse (Belgien)

Berufspraxis

- Feb. 1995 - Nov. 1997 Anfertigung der Dissertation bei Prof. H. M. R. Hoffmann, PhD, DSc am Institut für Organische Chemie der Universität Hannover
- Juli 1995 - Dez. 1995 Wissenschaftlicher Angestellter am Institut für Organische Chemie; Betreuung des Fortgeschrittenenpraktikums
- April 1996 - Dez. 1997 Wissenschaftlicher Angestellter am Institut für Organische Chemie aus Mitteln Dritter (Deutsche Forschungsgemeinschaft); Betreuung des Fortgeschrittenenpraktikums
- Seit April 1996 assoziiertes Mitglied des Graduiertenkollegs „Chemische und technische Grundlagen der Naturstofftransformation“
- Juni 1996 - Nov. 1996 Kooperation mit Prof. Dr. V. Kaefer, Institut für Klinische Molekularpharmakologie der Medizinischen Hochschule Hannover

Publikation

- Jan. 1996 „New Bicyclic Conjugates of Three- and Five-Membered Heterocycles with 5-Alkoxyfuran-2(5*H*)-ones (4-Alkoxy- Δ^2 -butenolides)“
Hoffmann, H. M. R.; Gerlach, K.; Lattmann, E.
Synthesis **1996**, 164
- 1998 „Total Synthesis of Dictyodendrillin-B“
Gerlach, K.; Hoffmann, H. M. R.
Synlett **1998**, zur Veröffentlichung eingereicht
- 1998 Weitere zwei Veröffentlichungen sind in Vorbereitung