

Strategien zur Synthese Nifedipin-analoger Ester von L-Ascorbinsäure

K. GÖRLITZER und H. J. BALTRUSCH

Die Synthese von L-Ascorbyl-4-aryl-2,6-dimethyl-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarboxylaten ist trotz vielfacher Variationen nicht gelungen. Die Synthese-Strategien werden aufgezeigt und 7 neue L-Ascorbinsäure-Derivate dargestellt, darunter die Dispiro-Verbindung **14**.

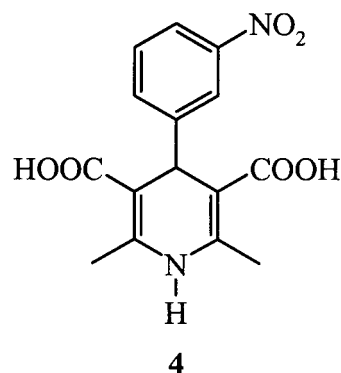
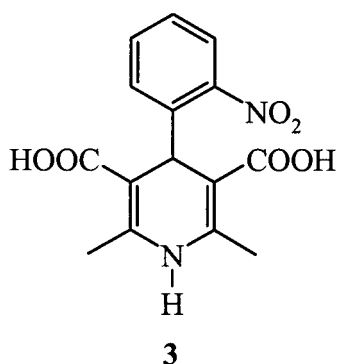
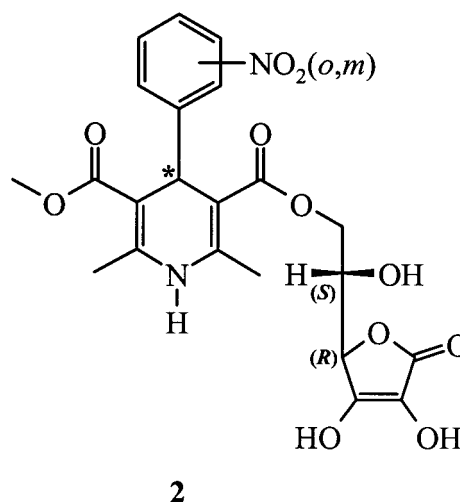
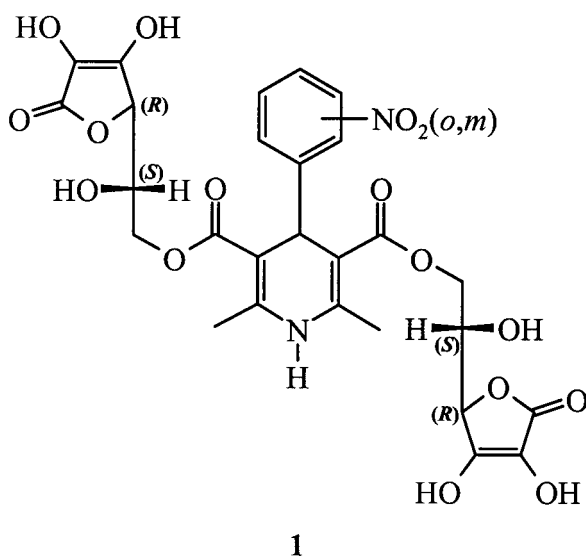
Strategies for the synthesis of nifedipine analogous esters from L-ascorbic acid

The synthesis of L-ascorbyl 4-aryl-2,6-dimethyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylates was not successful using various modifications. The strategies are shown and 7 new L-ascorbic acid derivatives are synthesized, including the dispiro compound **14**.

1. Einleitung

1,4-Dihydropyridine (DHP) von Nifedipin-Typ werden bei der Biotransformation zu inaktiven Pyridin-Derivaten dehydriert [1]. Die Wirkungsdauer von DHP ließe sich verlängern, wenn man ein Antioxidans als Alkohol-Komponente der 3,5-Dicarbonsäureester verwendet. Setzte man

hierzu L-Ascorbinsäure ein, so würde man gleichzeitig die schlechte Wasserlöslichkeit der DHP drastisch erhöhen. In Betracht kommen einerseits die Diascorbyl-DHP **1**, andererseits die Monoascorbyl-DHP **2**, von denen wegen des chiralen C-4 Diastereomere existieren. Die zu Nifedipin korrespondierende Dicarbonsäure **3** ist durch Spaltung des Di(*tert*-butyl)esters mit Trimethylsilyltriflat leicht zugäng-



lich [2]. Die zu Nitrendipin korrespondierende Dicarbonsäure **4** ist durch Eliminierung von Acrylnitril aus den Bis(2-cyanethyl)diestern darstellbar [3].

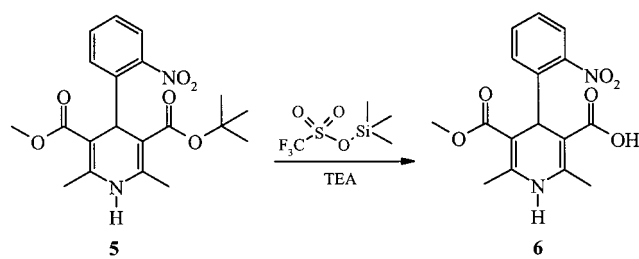
In Analogie zu L-Palmitoylascorbinsäure [4] sollten die 6-O-Ascorbyl-DHP **1** und **2** durch Umsetzung der DHP-carbonsäuren mit Ascorbinsäure in konz. Schwefelsäure leicht zu erhalten sein. Über die experimentellen Ergebnisse sowie weitere Untersuchungen mit Derivaten der L-Ascorbinsäure wird hier berichtet.

2. Untersuchungen, Ergebnisse und Diskussion

2.1. DHP-monocarbonsäuren

Die zu Nifedipin korrespondierende Monocarbonsäure **6** [3] ließ sich in gleicher Weise wie bei der Dicarbonsäure aus dem *tert*-Butyl-methyl-dicarboxylat **5** [2] durch Behandeln mit Trimethylsilyltriflat darstellen (Schema 1).

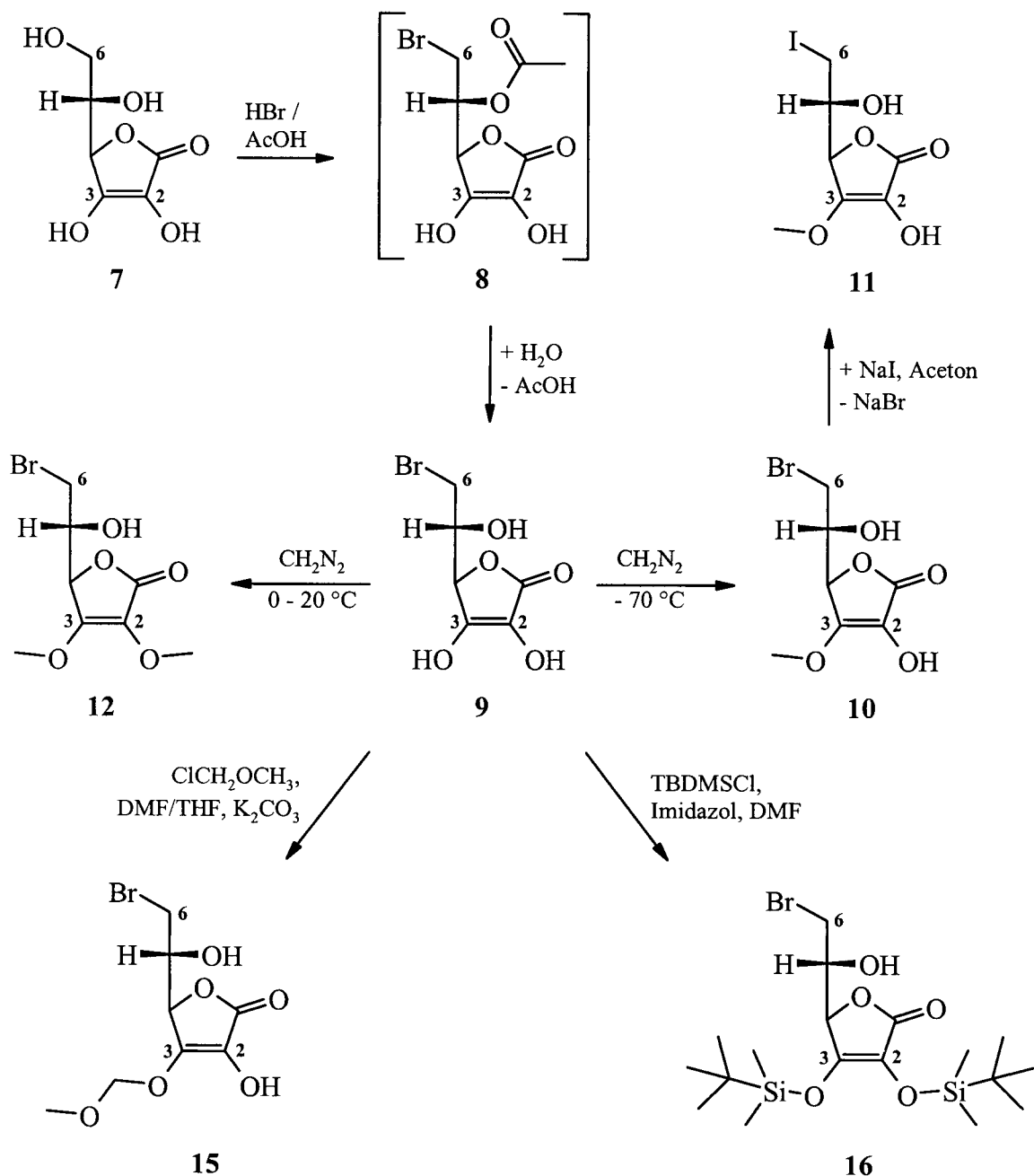
Schema 1



2.2. Versuche zur Veresterung mit L-Ascorbinsäure

Versuche zur Veresterung der DHP-dicarbonsäuren **3** und **4** mit L-Ascorbinsäure (**7**) in konz. Schwefelsäure bei 0 °C oder RT [4] zu 6-O-Ascorbyl-DHP (**1**) schlugen fehl. Die

Schema 2



Umsetzung der Komponenten mit Chlorwasserstoff in Diglyme bei 120–130 °C führten zur Zersetzung. Deshalb wurden die DHP-dicarbonsäuren **3** und **4** mit Thionylchlorid in Dimethylformamid (DMF) zum Säurechlorid umgesetzt [5] und mit einer Lösung von L-Ascorbinsäure (**7**) in DMF versetzt. Anstelle der erwarteten Ester ließen sich nur undefinierte Zersetzungsprodukte nachweisen. Auch die Aktivierung mit Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) und Zugabe des Katalysators Dimethylaminopyridin (DMAP) in Pyridin oder Tetrahydrofuran (THF) führte nicht zum Ziel. Erfolgrlos blieb auch die Reaktion mit Diethylazodicarboxylat (DEAD) und Triphenylphosphin in Dioxan bei RT (Mitsunobu-Reaktion) [6].

2.3. Derivate der L-Ascorbinsäure

Als nächste Variante wurde die Alkylierung der DHP-carbonsäuren mit 6-Brom-6-desoxy-L-ascorbinsäure (**9**) unter Zusatz von Basen geplant. Reaktionen von DHP-carbonsäuren mit Alkylbromiden in aprotischen Lösemitteln wie DMF sind beschrieben [7–9]. **9** wird durch Umsetzung von **7** mit Bromwasserstoff und Eisessig in hoher Ausbeute gewonnen. Dabei reagiert **7** zunächst zur 5-O-Acetyl-6-brom-6-desoxy-L-ascorbinsäure (**8**), die zu **9** hydrolysiert wird [10]. **9** lässt sich durch Flash-Chromatographie (FC) leicht von nicht umgesetztem Edukt abtrennen. Da **9** auch eine vinyloge Carbonsäure ist, musste bei den Veresterungsversuchen damit gerechnet werden, dass die Substanz mit sich selbst reagiert. Deshalb wurde der vinyloge Methylester **10** [11] dargestellt. Die selektive Methylierung der sauren 3-Hydroxyl-Gruppe von **9** gelingt mit Diazomethan bei –70 °C und fc Reinigung. Die DHP-monocarbonsäure **6** reagierte jedoch nicht mit **10** und Kaliumcarbonat in DMF. Eine bessere Abgangsgruppe erhält man, wenn das Alkylbromid durch Finkelstein-Reaktion in ein Alkyljodid überführt wird. Mit Natriumiodid in Aceton erfolgte der Halogen-Austausch zur 6-Iod-6-desoxy-3-O-methyl-L-ascorbinsäure (**11**). Die erfolgreiche Umsetzung wird durch den Molpeak und das fehlende Isotopenmuster des bromhaltigen Edukts im MS bewiesen. **11** wurde mit den DHP-carbonsäuren **3** und **6** in (i) Acetoni-

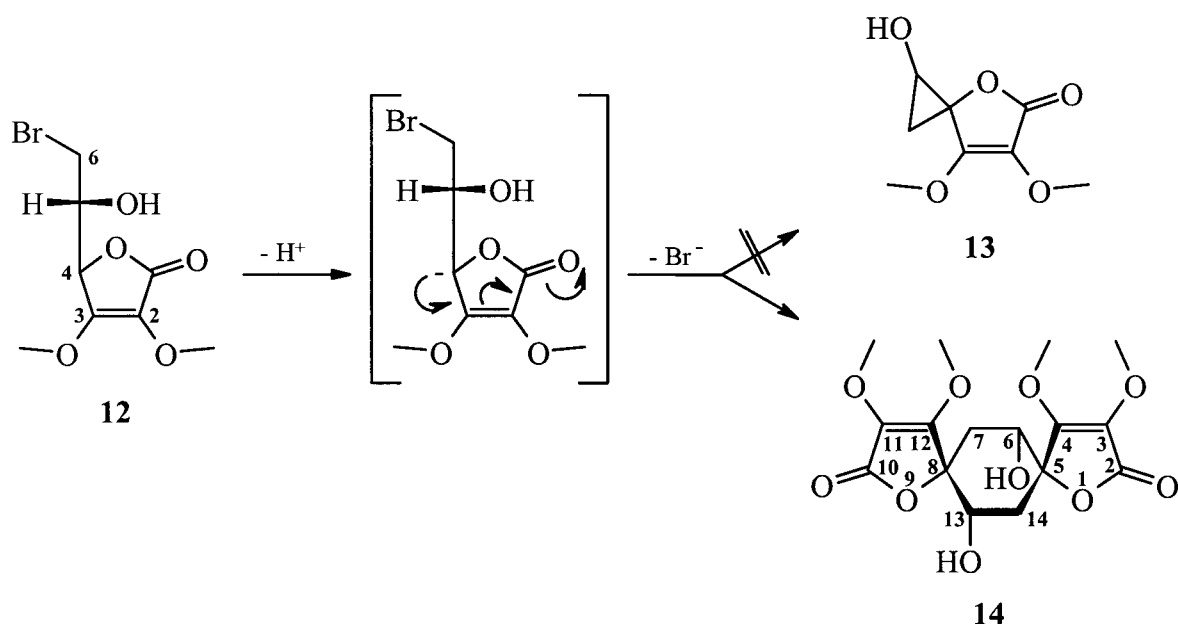
tril und Cäsiumcarbonat, (ii) DMF und Kaliumcarbonat und (iii) Aceton und 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU) umgesetzt. In keinem Fall gelang die Isolierung von Ascorbyl-DHP. Um einen möglicherweise störenden Einfluss der verbliebenen 2-Hydroxyl-Gruppe auszuschließen, wurde die 6-Brom-6-desoxy-2,3-O,O-dimethyl-L-ascorbinsäure (**12**) [12] aus **9** mit überschüssigem Diazomethan bei 0–20 °C hergestellt (Schema 2).

12 wurde mit der DHP-monocarbonsäure **6** in DMF mit Kaliumcarbonat bei RT umgesetzt. Das nach fc Reinigung erhaltene Produkt ist jedoch kein DHP-Derivat, da die hierfür zu erwartenden Resonanzsignale im ¹H-NMR-Spektrum fehlen. Durch die Methylierung der sauren Hydroxyl-Gruppen liegt in **12** eine vinyloge CH-acide Verbindung vor. Deprotonierung des 4-H von **12** durch Kaliumcarbonat liefert ein Carbanion, welches intra- oder intermolekular zur Spiro- bzw. Dispiro-Verbindung **13** oder **14** cyclisiert. Das EI-MS zeigt einen Molekül- und Basis-Peak bei m/z = 186, der auf die Spiro-Verbindung **13** hindeutet. Der Molpeak im CI-MS mit Ammoniak als Reaktandgas (m/z = 390) [M + NH₄]⁺ und m/z = 372 [M]⁺ beweist jedoch, dass durch alkylierenden Ringschluss die Dispiro-Verbindung **14** gebildet wurde. **14** enthält eine Symmetrieachse, sodass im ¹H- und ¹³C-NMR-Spektrum nur ein Satz von Signalen registriert wird. Der mittlere Cyclohexanring liegt in einer Wannen-Konformation mit pseudoaxialen Hydroxyl-Gruppen vor, in der die Methylen-Protonen (Dublett) mit dem benachbarten Methin-Proton (Triplett) den gleichen Winkel bilden (³J = 7 Hz) (Schema 3).

Unabhängig von der Methylierung der bromierten Ascorbinsäure **9** zu **10** wurde die 3-Hydroxyl-Gruppe von **9** mit der leicht hydrolytisch abspaltbaren Methoxymethyl-Schutzgruppe versehen. Dazu wurde **9** mit Chlormethylmethylether und Kaliumcarbonat in DMF/THF [13] zum Acetal **15** umgesetzt. **15** fällt als Öl mit einem mol DMF an, das sich auch durch FC nicht entfernen lässt. Veresterungsversuche mit den DHP-carbonsäuren **3** und **6** unter Zusatz von Kaliumcarbonat in DMF verliefen ohne Erfolg.

Bei Verwendung der voluminösen *tert*-Butyldimethylsilyl(TBDMS)-Schutzgruppe [14] für die sauren Hydroxyl-

Schema 3



Funktionen sollte durch sterische Hinderung der 4-Position eine Dimerisierung wie bei der Dispiro-Verbindung **14** blockiert werden können. Die Darstellung der 2,3-*O,O*-disilylierten Verbindung **16** aus **6** und *tert*-Butyldimethylsilylchlorid (TBDMSCl) unter Zusatz von Imidazol in DMF gelang in guter Ausbeute. Das ¹H-NMR-Spektrum von **16** zeigt ein Singulett für die intakte 5-Hydroxyl-Gruppe und zwei Singuletts mit der Intensität von jeweils neun Protonen für die beiden *tert*-Butyl-Reste. Bei der anschließenden Umsetzung mit der DHP-carbonsäure **6** in DMF und Kaliumcarbonat oder 1,4-Diazabicyclo[2.2.0]octan (DABCO) konnte zwar die Dimerisierung verhindert, nicht jedoch ein Ascorbyl-DHP isoliert werden. Auch bei Variation der Reaktionstemperatur konnten nur die Edukte detektiert werden (Schema 2).

Für die Darstellung von Ascorbyl-DHP durch klassische Hantzsch-Synthese [15, 16] wäre das *L*-Ascorbylacetacetat **18** eine geeignete Ausgangsverbindung. Durch Umsetzung mit 2- oder 3-Nitrobenzaldehyd und Ammoniak in Ethanol sollten die DHP **1** zugänglich sein. Erhitzt man eine Suspension von *L*-Ascorbinsäure (**7**) und dem Diketen-Aceton-Addukt **17** auf 140 °C, so erhält man ein Gemisch aus den Mono- und Bisacetacetaten **18** und **19** neben wenig Edukt. Das 6-*O-L*-Ascorbylacetacetat (**18**) erhält man am besten, wenn man Diglyme als Lösemittel verwendet und das Diketen-Aceton-Addukt **17** mit einem Perfluor der Ascorbinsäure-Lösung zutropft. **17** liegt dann stets im Überschuss vor und reagiert bevorzugt mit dem sterisch weniger gehinderten primären Alkohol. FC liefert dann reines **18**. Mit zwei mol **17** reagiert *L*-Ascorbinsäure in Suspension zum 5,6-*O,O*-*L*-Ascorbylbisacetacetat (**19**), welches durch FC unter Verwendung der Gradienten-Technik rein erhalten wird. Die Endiol-Struktur bleibt er-

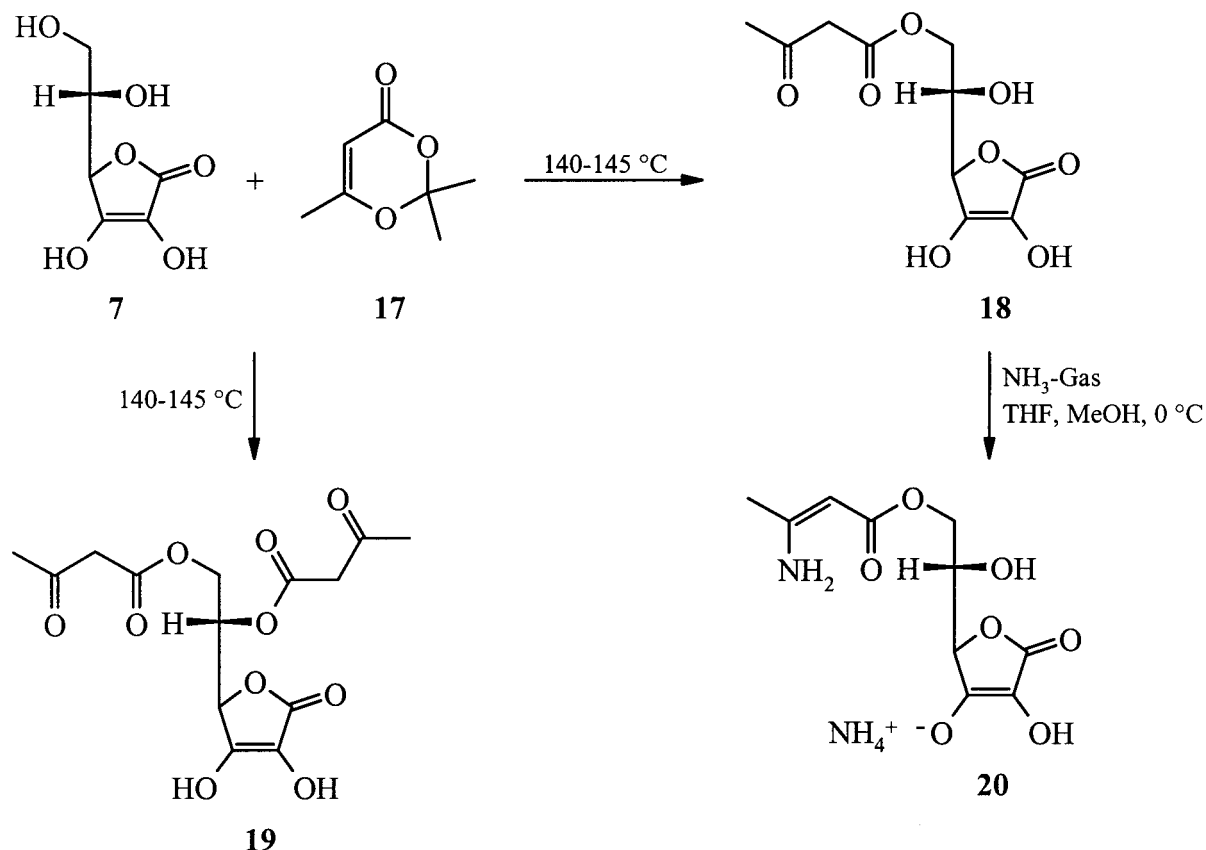
halten, wie die Entfärbung von Tillman's Reagenz beweist. Im ¹H-NMR-Spektrum absorbiert das Multiplett des 5-H von **18** bei $\delta = 3.98$, dasjenige von **19** bei $\delta = 5.43$. Die große Differenz in der chemischen Verschiebung $\Delta\delta = 1.45$ zeigt, dass die 5-OH-Gruppe zu einem stärker elektronenziehenden Ester reagiert hat und deshalb eine Tieffeldverschiebung des geminalen Protons von **19** bewirkt wird.

Die DHP-Synthese nach Hantzsch wurde mit dem Ascorbylacetacetat **18** und Benzaldehyd sowie dessen 2- und 3- Nitro-Derivaten sowohl mit wässriger Ammoniak-Lösung in Ethanol als auch mit Ammoniumacetat in Eisessig durchgeführt. Die Untersuchungen zeigten jedoch, dass in beiden Fällen der Ester **18** zu *L*-Ascorbinsäure gespalten wird.

Als Alternative bietet sich die Knoevenagel-Reaktion des Acetessigesters **18** mit Aldehyden und nachfolgende Michael-Addition mit einem 3-Aminocrotonat zu einem unsymmetrischen DHP an. Zur Darstellung der benötigten Benzyliden-Verbindungen wurde **18** mit Aldehyden und Piperidinacetat als Katalysator sowie Molekularsieb 4 Å als wasserentziehendem Mittel versetzt. Da die gebildeten Produkte bei der Detektion auf der DC-Platte Tillman's Reagenz nicht mehr entfärben, ist anzunehmen, dass die Endiol-Struktur von **18** mit den Aldehyden cyclische Acetale ausgebildet hat.

Als letzte Möglichkeit verblieb die Synthese eines unsymmetrischen DHP mit einem 6-*O-L*-Ascorbylester durch Darstellung des Enamins von **18** und anschließender Michael-Addition an ein Alkyl-benzylidenacetacetat. Zur Darstellung des Enamins wurde Ammoniak in eine Lösung von **18** in THF/Methanol bei 0 °C eingeleitet und das Ammoniumsalz des 6-*O-L*-Ascorbyl-3-aminocrotonats

Schema 4



(20) isoliert. Die Enamin-Bildung ergibt sich durch den Nachweis des olefinischen Protons bei $\delta = 4.33$, das Vorliegen eines Ammoniumascorbats aus der Elementaranalyse (Schema 4).

Auch die Umsetzung von 20 mit den 2-(2- oder 3-Nitrobenzyliden)acetessigsäuremethylestern in Ethanol führte nicht zu DHP mit einer chiralen antioxidativen Esterkomponente.

3. Experimenteller Teil

3.1. Allgemeine Angaben

Vgl. [2] MS: Finnigan-MAT 8400-MSS I (Institut für Organische Chemie der TU Braunschweig); Chemische Ionisation (CI): Reaktandgas siehe jeweilige Substanzbeschreibung. HPLC, analytisch: L-6200A Gradientenpumpe, AS-2000A Autosampler, D-6000A Interface, L-7450 Dioden-Array-Detektor, D-7000 HPLC System Manager (alle Geräte Fa. Merck und Hitachi), Trennsäule: LiChroCart® 125-4, LiChrospher® 100 RP-18 (5 μ m), Vorsäule: LiChroCart® 4-4, Select B, Flußrate: 1,000 ml/min.; isokratisch, Auftragsvolumen: 20 μ l, Detektion: 250 nm, Nettoretentionszeit (t_R): Totzeit (t_m) bestimmt mit Thioharnstoff; Eluent: MeCN/Wasser = 50:50 (1); t_m = 1,01 min. Eluent: MeCN/Puffer pH 2,3 = 50:50 (2); t_m = 1,03 min. Puffer pH 2,3 = 6,66 g KH₂PO₄, 2,8 ml H₃PO₄ 85 % ad 1000,0 ml Wasser. Flash-Chromatographie (FC): Säulen 30 und 50 mm Durchmesser und 600 mm Länge; Kieselgel 60 (230–440 mesh), Merck. Spezifische Drehung: Polarimeter 241 mit thermostatisierter 1 ml (1 dm) Küvette (Fa. Perkin Elmer).

3.2. 5-(Methoxycarbonyl)-2,6-dimethyl-4-(2-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridin-3-carbonsäure (6)

0,39 g (1 mmol) 5 [2] werden in 20 ml trockenem THF gelöst. Nach Zugabe von 0,15 g (1,5 mmol) NEt₃ und 0,33 g (1,5 mmol) Trimethylsilyltriethylat wird zum Sieden erhitzt. Nach 90 min Erhitzen unter Rückfluß lässt man auf RT abkühlen, versetzt mit 30 ml H₂O, 25 ml gesättigter NaHCO₃-Lösung und wäscht mit 2 \times 30 ml CH₂Cl₂. Die wässrige Phase wird mit 1 mol/l HCl angesäuert und abgesaugt. Ausbeute: 0,14 g (42,7 %). Gelbe Kristalle, Schmp. 161 °C (EtOH). IR (KBr, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 3385 (NH), 1706 (C=O, Ester), 1658 (C=O, Carbonsäure), 1637 (C=N), 1605 (C=C), 1519, 1355 (NO₂). UV (Dioxan, nm): λ_{max} (lg ϵ) = 240 (4,27), 322 (3,67), 344 (3,62). ¹H-NMR ([D₆]DMSO, ppm): δ = 2,24 (s, 6-CH₃), 2,25 (s, 2-CH₃), 3,45 (s, OCH₃), 5,52 (s, 4-H), 7,34 (dt, J = 1,0 und 7,1 Hz, 4'-H), 7,46 (d, J = 7,3 Hz, 6'-H), 7,59 (t, J = 7,7 Hz, 5'-H), 7,69 (d, J = 7,8 Hz, 3'-H), 8,91 (s, NH). ¹³C-NMR ([D₆]DMSO, ppm) + DEPT: δ = 18,08 (6-CH₃), 18,13 (2-CH₃), 34,19 (C-4), 50,35 (OCH₃), 100,79 (C-5), 102,26 (C-3), 123,46 (C-3'), 127,07 (C-4'), 130,58 (C-6'), 132,93 (C-5'), 142,19 (C-1'), 145,20 (C-6), 146,43 (C-2), 147,40 (C-2'), 166,98 (COOCH₃), 168,24 (COOH). HPLC (2): t_R = 0,89. C₁₆H₁₆N₂O₆ (332,3)

3.3. 6-Brom-6-desoxy-3-O-methyl-L-ascorbinsäure (10)

3,59 g (15 mmol) 9 [10] werden in 100 ml trockenem MeOH gelöst. Zu dieser Lösung werden 250 ml einer etherischen CH₂N₂-Lösung (150 mmol) langsam bei –70 °C zugetropft. Man lässt weitere 30 min bei –70 °C rühren und versetzt anschließend mit AcOH bis zum Verschwinden der Gelbfärbung. Das Lösemittel wird i. Vak. abgezogen und der Rückstand mittels FC unter Verwendung von CH₂Cl₂/EtOAc (1:1) als Eluent gereinigt. Ausbeute: 2,5 g (65,3 %). Farbloses Öl; Lit.[11]: Öl. IR (NaCl, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 3487 (OH), 1746, 1681 (α,β -unges. Lacton). UV (Dioxan, nm): λ_{max} (lg ϵ) = 243 (3,94). ¹H-NMR ([D₆]DMSO, ppm): δ = 3,44 (dd, J = 7,3 und 10,2 Hz, CHHBr), 3,59 (dd, J = 6,3 und 10,2 Hz, CHHBr), 3,86 (mc, 5-H), 4,05 (s, OCH₃), 4,87 (d, J = 1,7 Hz, 4-H), 5,71 (d, J = 6,2 Hz, 5-OH), 8,84 (s, 2-OH). ¹³C-NMR ([D₆]DMSO, ppm) + DEPT: δ = 34,15 (C-6), 58,65 (C-5), 68,40 (OCH₃), 75,05 (C-4), 119,56 (C-2), 150,69 (C-3), 170,08 (C-1). MS (EI): m/z (%) = 252 (10) [M]⁺, 159 (10) [M–HBr–CH₂]⁺, 130 (89) [M–HBr–CH₂–CH₂O]⁺, 90 (100). HPLC (1): t_R = 0,30. C₇H₉BrO₅ (253,1)

3.4. 6-Iod-6-desoxy-3-O-methyl-L-ascorbinsäure (11)

0,51 g (2 mmol) 10 werden in 15 ml trockenem Me₂CO gelöst. Es werden 0,37 g (2,5 mmol) NaI zugefügt und 6 h zum Sieden erhitzt. Nach Beendigung der Reaktion dekantiert man das Lösemittel vom NaBr ab, versetzt mit 50 ml H₂O und gibt bis zum Verschwinden der Gelbfärbung tropfenweise 0,1 mol/l Na₂S₂O₃ hinzu. Man schüttelt mit 3 \times 50 ml Et₂O aus, wäscht mit 50 ml H₂O, trocknet über Na₂SO₄ und zieht das Lösemittel i. Vak. ab. Ausbeute: 0,54 g (90,0 %). Farbloses Öl. IR (NaCl, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 3383–3362 (OH), 1760, 1690 (α,β -unges. Lacton). UV (MeOH, nm): λ_{max} (lg ϵ) = 245 nm (3,85). ¹H-NMR ([D₆]DMSO, ppm): δ = 3,21 (dd,

J = 7,7 und 10,0 Hz, 1 H, CHHI), 3,38 (dd, J = 6,1 und 10,0 Hz, 1 H, CHHI), 3,82 (mc, 1 H, 5-H), 4,05 (s, 3 H, OCH₃), 4,88 (d, J = 1,7 Hz, 1 H, 4-H), 5,35 (s, br., 5-OH), 8,76 (s, br., 1 H, 2-OH). ¹³C-NMR ([D₆]DMSO, ppm) + DEPT: δ = 13,76 (C-6), 58,79 (C-5), 68,92 (OCH₃), 75,70 (C-4), 119,59 (C-2), 150,96 (C-3), 170,21 (C-1). MS (EI): m/z (%) = 300 (8) [M]⁺, 130 (100). HPLC (1): t_R = 0,38. [α]_D²⁰ (MeOH) = –10,8° (c = 0,51). C₇H₉IO₅ (300,1)

3.5. (5R, 6S, 8R, 13S)-6,13-Dihydroxy-3,4,11,12-tetramethoxy-1,9-dioxaspiro[4.2.4.2] tetradeca-3,11-dien-2,10-dion (14)

0,27 g (1 mmol) 12 [12], 0,17 g (0,5 mmol) 6 und 0,55 g (4 mmol) K₂CO₃ werden in 10 ml trockenem DMF suspendiert. Man lässt 1 d bei RT rühren und versetzt anschließend mit 50 ml H₂O. Es wird mit 3 \times 30 ml CH₂Cl₂ ausgeschüttelt und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösemittel wird i. Vak. abgezogen und der Rückstand mittels FC unter Verwendung von Cyclohexan/EtOAc (1:1) als Eluent gereinigt. Ausbeute: 0,17 g (65,6 %). Farblose Kristalle, Schmp. 69 °C (Et₂O). IR (KBr, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 3518 (OH), 1774, 1657 (α,β -unges. Lacton). UV (Dioxan, nm): λ_{max} (lg ϵ) = 262 (4,39). ¹H-NMR ([D₆]DMSO, ppm): δ = 3,82 (s, 6-H, 3,11-OCH₃), 4,13 (s, 6-H, 4,12-OCH₃), 4,15 (d, 4-H, J = 7,0 Hz, 7,14-CH₂), 5,42 (t, 2 H, J = 7,0 Hz, 6,13-H). ¹³C-NMR (CDCl₃, ppm) + DEPT: δ = 56,31 (C-7,14), 59,27 (4,12-OCH₃), 60,31 (3,11-OCH₃), 107,57 (C-5,8), 124,60 (C-6,13), 141,95 (C-3,11), 148,65 (C-4,12), 164,30 (C-2,10). MS (CI, NH₃): positiv: m/z (%) = 390 (10) [M + NH₄]⁺, 372 (8) [M]⁺, 204 (100). HPLC (2): t_R = 0,50. [α]_D²⁰ (MeOH) = –4,6° (c = 1,16). C₁₆H₂₀O₁₀ (372,3)

3.6. 6-Brom-6-desoxy-3-O-(methoxymethyl)-L-ascorbinsäure (15)

1,20 g (5 mmol) 9 [10] werden in 30 ml THF und 10 ml DMF gelöst. Nach Zugabe von 0,83 g (6 mmol) K₂CO₃ und 0,46 ml (6 mmol) Chlormethylmethylether lässt man 18 h bei RT rühren. Man versetzt den Reaktionsansatz mit 30 ml H₂O, säuert mit 1 mol/l HCl bis pH 4–5 an und schüttelt mit 3 \times 50 ml EtOAc aus. Nach dem Waschen mit 3 \times 50 ml H₂O wird über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösemittel i. Vak. abgezogen. Der Rückstand wird mittels FC unter Verwendung von CH₂Cl₂/EtOAc (5:1) als Eluent gereinigt. Ausbeute: 0,48 g (33,9 %). Farbloses Öl. IR (NaCl, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 3376–3271 (OH), 1769, 1697, 1660 (α,β -unges. Lacton). UV (MeOH, nm): λ_{max} (lg ϵ) = 241 (3,70). ¹H-NMR ([D₆]DMSO, ppm): δ = 3,43 (s, OCH₃), 3,45 (dd, J = 2,0 und 9,6 Hz, 1 H, CHHBr), 3,61 (dd, J = 6,4 und 10,2 Hz, 1 H, CHHBr), 3,91 (mc, 5-H), 4,95 (d, J = 1,7 Hz, 4-H), 5,34 (d, J = 5,6 Hz, OCHHO), 5,41 (d, J = 5,6 Hz, OCHHO), 9,11 (s, 2-OH). MS (EI): m/z (%) = 282 (2) [M]⁺, 250 (6) [M–CH₃O]⁺, 116 (100). HPLC (1): t_R = 0,32. [α]_D²⁰ (MeOH) = +6,8° (c = 0,96). C₈H₁₁BrO₆ · C₃H₇NO (\cong DMF) (356,2)

3.7. 6-Brom-6-desoxy-2,3-O,O-di(tert-butylidimethylsilyl)-L-ascorbinsäure (16)

0,48 g (2 mmol) 9 [10] und 1,63 g (24 mmol) Imidazol werden in 10 ml DMF gelöst. Bei 50 °C werden 1,81 g (12 mmol) TBDMSCl zugesetzt und 1 d gerührt. Es wird mit 50 ml H₂O versetzt und 3 \times mit 50 ml Et₂O ausgeschüttelt. Die organische Phase wird über Na₂SO₄ getrocknet und i. Vak. abgezogen. Der Rückstand wird mittels FC unter Verwendung von Cyclohexan/EtOAc (7:1) als Eluent gereinigt. Ausbeute: 0,65 g (69,5 %). Farblose Kristalle, Schmp. 135 °C (EtOH). IR (KBr, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 3117 (OH), 1746, 1661 (α,β -unges. Lacton). UV (Dioxan, nm): λ_{max} (lg ϵ) = 240 (4,05). ¹H-NMR (CDCl₃, ppm): δ = 0,15 (s, 3 H, Si–CH₃), 0,19 (s, 3 H, Si–CH₃), 0,24 (2s, 6 H, Si–CH₃), 0,90 (s, 9 H, C(CH₃)₃), 0,97 (s, 9 H, C(CH₃)₃), 3,27 (dd, J = 6,4 und 10,6 Hz, CHH), 3,50 (dd, J = 6,0 und 10,6 Hz, CHH), 4,29 (dt, J = 3,4 und 6,2 Hz, 5-H), 4,93 (d, J = 3,4 Hz, 4-H), 6,43 (s, 5-OH). ¹³C-NMR (CDCl₃, ppm) + DEPT: δ = –4,95, –4,39, –4,31, –4,29 (4 \times Si–CH₃), 17,94 (C(CH₃)₃), 18,12 (C(CH₃)₃), 25,54 (C(CH₃)₃), 25,63 (C(CH₃)₃), 31,04 (6-CH₂), 71,65 (C-5), 73,68 (C-4), 119,57 (C-2), 152,85 (C-3), 169,00 (C-1). MS (CI, NH₃): positiv: m/z (%) = 486 (100) [M + NH₄]⁺; negativ: m/z (%) = 466 (54) [M][–], 310 (100). HPLC (1): t_R = 11,63. [α]_D²⁰ (MeOH) = +15,6° (c = 1,17). C₁₈H₃₅BrO₅Si₂ (467,6)

3.8. 6-O-L-Ascorbyl-acetoacetat (18)

8,81 g (50 mmol) L-Ascorbinsäure (7) werden in 40 ml Diethylen glycoldimethylether (Diglyme) suspendiert. Ab einer Ölbadtemperatur von 125 °C wird eine Lösung von 5,69 g (40 mmol) 2,2,6-Trimethyl-4H-1,3-dioxin-4-on in 10 ml Diglyme über 1 h zugetropft. Nach beendeter Zugabe wird für 30 min bei 145 °C weitergerührt. Das Lösemittel wird i. Vak. eingengt und der Rückstand mittels FC unter Verwendung von Cyclohexan/EtOAc (1:9 + 1 % AcOH) als Eluent gereinigt. Ausbeute: 4,96 g (47,7 %). Farblose Kristalle, Schmp. 138 °C (Et₂O). IR (KBr, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 3299 (OH), 1755, 1676 (α,β -unges. Lacton), 1700 (Keton). UV (Dioxan, nm): λ_{max} (lg ϵ) = 242 (3,97). ¹H-NMR ([D₆]DMSO, ppm): δ = 2,19 (s, CH₃), 3,64 (s, CH₂), 3,98 (mc, 5-H), 4,11 (d, J = 6,7 Hz, 6-CH₂), 4,70 (d, J = 1,7 Hz, 4-

H), 5,35 (s, 5-OH), 8,41 (s, 2-OH), 11,15 (s, 3-OH). ^{13}C -NMR ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$, ppm) + DEPT: δ = 30,11 (CH_3), 49,52 (CH_2), 65,07 (C-6), 65,40 (C-4), 74,94 (C-5), 118,24 (C-2), 152,21 (C-3), 167,22 (C=O, Ester), 170,39 (C-1), 201,61 (C=O, Keton). MS (CI, NH_3): positiv: m/z (%) = 278 (9) $[\text{M} + \text{NH}_4]^+$, 260 (10) $[\text{M}]^+$, 194 (100). HPLC (2): t_s = 0,11. $[\alpha]_D^{20}$ (MeOH) = +20,6° (c = 0,64). $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_8$ (260,2)

3.9. 5,6-O-L-Ascorbyl-diacetoacetat (19)

1,76 g (10 mmol) L-Ascorbinsäure (7) werden in 2,84 g (20 mmol) 17 suspendiert. Die Suspension läßt man für 30 min bei 140–145 °C rühren. Der Rückstand wird mittels FC unter Verwendung des Gradienten Cyclohexan/EtOAc (1 : 1) \rightarrow (1 : 9 + 1 % AcOH) gereinigt. Ausbeute: 1,89 g (34,4 %). Gelbes Öl. IR (KBr, cm^{-1}): $\tilde{\nu}$ = 3249 (OH), 1752 (α,β -unges. Lacton), 1711 (Keton). UV (Dioxan, nm): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 242 (4,09). ^1H -NMR ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$, ppm): δ = 2,11 (s, CH_3), 2,19 (s, CH_3), 3,55 (s, CH_2), 3,63 (s, CH_2), 4,29 (dd, J = 8,0 und 11,7 Hz, 6-CHH), 4,37 (dd, J = 4,7 und 11,7 Hz, 6-CHH), 5,03 (d, J = 2,3 Hz, 4-H), 5,43 (mc, 5-H), 8,66 (s, 2-OH), 11,42 (s, 3-OH). ^{13}C -NMR ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$, ppm) + DEPT: δ = 30,07 (CH_3), 30,14 (CH_3), 49,34 (CH_2), 49,35 (CH_2), 62,38 (C-6), 67,86 (C-4), 73,05 (C-5), 118,51 (C-2), 150,67 (C-3), 166,09 (COO), 166,97 (COO), 169,55 (C-1), 200,63 (C=O), 201,41 (C=O). MS (EI): m/z (%) = 344 (2) $[\text{M}]^+$, 326 (2) $[\text{M} - \text{H}_2\text{O}]^+$, 242 (22) $[\text{M} - \text{H}_2\text{O} - \text{CH}_2\text{CO}]^+$, 43 (100). HPLC (2): t_s = 0,19. $[\alpha]_D^{20}$ (MeOH) = -28,4° (c = 2,46). $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_{10}$ (344,3)

3.10. 6-O-L-Ascorbyl-3-aminocrotonat, Ammoniumsalz (20)

0,52 g (2 mmol) 18 werden bei 0 °C in 40 ml trockenem THF gelöst. Für 6 h wird in die Lösung NH_3 bei 0 °C eingeleitet, wobei sich zunächst ein farbloser Niederschlag bildet und nachfolgend ein farbloses Öl abscheidet, das durch Zusatz von MeOH wieder in Lösung gebracht wird. Das Lösemittel wird i. Vak. eingeeengt. Der auftretende farblose Niederschlag wird abgesaugt. An der Luft verflüssigt sich der Niederschlag sehr schnell unter Gelbfärbung und verfestigt sich wieder bei Lagerung im Exsikkator. Ausbeute: 0,49 g (88,7 %). Gelbliche kristalline Masse, Schmb. 85–88 °C (EtOH). IR (KBr, cm^{-1}): $\tilde{\nu}$ = 3422 (OH), 3331, 3227 (NH), 1721 (α,β -unges. Lacton), 1582 (NH_2). UV (MeOH, nm): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 207 (3,40), 273 (4,33), 352 (2,52). ^1H -NMR ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$, ppm): δ = 1,82 (s, CH_3), 3,84 (mc, 1 H, 5-H), 3,97 (mc, 2 H, 6- CH_2), 4,16 (d, J = 2,3 Hz, 1 H, 4-H), 4,33 (s, 1 H, C=C-H), 7,01 (s, 1 H, NHH), 7,71 (s, 1 H, NHH). ^{13}C -NMR ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$, ppm) + DEPT: δ = 21,52 (CH_3), 63,13 (C-6), 67,28

(C-4), 76,15 (C-5), 81,28 ($\text{CH}=\text{C}$), 113,83 (C-2), 161,40 (C-3), 162,52 ($\text{CH}=\text{C}$), 168,90 (C=O, Ester), 173,00 (C=O, Lacton). MS (EI): m/z (%) = 259 (2) $[\text{M} - \text{NH}_3]^+$, 44 (100). $[\alpha]_D^{20}$ (MeOH / H_2O ; 2 : 1) = 57,6° (c = 0,68). $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_7$ (276,3)

Literatur

- Kondo, S.; Kuchiki, A.; Yamamoto, K.; Akimoto, K.; Takahashi, K.; Awata, N.; Sugimoto, I.: Chem. Pharm. Bull. **28**, 1 (1980)
- Görlitzer, K.; Baltrusch, H. J.; Gössnitzer, E.; Wendelin, W.: Pharmazie **55**, 35 (2000)
- Wehinger, E.; Bossert, F.: Ger. Offen. 2. 847.237 (14.05.1980); C.A. **93**, 150124c (1980)
- Swern, D.; Stirton, A. J.; Turer, J.; Wells, P. A.: Oil and Soap **20**, 224 (1943)
- Ashimori, A.; Uchida, T.; Ohtaki, Y.; Tanaka, M.; Ohe, K.; Fukaya, C.; Watanabe, M.; Kagitami, M.; Yokoyama, K.: Chem. Pharm. Bull. **39**, 108 (1991)
- Mitsunobu, O.: Synthesis **1**, (1981)
- Shan, R.; Knaus, E. E.: Bioorg. Med. Chem. Lett. **9**, 2613 (1999)
- Ogawa, T.; Matsumoto, K.; Yokoo, C.; Hatayama, K.; Kitamura, K.: J. Chem. Soc. Perkin Trans. **1**, 525 (1993)
- Ogawa, T.; Nakazato, A.; Tsuchida, K.; Hatayama, K.: Chem. Pharm. Bull. **41**, 108 (1993)
- Bock, K.; Lundt, I.; Pedersen, C.: Carbohydr. Res. **68**, 313 (1979)
- Schmid, E.; Figala, V.; Roth, D.; Ullrich, V.: J. Med. Chem. **36**, 4021 (1993)
- Khan, M. A.; Boyes, S. A.; Adams, H.: Molecules **1**, 27 (1996)
- Kato, K.; Terao, S.; Shimamoto, N.; Hirata, M.: J. Med. Chem. **31**, 793 (1988)
- Greene, Th. W.; Wuts, P. G. M.: Protective Groups in Organic Synthesis, 2. Auflage, Wiley 1991, S. 77 und 262
- Hantzsch, A.: Justus Liebigs Ann. Chem. **215**, 1 (1882)
- Katritzky, A. R.; Osterkamp, D. L.; Yousaf, T. I.: Tetrahedron **42**, 5729 (1986)

Eingegangen am 27. Juli 2000

Angenommen am 30. August 2000

Prof. Dr. K. Görlitzer

Institut für Pharmazeutische Chemie
Beethovenstr. 55
D-38106 Braunschweig
k.goerlitzer@tu-bs.de