

104. Synthese von Orellin

von Hans-Albrecht Hasseberg und Hans Gerlach*

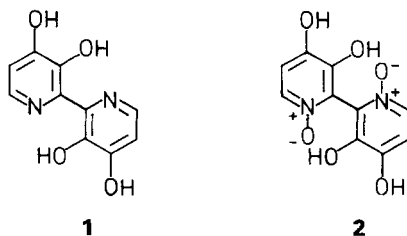
Laboratorium für Organische Chemie der Universität Bayreuth, D-8580 Bayreuth

(15. IV. 88)

Synthesis of Orelline

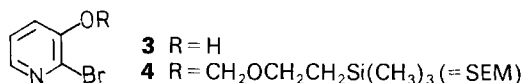
Orelline (1), a metabolite of the toadstool *Cortinarius Orellanus* FRIES with 2,2'-bipyridine structure, has been synthesized by the following method. The easily accessible 2-bromo-3-hydroxypyridine (3) was converted into the corresponding [2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl (SEM) ether 4 and coupled with Zn and NiCl₂/Ph₃P to form the bipyridine derivative 5 in 79% yield. Due to the chelating effect of the two SEM-ether groups in 5, it was possible to form selectively the dilithium compound 6 by an exchange reaction with BuLi at -50° in Et₂O. Reaction of 6 with electrophiles at -20° afforded the 4- and 4,4'-substituted bipyridines 7-14 in excellent-to-reasonable yield. Oxidations of 6 with 2-(phenylsulfonyl)-3-phenyloxaziridin and with bis(trimethylsilyl) peroxide gave the 4,4'-diol 9 in 22 and 10% yield, respectively. Methanolysis of 9 directly afforded crystalline 1 in high yield, with properties identical with those of natural orelline. Formylation of 6 with *N*-formylmorpholine gave 45% of the dicarbaldehyde 13. Removal of the SEM groups in 13 by hydrolysis afforded the dihydroxydicarbaldehyde 15 that could be oxidized to 1 with alkaline H₂O₂. Attempts to oxidize 1 to orellanine (2) with 35% H₂O₂ according to a known procedure were unsuccessful (*cf. Exper. Part*). Compound 7 with two Me₃Si groups in 4,4'-position gave after methanolysis the fluorescence dye 16 with an appreciable Stokes shift in cyclohexane.

Eine Reihe von tödlichen Vergiftungen nach dem Genuss von Pilzen der Spezies *Cortinarius Orellanus* FRIES führte zur Untersuchung der Inhaltsstoffe und zur Isolierung zweier Verbindungen, deren Struktur 1979 von *Antkowiak* und *Gessner* [1] aufgeklärt und die Orellin (1) sowie Orellanin (2) genannt wurden. Die toxische Verbindung ist das Orellanin (2), das Bis-*N*-oxid des Begleitstoffes 1. Toxizitätsversuche ergaben [2], dass getrocknete Pilze *ca.* 3% 2 enthielten und dass die *LD*₅₀-Werte für 2 bei Katzen, Meer-schweinchen und Mäusen 5-9 mg/kg Körpergewicht betragen. Kürzlich wurden von *Dehmlow* und *Schulz* [3] sowie von *Tiecco et al.* [4] Synthesen von 1 und 2 beschrieben. Beide verlaufen über 2-Chloro- bzw. 2-Bromo-3,4-dimethoxypyridin, die reaktiv zum 2,2'-Bipyridin-System verknüpft werden. Die langwierige, in beiden Arbeiten ähnlich verlaufende Herstellung des 2,3,4-trisubstituierten Pyridin-Zwischenproduktes, über nucleophile und elektrophile Substitutionsreaktionen an Pyridin- bzw. Pyridin-*N*-oxid-De-

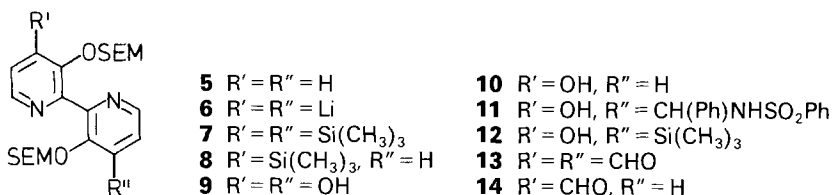


riativen, bewirkt eine hohe Zahl von Stufen und damit eine relativ niedrige Gesamtausbeute.

Es war das Ziel dieser Arbeit, eine einfache Synthese von Orellin (**1**) zu erarbeiten, deren Kernstück ein zweifacher regioselektiver H/Li-Austausch an einem bereits vorgebildeten 2,2'-Bipyridin darstellt, der es dann gestattet, durch Oxidation die fehlenden OH-Gruppen einzuführen. Ausgangsmaterial unserer Synthese ist das aus käuflichem Pyridin-3-ol und Hypobromit leicht zugängliche [5] 2-Bromopyridin-3-ol (**3**). Aus **3**



bildete sich mit NaH in DMF das Na-Salz und aus diesem nach [6] durch Umsetzung mit [2-(Chloromethoxy)ethyl]trimethylsilan (= SEM-Cl)¹⁾ das gemischte Acetal **4** (= SEM-Ether). Dieses liess sich in 79% Ausbeute durch Reaktion mit Zn-Pulver und NiCl₂/Ph₃P in DMF²⁾ zum SEM-geschützten Derivat **5** des 2,2'-Bipyridin-3,3'-diols dimerisieren. Die beiden Acetal-Gruppen in 3,3'-Position von **5** üben mit ihren zwei O-Atomen auf Li-organische Verbindungen einen Chelat-Effekt aus und lassen einen beschleunigten Austausch der H-Atome in 4,4'-Position durch Li erwarten³⁾. Bei der Reaktion von **5** mit 2 Äquiv. BuLi in Et₂O bei -50° bis -20° entstand tatsächlich die in 4,4'-Position dilithiierte Verbindung **6**, welche durch Reaktion mit geeigneten Elektrophilen abgefangen wurde. Nach der Umsetzung mit Me₃SiCl z. B. liessen sich 61% 4,4'-Bis(trimethylsilyl)-Verbindung **7** und 20% Monosilyl-Verbindung **8** isolieren (vgl. *Exper. Teil*).



Für die direkte Oxidation von Li-organischen Verbindungen sind eine Reihe von Reagenzien vorgeschlagen worden: Luft-O₂ [11], Molybdänperoxid/Pyridin/Hexamethylphosphorsäuretriamid [12], 2-(Phenylsulfonyl)-3-phenyloxaziridin [13] und Bis(trimethylsilyl)-peroxid [14] [15]. Nur die beiden letztgenannten Oxidationsmittel eignen sich zur Umsetzung mit der Dilithium-Verbindung **6**. Die Reaktion von 2-(Phenylsulfonyl)-3-phenyloxaziridin [13] mit **6** bei -20° in Et₂O ergab nach Chromatographie das Diol **9** in 22% Ausbeute, neben 19% Monohydroxy-Verbindung **10**. Von *Davis et al.* [16]

¹⁾ Hergestellt aus 2-(Trimethylsilyl)ethanol [7] und Paraformaldehyd/HCl nach *Lipshutz und Pegram* [8] (vgl. *Exper. Teil*).

²⁾ Der bei dieser Kupplungsreaktion wirksame Katalysator ist der unter den Reaktionsbedingungen entstehende Tetrakis(triphenylphosphin)-Nickel(0)-Komplex (vgl. [9] [10]).

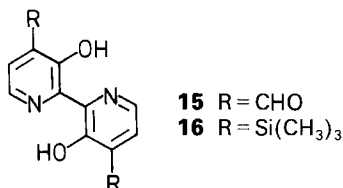
³⁾ *Winkle et al.* (cf. [11]) beobachteten bei der Reaktion von 3-(Methoxymethoxy)pyridin mit *t*-BuLi eine regioselektive Lithiierung in 4-Position.

wurden Produkte beobachtet, die durch Addition der Li-Verbindung an *N*-(Phenylsulfonyl)benzylidenamin entstehen; dieses Imin bildet sich bei der O-Übertragung aus dem Reagenz. Bei der Umsetzung von **6** entstanden ebenfalls solche Additionsprodukte, z. B. **11** (vgl. *Exper. Teil*), welche die Ausbeute verminderten. Erschwerend für die Reaktion mit Oxidationsmitteln ist auch, dass **6** bei -20° in Et₂O als Suspension vorliegt. Aufgrund der Abfangreaktion mit Me₃SiCl (vgl. oben) steht fest, dass sich **6** mindestens zu 61 % gebildet haben muss. Bei der Reaktion der Dilithium-Verbindung **6** mit Bis(trimethylsilyl)-peroxid [15] bei -20° in Et₂O liessen sich durch Chromatographie nur 10% **9** und 18% **10** isolieren. Als weitere Produkte entstanden in vergleichbaren Ausbeuten die in 4-Position *C*-silylierten Verbindungen **7** (17%) und **12** (21%)⁴⁾ (vgl. *Exper. Teil*).

Eine weitere Möglichkeit, die 4-Positionen von **6** zu hydroxylieren, besteht in der Formylierung und anschliessender Oxidation nach *Dakin* [17]. Bei der Umsetzung von **6** mit *N*-Formylmorpholin entstanden 45% Diformyl- und 37% Monoformyl-Verbindung **13** bzw. **14**.

Die Entfernung der SEM-Schutzgruppe aus **9** und **13** erfolgte durch Kochen mit einer katalytischen Menge HCl in MeOH bzw. H₂O. Das aus **9** erhaltene Orellin (**1**) kristallisierte direkt aus der MeOH-Lösung und wurde durch HV-Sublimieren gereinigt. Das synthetische Produkt stimmte in allen Eigenschaften (IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR, UV) mit demjenigen des Naturproduktes (vgl. [1] [3] [4]) überein. Auch der aus **13** entstandene Dihydroxydicarbaldehyd **15** liess sich durch Erwärmen mit H₂O₂/KOH nach *Dakin* [17] leicht in Orellin (**1**) umwandeln (vgl. *Exper. Teil*).

Von *Tiecco et al.* [4] wurde die Umwandlung von **1** in Orellanin (**2**) mit 35% H₂O₂ beschrieben. Wir haben vergeblich versucht, unter den in [4] angegebenen Bedingungen **2** aus **1** zu erhalten (vgl. *Exper. Teil*). Unsere Reaktionsprodukte enthielten laut DC und ¹H-NMR keine nachweisbaren Mengen der gewünschten Verbindung **2** sondern hauptsächlich unverändertes **1**.



Die Entfernung der SEM-Schutzgruppen in **7** durch Methanolyse ergab das Bis(trimethylsilyl)bipyridindiol **16**. Es ist wie das 2,2'-Bipyridin-3,3'-diol (vgl. [18] [19]) ein Fluoreszenzfarbstoff mit grossem *Stokes*-Shift: **16** zeigt im UV (Cyclohexan) ein $\lambda_{\text{max}} = 355$ nm und im Fluoreszenzspektrum ein $\lambda_{\text{max}} = 512$ nm (vgl. *Exper. Teil*). Im Gegensatz zur entsprechenden nicht-silylierten Verbindung ist **16** auch in Kohlenwasserstoffen sehr gut löslich.

Wir danken dem *Fonds der Chemischen Industrie* für die Unterstützung dieser Arbeit.

⁴⁾ *Taddei und Ricci* [14] haben bei der Umsetzung von Li-Heterocyclen mit Bis(trimethylsilyl)-peroxid ebenfalls die bevorzugte Bildung von *C*-(Trimethylsilyl)-Produkten beobachtet.

Experimenteller Teil

Allgemeines. Et₂O und THF wurden unmittelbar vor Gebrauch unter N₂ über ICN Aluminiumoxid B (Akt. I) filtriert. DC: wenn nicht anders erwähnt, Fertigplatten Kieselgel 60 F 254 (Merck); Cellulose 400-10 UV 254 (Macherey-Nagel). Chromatographie: Kieselgel 60 (Merck). Schmelzpunkte: Apparat 510 (Büchi), Pt100-Widerstandsthermometer. UV: Spektrometer DMR 10 (Zeiss). Fluoreszenzspektren: Spectrofluor JY 30 (Jobin-Yvon). IR: Perkin-Elmer-297-Spektrophotometer; Angaben in cm⁻¹. ¹H- und ¹³C-NMR: Spektrometer AC-300-FT (Bruker); chemische Verschiebungen in ppm (TMS = 0 ppm), Kopplungskonstanten *J* in Hz. MS: Spektrometer MAT 312 (Varian-MAT).

[2-(Chloromethoxy)ethyl]trimethylsilan. In eine gut gerührte Mischung von 31,74 g (269 mmol) 2-(Trimethylsilyl)ethanol [7] und 10,89 g (363 mmol) Paraformaldehyd (Aldrich) wurde unter Eiskühlung während 26 min HCl-Gas geleitet. Dann wurde die kalte Mischung 3mal mit 150 ml Pentan extrahiert, die Pentan-Lsg. getrocknet (Na₂SO₄) und bei 20° eingedampft: 38,0 g (85%) als farblose Flüssigkeit. Das Reagenz kann bei -20° monatelang aufbewahrt und direkt verwendet werden. ¹H-NMR (CDCl₃): 0,04 (s, 9 H); 0,98 (m, 2 H); 3,78 (m, 2 H); 5,51 (s, 2 H). ¹³C-NMR (CDCl₃): -1,5 (q); 17,4 (t); 68,1 (t); 82,8 (t).

2-Bromopyridin-3-ol (3). Hergestellt nach [5] aus 10,0 g (105 mmol) Pyridin-3-ol und 17,0 g (106 mmol) Br₂ in 200 ml 2,75N NaOH bei 20°. Nach Zugabe von 36 ml konz. HCl-Lsg. fiel das Produkt aus und wurde aus 300 ml H₂O umkristallisiert: 9,57 g (52%) 3, hellbeige Nadeln. Schmp. 182,7–182,9° ([5]: Schmp. 184–186°). IR (KBr): 3200–2100, 1565, 1460, 1330, 1310, 1195, 1130, 1085, 1055, 800, 680. ¹H-NMR (CDCl₃): 7,21 (dd, *J* = 8,0, 4,5, 1 H); 7,31 (dd, *J* = 8,0, 1,7, 1 H); 7,98 (dd, *J* = 4,5, 1,7, 1 H). ¹H-NMR ((D₆)DMSO): 7,26 (dd, *J* = 8,0, 4,2, 1 H); 7,30 (dd, *J* = 8,0, 1,9, 1 H); 7,85 (dd, *J* = 4,2, 1,9, 1 H); 10,77 (s, OH). ¹³C-NMR ((D₆)DMSO): 123,1 (d); 124,1 (d); 130,3 (s); 140,0 (d); 151,0 (s).

2-Bromo-3-{[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methoxy}pyridin (4). Zu einer Suspension von 1,02 g (42,5 mmol) NaH (aus 1,28 g 80% NaH in Weissöl durch Waschen mit Hexan) in 60 ml DMF unter N₂ wurden bei 25° portionenweise unter kräftigem Rühren innerhalb von 10 min 6,96 g (40,0 mmol) 3 gegeben und 1 h weitergerührt. Dann wurden 7,66 g (46,0 mmol) [2-(Chloromethoxy)ethyl]trimethylsilan innerhalb 10 min zugetropft und 1,5 h weitergerührt. Das Gemisch wurde darauf mit 50 ml 0,5M KHCO₃ versetzt und 3mal mit 200 ml Et₂O extrahiert, die org. Phase mit 100 ml H₂O gewaschen, getrocknet und eingedampft und der Rückstand mit Cyclohexan/AcOEt 4:1 an 600 g Kieselgel chromatographiert: 8,68 g (71%) 4, farbloses Öl. R_f 0,4 (Cyclohexan/AcOEt 4:1). Sdp. 110°/0,001 Torr. IR (CCl₄): 3070, 2950, 2900, 1565m. ¹H-NMR (CDCl₃): 0,00 (s, 9 H); 0,94 (m, 2 H); 3,80 (m, 2 H); 5,12 (s, 2 H); 7,20 (dd, *J* = 8,1, 4,6, 1 H); 7,44 (dd, *J* = 8,1, 1,6, 1 H); 8,03 (dd, *J* = 4,6, 1,6, 1 H). ¹³C-NMR (CDCl₃): -1,5 (q); 18,0 (t); 67,0 (t); 93,4 (t); 122,8 (d); 123,4 (d); 133,4 (s); 142,4 (d); 151,0 (s). Anal. ber. für C₁₁H₁₈BrNO₂Si (304,26): C 43,42, H 5,96, Br 26,26, N 4,60; gef.: C 43,65, H 6,33, Br 26,74, N 4,47.

3,3'-Bis{[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methoxy}-2,2'-bipyridin (5). Zu 3,09 g (13,0 mmol) NiCl₂·6 H₂O und 13,62 g (51,9 mmol) Triphenylphosphin in 60 ml DMF wurden bei 60° unter N₂ 880 mg (13,5 mmol) Zn-Staub gegeben und 70 min gerührt (Farbwechsel tiefblau → braun). Dann wurden 3,83 g (12,6 mmol) 4 zugegeben und 25 min bei 50–60° gerührt. Das abgekühlte Gemisch wurde mit 100 ml 2M NH₃ versetzt, die Mischung 3mal mit 250 ml Et₂O/CHCl₃ 9:1 extrahiert, die org. Phase mit 120 ml H₂O gewaschen, getrocknet und eingedampft und der Rückstand (19,8 g) mit AcOEt/EtOH 11:1 an 1000 g Kieselgel chromatographiert: 2,24 g (79%) 5, farbloses Öl, das bei RT. erstarrt. R_f 0,4 (AcOEt/EtOH 11:1). IR (CCl₄): 3070, 2950, 2900, 1575m, 1430, 1250, 1200, 1090, 1070, 990, 860, 840. ¹H-NMR (CDCl₃): -0,03 (s, 18 H); 0,89 (m, 4 H); 3,63 (m, 4 H); 5,14 (s, 4 H); 7,28 (dd, *J* = 8,4, 4,7, 2 H); 7,59 (dd, *J* = 8,4, 1,3, 2 H); 8,37 (dd, *J* = 4,7, 1,3, 2 H). ¹³C-NMR (CDCl₃): -1,4 (q); 17,9 (t); 66,3 (t); 93,6 (t); 122,7 (d); 123,8 (d); 142,7 (d); 147,5 (s); 152,2 (s). MS: 448 (10, M⁺), 317 (85), 289 (35), 273 (27), 261 (23), 245 (30), 201 (62), 73 (100). Anal. ber. für C₂₂H₃₆N₂O₄Si (448,72): C 58,89, H 8,09, N 6,24; gef.: C 58,40, H 8,57, N 5,80.

3,3'-Bis{[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methoxy}-2,2'-bipyridin-4,4'-diol (9). a) Oxidation von 6 mit 2-(Phenylsulfonyl)-3-phenyloxaziridin. Zu einer Lsg. von 673 mg (1,50 mmol) 5 in 15 ml Et₂O wurden unter N₂ bei -50° 2,2 ml (3,3 mmol) 1,5M BuLi in Hexan gegeben. Die sich bildende Suspension wurde unter Rühren innerhalb 2 h auf -20° erwärmt. Dann wurde eine Lsg. von 1,04 g (4,00 mmol) 2-(Phenylsulfonyl)-3-phenyloxaziridin in 6 ml THF innerhalb von 2 min zugetropft und weitere 75 min bei -20° gerührt. Nach Erwärmen auf RT. wurde mit 30 ml 2M KHCO₃ versetzt, das Gemisch mit 5mal 100 ml AcOEt extrahiert, die org. Phase mit 30 ml H₂O gewaschen, getrocknet und eingedampft und der Rückstand (1,67 g) mit AcOEt/EtOH 1:1 an 160 g Kieselgel chromatographiert: 160 mg (22%) 9, blättrige Kristalle. R_f 0,5 (AcOEt/EtOH 1:1). Schmp. 100–103°; bei -20° stabil, bei RT. Zers. innerhalb von wenigen Tagen. IR (KBr): u. a. 3600–2200, 1615s. ¹H-NMR (CD₃OD): -0,06 (s, 18 H); 0,75 (m, 4 H); 3,33 (m, 4 H); 5,17 (s, 4 H); 6,68 (d, *J* = 6,8, 2 H); 7,87 (d, *J* = 6,8, 2 H). ¹³C-NMR (CD₃OD): -1,3 (q); 18,8 (t); 68,0 (t); 96,9 (t); 117,9 (d); 137,0 (s); 139,0 (d); 145,9 (s); 174,0 (s).

Die unpolaren Fraktionen wurden erneut mit AcOEt/EtOH 4:1 an 100 g Kieselgel chromatographiert: 134 mg (19%) **3,3'-Bis**{[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methoxy}-2,2'-bipyridin-4-ol (**10**). R_f 0,3 (AcOEt/EtOH 4:1). Zers. innerhalb von wenigen Tagen. IR (CHCl₃): u. a. 3500–2600, 1620. ¹H-NMR (CDCl₃): –0,12 (s, 9 H), –0,01 (s, 9 H); 0,62 (m, 2 H); 0,91 (m, 2 H); 3,10 (m, 2 H); 3,73 (m, 2 H); 5,07 (s, 2 H); 5,20 (s, 2 H); 6,49 (d, $J = 7$, 1 H); 7,28 (dd, $J = 8,5$, 4,7, 1 H); 7,56 (d, $J = 7$, 1 H); 7,65 (dd, $J = 8,5$, 1,1, 1 H); 8,17 (dd, $J = 4,7$, 1,1, 1 H).

4'-[α -(Phenylsulfonylamino)benzyl]-3,3'-bis{[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methoxy}-2,2'-bipyridin-4-ol (**11**). 139 mg (13%). R_f 0,54 (AcOEt/EtOH 4:1). Zers. innerhalb weniger Wochen. ¹H-NMR (CD₃OD): –0,10 (s, 9 H); –0,03 (s, 9 H); 0,58 (m, 2 H); 0,78 (m, 2 H); 3,02 (m, 2 H); 3,45 (m, 1 H); 3,53 (m, 1 H); 4,73 (d, $J = 6,1$, 1 H); 4,80 (d, $J = 6,1$, 1 H); 5,07 (d, $J = 6$, 1 H); 5,14 (d, $J = 6$, 1 H); 6,07 (s, 1 H); 6,61 (d, $J = 7,0$, 1 H); 7,05 (2 H); 7,19 (3 H); 7,45 (2 H); 7,55 (1 H); 7,66 (d, $J = 5,0$, 1 H); 7,76 (d, $J = 7,0$, 1 H); 7,80 (2 H); 8,38 (d, $J = 5,0$, 1 H).

b) Oxidation von **6** mit Bis(trimethylsilyl)-peroxid. Zu **6** aus 1,08 g (2,40 mmol) **5** in 22 ml Et₂O und 3,50 ml (5,3 mmol) 1,5M BuLi (s. b)) wurde eine Lsg. von 0,99 g (5,5 mmol) Bis(trimethylsilyl)-peroxid (hergestellt nach [15]) in 4 ml Et₂O getropft. Die Temp. stieg dabei auf –5°. Dann wurde 30 min weitergerührt, die Temp. langsam auf 20° erhöht, mit 50 ml 2M KHCO₃ versetzt, 5mal mit 100 ml AcOEt extrahiert, die org. Phase mit 50 ml H₂O gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄) und eingedampft und der Rückstand (1,65 g) mit AcOEt/EtOH 1:1 an 160 g Kieselgel chromatographiert: 114 mg (10%) **9**, R_f 0,5 (AcOEt/EtOH 1:1). Daten: s. a). Daneben wurden 197 mg (18%) **10**, R_f 0,7 (s. a)), isoliert.

Die unpolaren Fraktionen wurden erneut mit AcOEt/EtOH 3:1 an 100 g Kieselgel chromatographiert. 190 mg (13%) **7**, R_f 0,84 (s. unten), 89 mg (7%) **8**, R_f 0,78 (vgl. unten), und 270 mg (21%) **12**, R_f 0,59.

4-(Trimethylsilyl)-3,3'-bis{[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methoxy}-2,2'-bipyridin-4-ol (**12**). Zers. innerhalb von wenigen Tagen. IR (CCl₄): u. a. 3400–2300, 1615. ¹H-NMR (CCl₄): 0,0 (s, 9 H); 0,08 (s, 9 H); 0,43 (s, 9 H); 0,6–1,1 (4 H); 3,20 (m, 2 H); 3,57 (m, 2 H); 4,73 (s, 2 H); 5,10 (s, 2 H); 6,63 (d, $J = 6,5$, 1 H); 7,32 (d, $J = 5,0$, 1 H); 7,63 (d, $J = 6,5$, 1 H); 8,25 (d, $J = 5,0$, 1 H).

4,4'-Bis(trimethylsilyl)-3,3'-bis{[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methoxy}-2,2'-bipyridin (**7**). Zu **6** aus 4,03 g (9,0 mmol) **5** in 120 ml Et₂O bei –55° und 13,2 ml (19,8 mmol) 1,5M BuLi (s. oben) wurde eine Lsg. von 2,85 ml (22,5 mmol) Me₂SiCl in 5 ml Et₂O bei –20° getropft und 30 min weitergerührt. Dann wurde auf RT. erwärmt, mit 100 ml 2M KHCO₃ versetzt, 2mal mit 200 ml Et₂O extrahiert, die Et₂O-Phase mit 100 ml H₂O gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄) und eingedampft und der Rückstand (6 g) mit Cyclohexan/AcOEt 1:2 an 600 g Kieselgel chromatographiert: 3,23 g (61%) **7**, farbloses Öl. R_f 0,5 (Cyclohexan/AcOEt 1:2). IR (CCl₄): 3040, 2950, 2900, 1350, 1250, 1155, 1100, 955, 840. ¹H-NMR (CDCl₃): –0,05 (s, 18 H); 0,36 (s, 18 H); 0,74 (m, 4 H); 3,39 (m, 4 H); 4,65 (s, 4 H); 7,37 (d, $J = 4,6$, 2 H); 8,44 (d, $J = 4,6$, 2 H). ¹³C-NMR (CDCl₃): –1,4 (q); –0,9 (q); 17,8 (t); 67,1 (t); 97,7 (t); 129,4 (d); 143,2; 143,7; 149,3 (s); 156,8 (s).

Aus den polaren Fraktionen wurden 0,92 g (20%) 4-(Trimethylsilyl)-3,3'-bis{[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methoxy}-2,2'-bipyridin (**8**) isoliert R_f 0,2 (Cyclohexan/AcOEt 1:2). ¹H-NMR (CDCl₃): –0,05 (s, 9 H); –0,02 (s, 9 H); 0,36 (s, 9 H); 0,73 (m, 2 H); 0,89 (m, 2 H); 3,28 (m, 2 H); 3,67 (m, 2 H); 4,64 (s, 2 H); 5,17 (s, 2 H); 7,28 (dd, $J = 8,4$, 4,7, 1 H); 7,36 (d, $J = 4,6$, 1 H); 7,57 (dd, $J = 8,4$, 1,3, 1 H); 8,38 (dd, $J = 4,7$, 1,3, 1 H); 8,42 (d, $J = 4,6$, 1 H). ¹³C-NMR (CDCl₃): –1,47 (q); –1,45 (q); –0,8 (q); 17,9 (t); 18,0 (t); 66,5 (t); 67,1 (t); 93,3 (t); 98,1 (t); 122,5 (d); 124,0 (d); 129,2 (d); 142,4 (d); 142,8 (s); 143,9 (d); 148,4 (s); 148,6 (s); 152,1 (s); 156,7 (s).

3,3'-Bis{[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methoxy}-2,2'-bipyridin-4,4'-dicarbaldehyd (**13**). Zu **6** aus 673 mg (1,50 mmol) **5** in 15 ml Et₂O bei –60° und 2,20 ml (3,30 mmol) 1,5M BuLi wurden bei –20 bis –15° tropfenweise 0,45 ml (4,5 mmol) *N*-Formylmorpholin zugegeben und 30 min weitergerührt. Dann wurde das Gemisch mit 30 ml 2M KHCO₃ versetzt, 2mal mit 100 ml Et₂O extrahiert, die Et₂O-Phase mit 30 ml H₂O gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄) und eingedampft und der Rückstand (0,7 g) mit Cyclohexan/AcOEt 1:1 an 70 g Kieselgel chromatographiert: 341 mg (45%) **13**, farbloses Öl. R_f 0,5 (Cyclohexan/AcOEt 1:1). Zers. bei RT. innerhalb von wenigen Tagen. IR (CCl₄): u. a. 1700vs; 1690w. ¹H-NMR (CDCl₃): –0,07 (s, 18 H); 0,79 (m, 4 H); 3,53 (m, 4 H); 4,93 (s, 4 H); 7,75 (d, $J = 4,8$, 2 H); 8,67 (d, $J = 4,8$, 2 H); 10,44 (s, 2 H). ¹³C-NMR (CDCl₃): –1,6 (q); 17,8 (t); 68,1 (t); 99,7 (t); 120,8 (d); 135,9 (s); 145,7 (d); 152,7 (s); 153,3 (s); 189,4 (d).

Daneben wurden 262 mg (37%) 3,3'-Bis{[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methoxy}-2,2'-bipyridin-4-carbaldehyd (**14**) isoliert R_f 0,25 (Cyclohexan/AcOEt 1:1). IR und ¹H-NMR: nur 1 CHO.

4,4'-Bis(trimethylsilyl)-2,2'-bipyridin-3,3'-diol (**16**). Eine Lsg. von 1,780 g (3,00 mmol) **7** und 120 mg (0,6 mmol) *p*-TsOH·H₂O in 40 ml MeOH wurde 90 min gekocht, wobei sich ein gelber Niederschlag bildete. Das Gemisch wurde eingedampft, der Rückstand mit 50 ml 2M KHCO₃ versetzt, 3mal mit 100 ml CHCl₃ extrahiert, die org. Phase mit 40 ml H₂O gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄) und eingedampft und der Rückstand (1,1 g) mit Cyclohexan/CHCl₃ 9:1 an 100 g Kieselgel chromatographiert: 830 mg (83%) **16**, grünelbes Pulver, R_f 0,55 (Cyclohexan/CHCl₃ 9:1). Eine Probe wurde bei 150°/0,001 Torr sublimiert. Schmp. 191,0–192,5°. UV (Cyclohexan): 222 (18 700), 250 (5100), 355 (18 100). Fluoreszenzspektrum (Cyclohexan): λ_{\max} 512 nm durch Einstrahlen

bei 355 nm. IR (CCl₄): 3100–2300, 1590, 1470, 1420, 1340, 1250, 1110, 870, 850. ¹H-NMR (CDCl₃): 0,38 (s, 18 H); 7,32 (d, J = 4,6, 2 H); 7,98 (d, J = 4,6, 2 H); 15,09 (s, 2 OH). ¹³C-NMR (CDCl₃): –1,6 (q); 129,4 (d); 134,6 (d); 138,0 (s); 138,2 (s); 160,8 (s). Anal. ber. für C₁₆H₂₄N₂O₂Si₂ (332,55): C 57,79, H 7,27, N 8,42; gef.: C 57,75, H 7,31, N 8,25.

3,3'-Dihydroxy-2,2'-bipyridin-4,4'-dicarbaldehyd (**15**). Eine Mischung von 341 mg (0,675 mmol) **13**, 4 ml H₂O und 1 Tropfen konz. HCl-Lsg. wurde 30 min unter kräftigem Rühren gekocht. Nach dem Abkühlen wurde der rotbraune Niederschlag abfiltriert, getrocknet und bei 180–220°/0,001 Torr sublimiert: 123 mg (75%) **15**, orangefarbene Kristalle. Schmp. > 270°. IR (KBr): 3600–3200, 3070_w, 1685_{vs}, 1600, 1420, 1385, 1240, 1220, 1130, 850. ¹H-NMR (NaOD/D₂O): 7,42 (d, J = 5, 2 H); 7,63 (d, J = 5, 2 H); 9,94 (s, 2 H). Anal. ber. für C₁₂H₈N₂O₄ (244,21): C 59,02, H 3,30, N 11,47; gef.: C 58,87, H 3,36, N 11,41.

2,2'-Bipyridin-3,3',4,4'-tetrol (= *Orellin*; **1**). a) *Aus 9*. Eine Lsg. von 96,1 mg (0,20 mmol) **9** in 6 ml MeOH wurde mit 2 Tropfen 2N HCl versetzt und 1 h gekocht (→ gelber Niederschlag von **1**). Das Gemisch wurde eingedampft und der Rückstand bei 180–220°/0,001 Torr fraktioniert sublimiert: 33,0 mg **1** (75%), gelbe Kristalle, Schmp. > 300° (Zers.). R_f 0,48 (Cellulose-Platte, i-PrOH/konz. HCl-Lsg./H₂O 85:22:18), blaue Fluoreszenz im UV. IR (KBr): 3430, 3300–2200, 1615_m, 1570_s, 1510_s, 1440_s, 1430_{vs}, 1410_s, 1380_s, 1305_{vs}, 1275_{vs}, 1205_s, 1160_w, 1070_w, 980_w, 905_w, 820_s, 800_s, 770_w. ¹H-NMR ((D₆)DMSO): 6,93 (d, J = 5,5, 2 H); 7,91 (d, J = 5,5, 2 H). ¹³C-NMR ((D₆)DMSO): 111,1 (d); 136,5 (d); 137,4 (s); 145,8 (s); 155,4 (s). Spektroskopische Daten innerhalb der Fehlergrenzen, entsprechend [3] [4].

b) *Aus 15 durch Oxidation nach Dakin*. Eine Lsg. von 60,1 mg (0,245 mmol) **15** in 2 ml 1N KOH wurde mit 0,13 ml (1,26 mmol) 30% H₂O₂-Lsg. versetzt und 1 h bei 60–70° gerührt. Die klare gelbe Lsg. wurde bei 0° mit 1 ml 2N HCl auf pH 4 gebracht. Dabei fiel ein gelber Niederschlag aus, der abzentrifugiert, getrocknet (58 mg) und bei 190–210°/0,001 Torr sublimiert wurde: 19,3 mg (36%) **1**, gelbe Kristalle (vgl. a)).

c) *Direkt aus 5*. Zu **6** aus 538 mg (1,20 mmol) **5** in 15 ml Et₂O und 1,75 ml (2,6 mmol) 1,5M BuLi wurden 486 mg (2,72 mmol) Bis(trimethylsilyl)-peroxid in 2 ml Et₂O getropft. Dann wurde die Lsg. unter Rühren innerhalb von 30 min auf RT erwärmt, eingedampft, mit 10 ml MeOH und 0,34 ml (3,9 mmol) konz. HCl-Lsg. versetzt und die Mischung 1 h gekocht. Der braungelbe Niederschlag wurde abzentrifugiert, je 2mal mit 1,5 ml MeOH und 1,5 ml CHCl₃ gewaschen, i. V. getrocknet und bei 180–210°/10⁻⁴ Torr sublimiert: 29,0 mg (11%) **1**, gelbe Kristalle (vgl. a)).

Oxidationsversuch von 1 mit H₂O₂ zu Orellanin (2). Entsprechend den Angaben in [4] wurden 17 mg (0,077 mmol) **1** fein zerrieben, in 0,6 ml 32% H₂O₂-Lsg. suspendiert und unter Lichtausschluss 7 d gerührt. Proben zeigten im Cellulose-DC (vgl. oben) den Fleck R_f 0,48 von **1** und nur einen schwachen Fleck R_f 0,8, welcher nach [20] dem Oxidationsprodukt **2** zugeschrieben wird. Das Gemisch wurde darauf gefriergetrocknet. Der Rückstand zeigte im ¹H-NMR ((D₆)DMSO) nur die Signale von **1** (vgl. oben), aber nicht die charakteristischen (vgl. [3] [4]) Signale von **2**.

Die Elementaranalysen wurden im mikroanalytischen Laboratorium der ETHZ (Leitung *D. Manser*) ausgeführt.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] W. Z. Antkowiak, W. P. Gessner, *Tetrahedron Lett.* **1979**, 21, 1931.
- [2] S. Grzymala, *Mykol. Mitteilungsbl.* **1959**, 3, 1; H. Kürsteiner, M. Moser, *Mycopathologia* **1981**, 74, 65.
- [3] E. V. Dehmlow, H.-J. Schulz, *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 4903; *Liebigs Ann. Chem.* **1987**, 857.
- [4] M. Tiecco, M. Tingoli, L. Testaferri, D. Chianelli, E. Wenkert, *Tetrahedron* **1986**, 42, 1475.
- [5] G. J. Clark, L. W. Deady, *Aust. J. Chem.* **1981**, 34, 927.
- [6] J. P. Whitten, D. P. Mattheus, J. R. McCarthy, *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 1891.
- [7] H. Gerlach, *Helv. Chim. Acta* **1977**, 60, 3039.
- [8] B. H. Lipshutz, J. J. Pegram, *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 3343.
- [9] P. W. Jolly, 'Nickel Catalyzed Coupling of Organic Halides and Related Reactions', in 'Comprehensive Organometallic Chemistry', Ed. G. Wilkinson, Pergamon Press, Oxford, 1982, Vol. 8, S. 713–772 (spez. 732–737).
- [10] M. Tiecco, L. Testaferri, M. Tingoli, D. Chianelli, M. Montanucci, *Synthesis* **1984**, 736.

- [11] K. A. Parker, K. A. Koziski, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 674 und die dort zit. Arbeiten.
- [12] S.L. Regen, G.M. Whitesides, *J. Organomet. Chem.* **1973**, *59*, 293; N.J. Lewis, S.Y. Gabhe, M.R. De La Mater, *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 1479.
- [13] F. A. Davis, P. A. Mancinelli, K. Balusubraminian, U. Nadir, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 1044; F. A. Davis, J. Lamendola, Jr., U. Nadir, E. W. Kluger, T. C. Sedergran, T. W. Panunto, R. Billmers, R. Jenkins, Jr., I. J. Turchi, W. H. Watson, J. S. Chen, M. Kimura, *ibid.* **1980**, *102*, 2000.
- [14] M. Taddei, A. Ricci, *Synthesis* **1986**, 683.
- [15] S. Matsubara, T. Okazoe, K. Oshima, K. Takai, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1985**, *58*, 844; P. G. Cookson, A. G. Davies, N. Fazal, *J. Organomet. Chem.* **1975**, *99*, C31.
- [16] F. A. Davis, J. Wei, A. C. Sheppard, S. Gubernick, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 5515.
- [17] K. F. Wiedemeyer, 'Phenole Teil 1', in 'Methoden der organischen Chemie, Houben-Weyl-Müller', Thieme Verlag, Stuttgart, 1976, 4. Aufl., Bd. 6/1c, S.286; H. D. Dakin, *Am. Chem. J.* **1909**, *42*, 477.
- [18] J. Sepiol, H. Bulska, A. Grabowska, *Chem. Phys. Lett.* **1987**, *140*, 607; H. Bulska, *ibid.* **1983**, *98*, 398.
- [19] H. Langhals, S. Pust, *Chem. Ber.* **1985**, *118*, 4674.
- [20] W. Z. Antkowiak, W. P. Gessner, *Experientia* **1985**, *41*, 769; M. Tiecco, M. Tingoli, L. Testaferri, D. Chianelli, E. Wenkert, *ibid.* **1987**, *43*, 462.