

151. Synthese von aromatischen Verbindungen mit einer prostaglandin-ähnlichen Struktur

von Frank Kienzle und Rudolf E. Minder

Pharmazeutische Forschungsabteilung der F. Hoffmann-La Roche & Co. AG, CH-4002 Basel

Herrn Dr. Otto Isler zum 70. Geburtstag gewidmet

(1. V. 80)

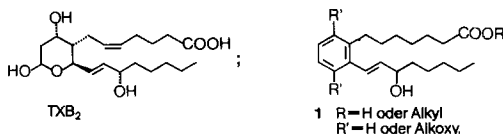
Synthesis of Aromatic Compounds with a Prostaglandin-like Structure

- Summary

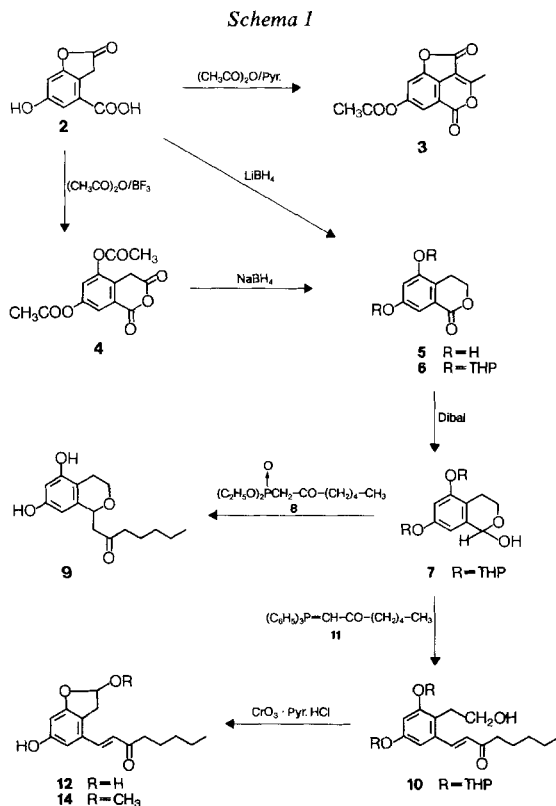
The syntheses of two prostaglandin-like molecules with aromatic nuclei instead of the usual 5membered ring are described.

Kaum eine andere Substanzklasse hat in den letzten Jahren die chemische und biologische Fachwelt so angeregt wie die der Prostaglandine. Obwohl sich die anfänglich überschwänglichen Erwartungen bis jetzt noch nicht erfüllt haben, ist ihr breites biologisches Wirkungsspektrum noch immer Grund genug, neue analoge Verbindungen zu synthetisieren und zu testen. Die kürzlich gefundenen Thromboxane (s. z. B. TXB₂) und das Prostacyclin, Substanzen, die ebenfalls zur Klasse der Prostaglandine gehören, sind von besonderem Interesse, da sie die Thrombocytenaggregation regulieren.

Wie haben nun aromatische Verbindungen mit einer Thromboxan-B₂-ähnlichen Struktur synthetisiert in der Hoffnung, dass mit der Strukturähnlichkeit eine interessante biologische Wirkung assoziiert sein könnte. Einen aromatischen Kern wählten wir, um dadurch eine grössere Stabilität des Produktes zu erzielen. Es gibt ausserdem Hinweise in der Literatur [1] [2], die Verbindungen der generellen Struktur **1** eine entzündungshemmende Wirkung zuschreiben.



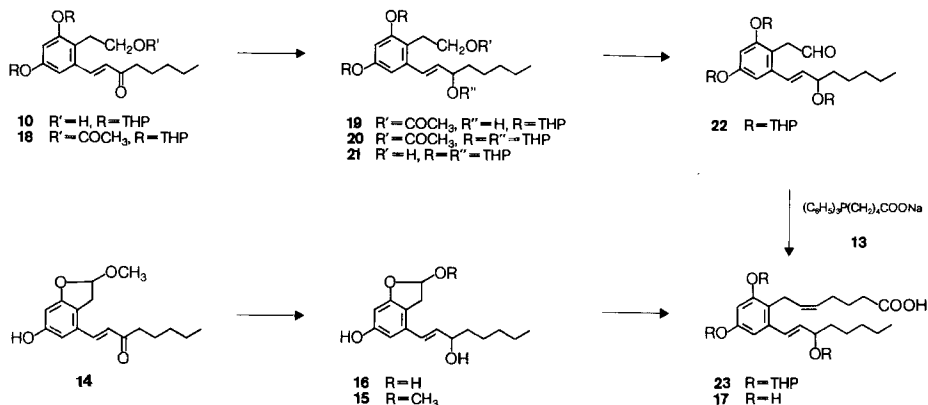
Unsere Synthese (s. *Schema 1*) ging aus von der bekannten Säure **2** [3] [4], deren freie Hydroxylgruppe wir durch Acetylierung schützen wollten. Umsatz von **2** mit Essigsäureanhydrid oder Acetylchlorid in Pyridin führte jedoch in beiden Fällen zum Furoisocumarin **3**; BF₃-katalysierte Acetylierung in Essigsäureanhydrid



dagegen gab das Anhydrid 4. Die Säure 2 liess sich mit LiBH_4 , das Anhydrid 4 mit NaBH_4 zum Dihydroisocumarin 5 reduzieren. Die beiden OH-Gruppen in 5 wurden als Tetrahydropyranyl(THP)-Äther geschützt (\rightarrow 6), und dann wurde das Lacton mit Diisobutylaluminiumhydrid (Dibal) zum Halbacetall 7 reduziert. Interessanterweise ist 7, obwohl mit grosser Wahrscheinlichkeit ein Diastereomerenmisch, eine schön kristalline Verbindung. Um nun die erste Seitenkette einzuführen, konnten wir nicht das in der Prostaglandin-Chemie hierzu übliche Phosphonat 8 verwenden, da sich mit 8 ausschliesslich das Isochromanylheptanon 9 bildete. Das gewünschte Produkt 10 wurde durch Kochen unter Rückfluss von 7 mit dem Phosphoran 11 in Chloroform ohne Beimengung von auch nur Spuren einer cyclisierten Verbindung erhalten. Oxydation von 10 mit Pyridiniumchlorochromat [5] führte nach säurekatalysierter Spaltung der beiden THP-Schutzgruppen zum Halbacetall 12.

Grundsätzlich hätte nun an dieser Stelle die zweite Seitenkette eingeführt werden können. Entsprechende Versuche, dies durch eine *Wittig*-Reaktion mit dem Phosphoran 13 zu erreichen, verliefen aber negativ. So mussten die beiden folgenden Umwege gewählt werden. Im ersten Fall wurde die OH-Gruppe des Halbacetals geschützt (12 \rightarrow 14), dann wurde mit NaBH_4 zum Alkohol 15 reduziert, die Schutzgruppe wieder entfernt (\rightarrow 16), und schliesslich 16 mit dem Phosphoran

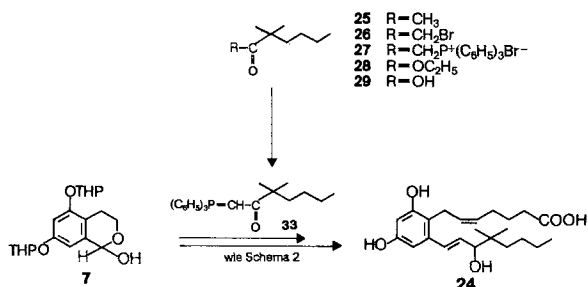
Schema 2



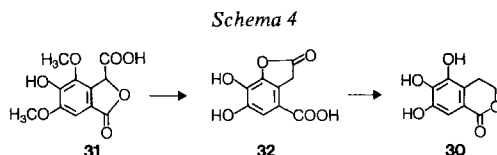
13 in DMSO zum gewünschten Produkt **17** umgesetzt (s. *Schema 2*). Im zweiten Fall wurde die OH-Gruppe in **10** zunächst acetyliert (\rightarrow **18**), dann die Ketogruppe in **18** mit Zinkborhydrid reduziert (\rightarrow **19**), der entstandene Alkohol als THP-Äther geschützt (\rightarrow **20**), die Acetoxygruppe wieder gespalten (\rightarrow **21**) und die dabei freierwerdende OH-Gruppe zum Aldehyd **22** oxydiert. Umsatz von **22** mit dem Phosphoran **13** gab den Tri-THP-Äther **23**, aus dem leicht durch Säurebehandlung **17** freigesetzt wurde. Ausbeutemässig erwies sich der zweite Weg als der vorteilhaftere (*Schema 1* und *2*).

Da **17** eine gewisse biologische Aktivität zeigte (s. weiter unten), stellten wir ausgehend von **7** die Säure **24** her, die zusätzlich noch zwei geminale Methylgruppen in der Octenylseitenkette trug (s. *Schema 3*). Das zur Synthese nötige Phosphoran **33** konnten wir aus dem bekannten [6] Keton **25** über die Bromverbindung **26** und das Phosphoniumsalz **27** herstellen. Bei der Herstellung von **25** folgten wir nicht den Literaturangaben, die **25** nur im Gemisch mit anderen Produkten entstehen liess, sondern gingen vom Ester **28** aus, dessen Synthese aus Isobuttersäureester optimiert wurde.

Schema 3



Als potentielles Ausgangsmaterial für ähnliche Verbindungen konnten wir auch das Trihydroxyisocumarin **30** aus dem bekannten [7] Phthalid **31** über die Säure **32** herstellen (*Schema 4*).



Beide Substanzen, **17** und **24**, zeigten keine Wirkung auf den Kreislauf, jedoch eine geringe Hemmung der Magensaftsekretion. In der Collagen-induzierten Blutplättchen-Aggregationshemmung war **17** ungefähr 4mal so aktiv wie Aspirin; **24** war ebenfalls, wenn auch etwas schwächer aktiv in diesem Test.

Herrn Dr. G. Englert danken wir für die Aufnahme und Interpretation der NMR.-Spektren, den Herren Dres. Y. Bounameaux, R. Eigenmann und Frau R. K. M. Müller für die biologischen Daten.

Experimenteller Teil

Allgemeines. Vgl. [8]. Zusätzlich: Angabe der IR.-Spektren in cm^{-1} , Intensität der Absorption s =stark, m =mittel, w =schwach. $^1\text{H-NMR}$.-Daten: chemische Verschiebungen in ppm bzgl. TMS (=0 ppm), Kopplungskonstanten J in Hz; s =Singulett, d =Dublett, t =Triplett, qa =Quadruplett usw.

Herstellung von 6-Hydroxy-2-oxo-2,3-dihydro-4-benzofuran-3-carbonsäure (2). Gegenüber [3] [4] verbesserte Vorschriften: Ein Gemisch aus 200 g 3,5-Dimethoxybenzoesäure, 1400 ml Benzol, 200 ml Äthanol und 20 ml konz. Schwefelsäure wurde in einem Kolben mit Wasserabscheider zunächst 2 Std. unter Rückfluss gekocht. Dann wurden 800 ml Benzol abdestilliert. Nach weiteren 9 Std. Kochen unter Rückfluss wurde abgekühlt, die Lösung mit ges. NaHCO_3 -Lösung gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand gab nach Destillation 224 g (96%) 3,5-Dimethoxybenzoesäure-äthylester, Sdp. 108–110°/0,6 Torr.

Ein Gemisch aus 224 g des oben erhaltenen Esters und 184 g Chloralhydrat (= Trichloroacetaldehydhydrat) wurde ohne Kühlung mit 660 ml 90proz. Schwefelsäure versetzt (Temp. stieg auf 45–50°) und 4 Std. gerührt. Dann wurden vorsichtig 1600 ml Wasser dazugetropfelt. Nach Kühlen im Eisbad wurde abfiltriert, der Filtrerrückstand mit 1000 ml heissem 50proz. Äthanol nachgewaschen und i.V. bei 50° getrocknet: 325 g (98%) 4,6-Dimethoxy-3-(trichlormethyl)phthalid, Smp. 123–125°.

Zu einer Lösung von 325 g NaOH in 1575 ml Wasser wurden unter Rühren im Laufe von 90 Min. bei 85° portionsweise die oben erhaltenen 325 g Phthalid-Derivat gegeben. Nach weiteren 90 Min. bei 85° wurde abgekühlt und die Lösung durch *Celite* filtriert. Das Filtrat wurde mit konz. Salzsäure angesäuert und nach Kühlen im Eisbad abfiltriert. Der Filtrerrückstand wurde mit kaltem Wasser gewaschen und dann i.V. bei 50° getrocknet: 219 g (90%) 4,6-Dimethoxyphthalid-3-carbonsäure, Smp. 181–183°.

Ein gut gerührtes Gemisch der oben erhaltenen 219 g Carbonsäure und 60 g rotem Phosphor in 880 ml 57proz. HI-Lösung wurde 5 Std. lang unter Rückfluss gekocht (wegen zumindest anfänglichem starkem Schäumen in möglichst grossem (3–5 l) Kolben arbeiten). Methyljodid, das ab 85° entstand, destillierte langsam aus dem Gemisch ab. Die Heizbadtemp. wurde langsam bis zu 160° gesteigert. Nach Abkühlung wurde abgenutscht und der Rückstand mit kaltem Wasser gewaschen. Der Filtrerrückstand wurde dann in 1200 ml 10proz. NaOH-Lösung aufgeschlämmt und nach 10 Min. wiederum filtriert. Das Filtrat wurde mit 25proz. Salzsäure angesäuert, abgekühlt und filtriert. Das mit Wasser gewaschene Produkt wurde 48 Std. bei 140° i.V. getrocknet: 149 g blassgelbes **2**, Smp. 310° (Zers.).

Herstellung von 7-Acetoxy-3-methyl-2-oxo-2H-furo[4,3,2-de]isocumarin (3). Eine Lösung von 2 g **2** in 10 ml Pyridin wurde mit 4 ml Essigsäureanhydrid versetzt und 5 Std. bei RT. gerührt. Dann wurde auf kalte, 10proz. Schwefelsäure gegossen und 10 Min. gerührt. Der Niederschlag wurde abfiltriert, mit kaltem Wasser gewaschen, getrocknet und aus Äthanol/Chloroform umkristallisiert: 2,1 g **3**, Smp. 179–180°. Das gleiche Produkt wurde erhalten, wenn an Stelle des Anhydrids Acetylchlorid

verwendet wurde. - IR. (KBr): 1820s, 1787s, 1665s, 1628m, 1490m, 1201s, 1010s, 920m, 895m. - ¹H-NMR. (CDCl₃): 2,37 (3 H); 2,70 (3 H); 7,14 und 7,45 (2 d, je J = 2,5, je 1 H).

C₁₃H₈O₆ (260,20) Ber. C 60,00 H 3,09% Gef. C 59,65 H 3,18%

Herstellung von 5,7-Dihydroxy-3,4-dihydroisocumarin (5). Zu einer Mischung von 50 g LiBH₄ in 500 ml abs. THF wurden im Laufe von 2 Std. unter Köhlen 150 g **2** in 4000 ml abs. THF getropft. Dann wurde das Gemisch 4 Std. unter Rückfluss gekocht, vorsichtig mit 500 ml Wasser versetzt und ein grosser Teil des THF abgedampft. Die wässrige Phase wurde dann mit konz. Salzsäure angesäuert und nach 16 Std. filtriert. Der Filtrückstand wurde gut mit Wasser gewaschen und i.V. bei 70° getrocknet. Nach Umkristallisation aus Essigester wurden 130 g **5**, Smp. 242-244°, erhalten. - IR. (KBr): 3356-2792s br., 1694s, 1618s, 1521m, 1305s, 1130s, 1015m. - ¹H-NMR. (DMSO-d₆): 2,83 (t, J = 10, 2 H); 4,48 (t, J = 10, 2 H); 7,74 (d, J = 3, 1H); 7,96 (d, J = 3, 1H).

C₉H₈O₄ (180,16) Ber. C 60,01 H 4,48% Gef. C 59,80 H 4,69%

Herstellung von 5,7-Bis[(tetrahydropyran-2-yl)oxy]-3,4-dihydro-isocumarin (6). Eine Suspension von 130 g **5** in 1500 ml Benzol/trockenem THF 2:1 wurde nach Zugabe von 500 ml 3,4-Dihydro-2H-pyran (DHP) und 1,3 g p-Toluolsulfonsäure 6 Std. gerührt. Dann wurde auf ges. NaHCO₃-Lösung gegossen und mit Äther extrahiert. Die organische Phase wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde an 3 kg Alox (neutral, Akt. III) mit Äther/Hexan 4:1 chromatographisch gereinigt: 145 g öliges **6**.

Herstellung von 5,7-Bis[(tetrahydropyran-2-yl)oxy]isochroman-1-ol (7). Eine Lösung von 145 g **6** in 3500 ml abs. Toluol wurde auf -70° abgekühlt und im Laufe von 90 Min. mit insgesamt 500 ml 20proz. Diisobutylaluminiumhydrid-Lösung in Toluol versetzt. Nach 1 Std. wurde auf eine halbesättigte NH₄Cl-Lösung gegossen und unter Rühren mit 5proz. Schwefelsäure auf pH 7 gestellt. Die Toluolschicht wurde abgetrennt, die wässrige Phase noch 2mal mit Äther extrahiert, und die vereinigte organische Phase mit NaHCO₃-Lösung gewaschen. Nach Trocknen wurde eingedampft und der Rückstand aus Essigester/Hexan kristallisiert: 98 g **7**, Smp. 119-120°.

Herstellung von (E)-1-[2-(2-Hydroxyäthyl)-3,5-bis[(tetrahydropyran-2-yl)oxy]phenyl]-1-octen-3-on (10). Eine Lösung von 60 g **7** und 120 g **11** (s. unten) in 1,2 l Chloroform wurde 2 Tage unter Rückfluss gekocht, dann abgekühlt und auf 1/3 eingengt. Das Konzentrat wurde chromatographisch an Kieselgel mit Hexan/Äther 1:1 gereinigt: 76 g öliges **10**.

Herstellung von (E)-1-(2,6-Dihydroxy-2,3-dihydro-4-benzo[b]furan-yl)-1-octen-3-on (12). Ein Gemisch aus 76 g **10**, 7,6 g Natriumacetat und 102 g Pyridiniumchlorochromat [5] in 760 ml Chloroform wurde 75 Min. bei RT. gerührt. Dann wurde mit 1500 ml Äther verdünnt und die organische Lösung vom an der Kolbenwand klebenden Niederschlag abdekantiert. Der Rückstand wurde noch 3mal mit Äther aufgeschlemmt und die Lösung abdekantiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden auf etwa 1/3 eingengt und durch eine kurze Kieselgelsäule filtriert. Das Filtrat wurde eingedampft und chromatographiert. Die so erhaltenen 52 g öligen Rückstandes (THP-Äther) wurden in 480 ml Acetonitril gelöst und nach Zusatz von 720 ml 0,1N HCl 3 Std. bei RT. gerührt. Dann wurde auf ges. NaCl-Lösung gegossen und mit Essigester extrahiert. Die getrocknete organische Lösung wurde eingedampft und der Rückstand aus Äther/Hexan kristallisiert: 16,3 g **12**, Smp. 144-146°. - IR. (KBr): 3372s br., 1628s, 1600s, 1582s, 1492m, 1304m, 1245s, 1102s, 1080m, 988m, 925m. - ¹H-NMR. (DMSO-d₆): u.a. 6,63 und 7,46 (2 d, je J = 26, H-C(1) und H-C(2)).

C₁₆H₂₀O₄ (276,33) Ber. C 69,55 H 7,30% Gef. C 69,44 H 7,43%

Herstellung von (E)-4-(3'-Hydroxy-1'-octenyl)-2-methoxy-2,3-dihydro-benzo[b]furan-6-ol (15). Eine Lösung von 15 g **12** in 225 ml Methanol wurde nach Zusatz von 20 Tropfen BF₃·Et₂O 8 Std. bei RT. gerührt. Nach Zugabe von 5 g Na₂CO₃ wurde weitere 30 Min. gerührt, dann filtriert und das Filtrat auf 0° gekühlt. Portionsweise wurden nun insgesamt 1,5 g NaBH₄ zugegeben. Nach 2 Std. Rühren wurde auf Wasser gegossen, mit 0,1N HCl auf pH 5 gestellt und mit Essigester extrahiert. Die organische Phase wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet, eingedampft und der Rückstand chromatographiert: 12,8 g **15**, Smp. 111-113°. - ¹H-NMR. (DMSO-d₆): u.a. 6,08 (d × d, J = 26 und 8, H-C(2')) und 6,45 (d, J = 26, H-C(1')).

C₁₇H₂₄O₄ (292,37) Ber. C 69,84 H 8,27% Gef. C 69,87 H 8,46%

Herstellung von (5Z,1''E)-7-[2',4'-Dihydroxy-6'-(3''-hydroxy-1''-octenyl)phenyl]-5-heptensäure (17).

a) Eine Lösung von 10 g **15** in 2000 ml Acetonitril/0,1N HCl 3:2 wurde 3 Tage bei RT. gerührt. Dann wurde auf ges. NaCl-Lösung gegossen und mit Essigester extrahiert. Die organische Phase wurde getrocknet, eingedampft und der Rückstand an Kieselgel chromatographiert: 5,1 g öliges **16**.

Eine Lösung von 1,4 g (5 mmol) **16** in 20 ml abs. DMSO wurde unter Argon bei RT. mit 10 mmol des Na-Salzes von DMSO in 20 ml DMSO versetzt, gefolgt von 5 mmol Natrium-5-(triphenylphosphorandiy)valerat (**13**) gelöst in DMSO. Das Gemisch wurde bei RT. über Nacht gerührt, dann auf Eiswasser gegossen und mit 5proz. Salzsäure auf pH 3-4 gestellt. Dann wurde mit Essigester extrahiert. Die organische Phase wurde ihrerseits wieder mit 5proz. Na₂CO₃-Lösung extrahiert. Die wässrige Phase wurde dann angesäuert und mit Essigester extrahiert. Die Extraktionslösung wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet, eingedampft und der Rückstand mit Essigester chromatographiert: 870 mg öliges **17**.

b) Zu einer Lösung von 88 g (0,2 mol) Natrium-5-(triphenylphosphorandiy)valerat (**13**) in 950 ml abs. DMSO wurden bei RT. 66 g **22** in 150 ml abs. DMSO getropft. Dann wurde 3 Std. bei RT. gerührt, auf Wasser gegossen und mit 10proz. Schwefelsäure schwach angesäuert. Dann wurde mit Äther extrahiert, die organische Lösung mit Wasser gewaschen, getrocknet, eingedampft und der Rückstand mit Essigester/Hexan 1:1 chromatographiert: 72 g öliges **23**. Dieses Produkt wurde in 3000 ml Äthanol/0,1N H₂SO₄ 1:3 gelöst und 18 Std. bei RT. gerührt. Dann wurde mit viel Wasser verdünnt und mit Äther extrahiert. Die organische Phase wurde mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, getrocknet, eingedampft und der Rückstand an 1500 g Kieselgel chromatographiert: 20,8 g reines, öliges **17**. - MS.: 344 (M⁺ - H₂O, 30), 257 (33), 243 (22), 217 (36), 187 (42), 173 (81), 161 (100), 148 (66).

In die Lösung der so erhaltenen 20,8 g **17** in 500 ml trockenem Äther wurde unter Rühren trockener Ammoniak eingeleitet. Das auffallende, sehr hygroskopische Ammoniumsalz von **17** wurde abfiltriert: 18,2 g, Smp. > 300° (Zers.). - ¹H-NMR. (DMSO-d₆): u. a. 6,62 (d, J = 15,5, H-C(1''), trans); 5,91 (d × d, J = 15,5 und 5, H-C(2'')); 5,24 (m, wahrscheinlich J_{AB} = 10,5 enthaltend (typisch für cis-Geometrie, vgl. auch [9]), H-C(5) und H-C(6)).

C₂₁H₃₅NO₅ (379,50) Ber. C 66,46 H 8,77% Gef. C 66,35 H 8,51%

Herstellung von Essigsäure-[2-(3-oxo-1-octenyl)-4,6-bis((tetrahydropyran-2-yl)oxy)phenäthyl]ester (18). Eine Lösung von 205 g **10** in 2000 ml abs. Äther wurde mit 43 ml Acetylchlorid versetzt und dann bei 0° tropfenweise mit 43 ml Pyridin. Nach 2 Std. bei 0° und 1 Std. bei 10° wurde das Gemisch auf Eis gegossen und die Ätherphase abgetrennt. Die organische Lösung wurde 1mal mit kalter 2proz. Schwefelsäure und 1mal mit ges. NaHCO₃-Lösung gewaschen, getrocknet und eingedampft: 222 g öliges **18**.

Herstellung von Essigsäure-[2-(3-hydroxy-1-octenyl)-4,6-bis((tetrahydropyran-2-yl)oxy)phenäthyl]ester (19). Eine Lösung von 40 g ZnCl₂ in 500 ml Äther wurde im Laufe von 15 Min. zu einem Gemisch aus 27 g NaBH₄ in 1500 ml abs. Äther getropft und 24 Std. gerührt. Danach wurden 1100 ml der vom Niederschlag abdekantierten Ätherlösung bei RT. zu einer Lösung von 220 g **18** in 2200 ml Äther im Laufe von 2 Std. getropft. Dann wurde auf Wasser gegossen, das Gemisch mit kalter 2proz. Schwefelsäure neutralisiert und die organische Phase abgetrennt. Die Ätherlösung wurde 1mal mit ges. NaHCO₃-Lösung gewaschen, getrocknet, eingedampft und der Rückstand chromatographiert: 182 g öliges **19**.

Herstellung von 2-[2,4-Bis((tetrahydropyran-2-yl)oxy)-6-(3-((tetrahydropyran-2-yl)oxy)-1-octenyl)phenyl]äthanol (21). Ein Gemisch von 182 g **19** in 2200 ml abs. Benzol/DHP 10:1 wurde mit 200 mg p-Toluolsulfonsäure versetzt und 2 Std. bei RT. gerührt. Dann wurde mit Triäthylamin neutralisiert und die Lösung durch eine kurze Kieselgelsäule filtriert. Das Filtrat wurde eingedampft und gab öligen Tri-THP-Äther **20**. Dieser wurde in 1500 ml Methanol gelöst, mit 180 g K₂CO₃ in 700 ml Wasser versetzt und 1 Std. unter Rückfluss gerührt. Der grösste Teil des Methanols wurde dann abgedampft und die wässrige Phase mit Äther extrahiert. Die Ätherlösung wurde getrocknet, eingedampft und der Rückstand chromatographiert: 104 g reines **21** neben 44 g leicht verunreinigtem **21**.

Herstellung von [2,4-Bis((tetrahydropyran-2-yl)oxy)-6-(3-((tetrahydropyran-2-yl)oxy)-1-octenyl)phenyl]acetaldehyd (22). Zu einer intensiv gerührten Lösung von 104 g Pyridiniumchlorochromat [5] in 600 ml Methylchlorid wurden 10,4 g Natriumacetat und 104 g **21** in 400 ml Methylchlorid getropft. Dann wurde 2 Std. bei RT. gerührt, mit 2000 ml Äther verdünnt und vom Niederschlag abdekantiert. Der Rückstand wurde noch 2mal mit Äther ausgezogen. Die vereinigten organischen

Phasen wurden durch eine kurze Kieselsäule filtriert, eingedampft und der Rückstand chromatographiert: 66 g öliges **22**.

Herstellung von 1-(5,7-Dihydroxy-1-isochromanyl)-2-heptanon (9). Eine Lösung von 2,5 g (2-Oxoheptyl)phosphonsäure-diäthylester (**8**) in 25 ml trockenem Dimethoxyäthan wurde bei 0° zu einer Suspension von 450 mg NaH/Mineralöl 55:45 in 200 ml Dimethoxyäthan getropft und 2 Std. bei RT. gerührt. Dazu wurden 3,5 g **7** in 35 ml Dimethoxyäthan getropft. Das Gemisch wurde 3 Std. unter Rückfluss gekocht, dann abgekühlt, auf Wasser gegossen und mit Äther extrahiert. Die organische Lösung wurde eingedampft und der Rückstand in Aceton gelöst. Nach Zusatz von 25 mg *p*-Toluolsulfonsäure und 1 ml Wasser wurde die Lösung 2 Std. auf 45° erhitzt, dann eingedampft und der Rückstand in Äther gelöst. Die Ätherlösung wurde 1mal mit NaHCO₃-Lösung, dann mit Wasser gewaschen, getrocknet, eingedampft und der Rückstand chromatographiert: 0,82 g **9**, Smp. 108–110° (aus Äther/Hexan).

C₁₆H₁₂O₄ (278,35) Ber. C 69,04 H 7,97% Gef. C 68,98 H 8,04%

Herstellung von 5,7-Diacetoxy-3-oxo-3,4-dihydroisocumarin (4). Eine Lösung von 9,7 g **2** in 50 ml Essigsäureanhydrid wurde mit 10 Tropfen BF₃·Et₂O versetzt und 2 Std. bei RT. gerührt. Dann wurde auf 700 ml Wasser gegossen und nach 1 Std. Rühren wurden 10,7 g **4**, Smp. 180–182°, abfiltriert. - ¹H-NMR. (CDCl₃): 2,31 (3 H); 2,37 (3 H); 4,03 (2 H); 7,17 (*d*, *J*=3, 1H); 7,49 (*d*, *J*=3, 1H).

C₁₃H₁₀O₇ (278,22) Ber. C 56,04 H 3,63% Gef. C 55,89 H 3,70%

Herstellung von (2-Oxoheptyl)triphenylphosphoniumbromid und 1-(Triphenylphosphorandyl)-2-heptanon (11). Eine Lösung von 158 g 1-Brom-2-heptanon [**8**] in 1500 ml Benzol wurde nach Zugabe von 220 g Triphenylphosphin 3 Tage bei RT. gerührt. Das ausgefallene (2-Oxoheptyl)triphenylphosphoniumbromid (260 g) wurde abfiltriert, mit Äther gewaschen und getrocknet, Smp. 198–199°.

C₂₅H₂₅BrPO Ber. C 65,94 H 6,20 Br 17,55 P 6,80%
(455,38) Gef. „ 65,96 „ 6,33 „ 17,70 „ 6,80%

Die so erhaltenen 260 g Bromid wurden in 1000 ml Methanol gelöst und die Lösung mit 9000 ml Wasser verdünnt. Innerhalb 2 Min. wurden dazu unter Rühren 570 ml 1N NaOH gegeben. Nach 5 Min. intensivem Rühren und Zugabe von 2000 g NaCl wurde 3mal mit Chloroform extrahiert. Die organische Phase wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Trocknung i.V. ergab 220 g öliges **11**, das im Eisschrank langsam kristallisierte ([11]: Smp. 73–74°).

2,2-Dimethylhexansäure-äthylester (28). Eine Suspension von 240 g NaH/Mineralöl 55:45 (nicht mit Hexan gewaschen) in 500 ml Dimethoxyäthan, das durch Filtrieren durch Alox I getrocknet worden war, wurde unter Rühren in trockener N₂-Atmosphäre auf 85 ± 3° aufgeheizt. Nun wurde ein Gemisch von 580 g Isobuttersäure-äthylester und 822 g Butylbromid im Laufe von 6 Std. zugepft. Nach 16 Std. Rühren unter Rückfluss wurde im Eisbad abgekühlt und langsam (H₂-Entwicklung!) mit 250 ml konz. NH₄Cl-Lösung versetzt. Die entstehende Suspension wurde dann mit 2N HCl auf pH 2 angesäuert, auf 9000 ml Eiswasser gegossen und 2mal mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die organische Phase wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet und bei Normaldruck eingedampft. Der Rückstand wurde i.V. durch eine Widmer-Kolonnen destilliert und gab 535 g (62%) reinen Ester **28**, Sdp. 59–63°/11 Torr.

C₁₀H₂₀O₂ (172,27) Ber. C 69,72 H 11,70% Gef. C 69,41 H 11,75%

Herstellung von 2,2-Dimethylhexansäure (29). Zu einer Lösung von 461 g KOH (85proz.) in 3000 ml Methanol wurden bei 68° unter Rühren im Laufe von 75 Min. 1032 g **28** getropft. Nach 1 Std. Kochen unter Rückfluss wurde der grösste Teil des Methanols bei Normaldruck abdestilliert. Der honigartige Rückstand wurde in 1000 ml Wasser gelöst und unter starker Kühlung mit 25proz. Salzsäure angesäuert. Die sich abscheidende organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase noch 2mal mit je 250 ml Äther extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, getrocknet, bei 50° eingedampft und der Rückstand fraktioniert: 804 g **29**, Sdp. 106–107°/11 Torr.

C₈H₁₆O₂ (144,21) Ber. C 66,63 H 11,18% Gef. C 66,53 H 11,23%

Herstellung von 3,3-Dimethyl-2-heptanon (25). Zu einer Lösung von 720 g **29** in 2000 ml abs. Äther wurden unter Rühren bei -10° im Laufe von 3 Std. 6000 ml 1,7*N* Methylithium-Lösung in Äther getropft. Die entstehende Suspension wurde 18 Std. bei RT. gerührt, dann unter Kühlen langsam mit 500 ml konz. NH_4Cl -Lösung versetzt. Der entstandene dicke Brei wurde auf 5000 ml Eiswasser gegossen und die organische Schicht abgetrennt. Die wässrige Phase wurde 2mal mit Äther extrahiert, die vereinigten organischen Phasen 1mal mit ges. NaCl -Lösung gewaschen, getrocknet, eingedampft und der Rückstand i.V. mit eisgekühlter Vorlage destilliert: 638 g (90,5%) **25**, Sdp. $50^{\circ}/11$ Torr, ($[\eta]$: Sdp. $173\text{--}175^{\circ}$ /Normaldruck).

$\text{C}_9\text{H}_{18}\text{O}$ (142,24) Ber. C 76,00 H 12,76% Gef. C 75,48 H 12,72%

Herstellung von 1-Brom-3,3-dimethyl-2-heptanon (26). Zu 500 ml auf 10° gekühltes Dioxan wurden unter Rühren und Kühlen 160 g Brom getropft. Dann wurden, nachdem das Gemisch auf -12° abgekühlt worden war, 2500 ml Äther gefolgt von 150 g **25** in 200 ml Äther zugetropft. Nach 75 Min. bei -10° entfärbte sich die Lösung. Dann wurde auf Wasser gegossen und die organische Phase abgetrennt. Diese wurde 1mal mit Wasser, dann mit ges. NaHCO_3 -Lösung und zuletzt wieder mit Wasser gewaschen, getrocknet und bei 50° unter Normaldruck eingedampft. Der Rückstand wurde zunächst grob destilliert und die Hauptfraktion, Sdp. $58\text{--}78^{\circ}/1$ Torr, fraktioniert: 166 g **26**, Sdp. $65\text{--}66^{\circ}/0,6$ Torr.

$\text{C}_9\text{H}_{17}\text{BrO}$ (221,14) Ber. C 48,88 H 7,75 Br 36,13% Gef. C 48,37 H 7,63 Br 36,57%

Herstellung von (3,3-Dimethyl-2-oxoheptyl)triphenylphosphoniumbromid (27). Eine Lösung von 166 g **26** und 220 g Triphenylphosphin in 1500 ml Benzol wurde 16 Std. bei RT., dann 8 Std. unter Rückfluss gerührt. Nach dem Abkühlen wurden 321 g (88%) **27** abfiltriert und mit Benzol und Äther gewaschen. Das Produkt ist für die nächste Reaktion rein genug; Smp. $162\text{--}164^{\circ}$ (aus Chloroform/Äther umkristallisiert).

$\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{BrOP}$ (483,43) Ber. C 67,08 H 6,67 Br 16,53% Gef. C 66,75 H 6,64 Br 16,34%

Phosphoran **33** kann aus **27**, wie für **11** beschrieben, hergestellt werden.

*Herstellung von (5*Z*,1''*E*)-7-[2',4'-Dihydroxy-6'-(3''-hydroxy-4'',4''-dimethyl-1''-octenyl)phenyl]-5-heptensäure (24).* Eine Lösung von 105 g **7** und 240 g **33** in 2000 ml Chloroform wurde unter N_2 5 Wochen unter Rückfluss gekocht. Dann wurde die Lösung eingedampft und der Rückstand an 4000 g Kieselgel mit Essigester/Hexan 1:3 chromatographiert. Die Ausbeute an öligem Dimethylanalogon von **10** betrug 88 g. Diese wurden in 900 ml abs. Äther gelöst und bei 0° tropfenweise im Laufe von 15 Min. mit 17,2 ml Acetylchlorid und danach mit 17 ml abs. Pyridin versetzt. Nach 2 Std. Rühren bei RT. wurde auf Eiswasser gegossen und die organische Phase abgetrennt. Diese wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Essigsäureester wurde an Kieselgel chromatographiert: 84 g. Das Produkt wurde dann in 1600 ml abs. Äther gelöst und bei RT. so lange tropfenweise mit einer 0,15*M* Zinkborhydrid-Lösung in Äther versetzt bis mittels DC. kein Ausgangsmaterial mehr nachweisbar war. Dann wurde auf Wasser gegossen und die organische Phase abgetrennt. Diese wurde getrocknet, eingedampft und der Rückstand chromatographisch gereinigt: 29 g öliges Dimethylanalogon von **19**. Dieses wurde in 320 ml Benzol/DHP 29:3 gelöst und nach Zugabe von 20 mg *p*-Toluolsulfonsäure 6 Std. bei RT. gerührt. Danach wurde 1 ml Triäthylamin zugegeben, das Gemisch eingedampft und der Rückstand chromatographiert: 30,5 g Tri-THP-Äther. Die Abspaltung der Acetylgruppe erfolgte durch 3 Std. Kochen in 800 ml Methanol/Wasser 3:1 nach Zusatz von 30 g Kaliumcarbonat. Extraktion mit Essigester, Eindampfen und Chromatographie gaben 21 g öligen Alkohol, der mit 25 g Pyridiniumchlorochromat in 350 ml Methylenchlorid bei -10° während 6 Std. zum Aldehyd oxydiert wurde. Nach Aufarbeitung (wie bei **12**) wurden 14,7 g öliges Aldehyd erhalten. Dieser wurde in 30 ml trockenem DMSO gelöst und bei RT. zu einer Lösung von 22 g Natrium-5-(triphenylphosphorandiy)valerat (**13**) in 350 ml DMSO getropft. Nach 4 Std. wurde auf Wasser gegossen, mit 1*N* H_2SO_4 auf pH 4 angesäuert und 3mal mit Essigester extrahiert. Die organische Phase wurde getrocknet und eingedampft. Der Rückstand gab nach Chromatographie 19 g öliges Produkt. Die 3 noch vorhandenen THP-Schutzgruppen wurden durch Lösen in 950 ml Methanol/2proz. Oxalsäure 75:20 durch 24 Std. Rühren bei RT., gefolgt von 6 Std. bei 50° , abgespalten. Nach Verdünnen mit ges. NaCl -Lösung wurde mit Essigester extrahiert. Die organische

Phase wurde getrocknet und eingedampft. Der Rückstand gab nach Chromatographie mit Essigester/Hexan 1:1 2,2 g gummiartige Säure **24**. - $^1\text{H-NMR}$. ($\text{DMSO-}d_6$): 6,59 (*d*, $J=16$, $\text{H-C}(1'')$); 5,98 ($d \times d$, $J=16$ und 6, $\text{H-C}(2'')$); 0,80 und 0,84 (*s*, 2 $\text{H}_3\text{C-C}(4'')$); 6,21 (*d*, $J=2$); 6,32 (*d*, $J=2$).

Aus der freien Säure **24** wurde durch Lösen in Äther und Einleiten von NH_3 deren festes, leicht hygroskopisches Ammoniumsalz hergestellt.

$\text{C}_{23}\text{H}_{37}\text{NO}_5$ (407,55) Ber. C 67,78 H 9,15 N 3,44% Gef. C 67,84 H 9,19 N 3,26%

Herstellung von 6,7-Dihydroxy-2-oxo-2,3-dihydro-4-benzo[b]furancarbonsäure (32). Ein Gemisch aus 20 g **31** [7] und 11,2 g rotem Phosphor in 100 ml 57proz. HI-Lösung wurde 4 Std. unter Rückfluss gekocht, dann auf Eis/ NaOH -Lösung gegossen und durch *Celite* filtriert. Das Filtrat wurde mit konz. Salzsäure angesäuert und auf ca. 300 ml eingengt. Die rohe Säure **32** wurde abfiltriert und 2 Tage bei 160°/HV. getrocknet, bevor sie aus Essigester umkristallisiert wurde: 9,2 g, Smp. 291-293° (Zers.). - IR. (KBr): 3228s br., 1811s, 1784s, 1720s, 1633s, 1552m, 1325m, 1244s, 1175s, 1075s, 1030s.

$\text{C}_9\text{H}_6\text{O}_6$ (210,18) Ber. C 51,44 H 2,88% Gef. C 51,53 H 3,01%

Herstellung von 5,6,7-Trihydroxy-3,4-dihydroisocumarin (30). Eine Lösung von 9,1 g **32** in 400 ml abs. THF wurde nach Zusatz von 3,5 g LiBH_4 4 Std. unter Rückfluss gekocht, dann abgekühlt, vorsichtig mit Wasser versetzt und etwa zur Hälfte eingedampft. Dann wurde mit konz. Salzsäure angesäuert und nach 3 Tage Stehen bei 0° rohes **30** abfiltriert. Umkristallisation aus Essigester gab 7,2 g reines **30**, Smp. 202-203°. - IR. (KBr): 3220s br., 1694s, 1616s, 1518m, 1498m, 1412m, 1307s, 1272s, 1215m, 1085m, 1060m, 1038m, 920m, 840m.

$\text{C}_9\text{H}_8\text{O}_5$ (196,16) Ber. C 55,11 H 4,11% Gef. C 54,88 H 4,06%

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] U.S.P. 4032656, SKF, 21.11.1975.
- [2] T.A. Eggelte, H. de Koning & H. O. Huisman, Recl. Trav. Chim. Pays-Bas 1977, 271.
- [3] J.N. Srivastava & D.N. Chandhury, J. Indian Chem. Soc. 40, 865 (1963).
- [4] G.D. Graves & R.A. Adams, J. Am. Chem. Soc. 45, 2439 (1923).
- [5] E.J. Corey & J.W. Suggs, Tetrahedron Lett. 1975, 2647.
- [6] G.H. Posner, C.E. Whitten & J.J. Sterling, J. Am. Chem. Soc. 95, 7788 (1973).
- [7] R.L. Alimchandani & A.N. Meldrum, J. Chem. Soc. 117, 964 (1920).
- [8] F. Kienzle & R.E. Minder, Helv. 59, 439 (1976).
- [9] F. Kienzle, Helv. 63, 563 (1980).
- [10] I. Forgo & J. Büchi, Pharm. Acta Helv. 45, 227 (1970).
- [11] M.P.L. Caton, E.C.J. Coffee & G.L. Watkins, Tetrahedron Lett. 1972, 773.