

Institut für Pharmazeutische Chemie¹ und Institut für Anorganische und Analytische Chemie² der Technischen Universität Braunschweig, Institut für Pharmazeutische Chemie³ der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Germany

Furo[2,3-*c*]chinoline und Furo[3,4-*c*]chinoline — Synthese und Prüfung auf Lipoxygenase-Hemmung

K. GÖRLITZER¹, J. FABIAN¹, P. G. JONES², P. FROHBERG³ und G. DRUTKOWSKI³

Herrn Prof. Dr. G. Blaschke mit den besten Wünschen zum 65. Geburtstag gewidmet

Die Synthese der 2,3-Dihydro-2-hydroxyfurane **8** und **22** wird beschrieben. Die Strukturen werden durch NMR-spektroskopische Techniken und Röntgenkristallanalysen bewiesen. Der aus dem Halbketal **8** durch Dehydratisierung erhaltene Furan-2,4-dicarbonsäurediester **1c** cyclisiert unter reduktiven Bedingungen regioselektiv zu den Furo[3,4-*c*]chinolincarbonsäureestern **2a** bzw. **12**. Beim Erhitzen der Verbindung **8** unter saurer Katalyse bildet sich der Furan-2-carbonsäureester **16**. Die Substanz **16** reagiert mit Eisen/Essigsäure zum Lactam **17** und mit Zink/Acetatpuffer pH 4.6 zur Hydroxamsäure **18** vom Furo[2,3-*c*]chinolin-Typ. Dehydratisierung des Halbacetals **22** liefert den Furan-3-carbonsäureester **24**. Die Verbindung **24** cyclisiert nach Zugabe von Eisen/Essigsäure zum Lactam **25**; bei der Umsetzung mit Natriumborant und Pd/C entsteht die Hydroxamsäure **26** vom Furo[3,4-*c*]chinolin-Typ. Entgegen den Erwartungen zeigen die tricyclischen Hydroxamsäuren **18** und **26** bei einer Konzentration von 10 µM gegenüber der 5-Lipoxygenase (5-LOX) menschlichen Vollblutes keine Hemmwirkung (bezogen auf die LTB₄-Bildung).

Furo[2,3-*c*]quinolines and furo[3,4-*c*]quinolines – synthesis and investigation of lipoxygenase inhibition

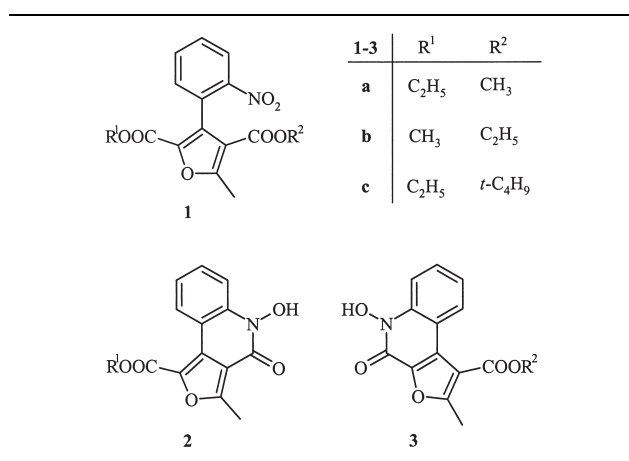
The synthesis of the 2,3-dihydro-2-hydroxyfurans **8** and **22** is described. The structures are confirmed by NMR spectroscopic techniques and X-ray analyses. The furan-2,4-dicarboxylic acid diester **1c**, obtained from the hemiketonacetal **8** by dehydration, cyclizes under reductive conditions regioselectively to yield the furo[3,4-*c*]quinoline carboxylic acid esters **2a** and **12**. The furan-2-carboxylic acid ester **16** is formed by heating compound **8** in the presence of an acidic catalyst. The substance **16** reacts with iron/acetic acid to give the lactam **17**, and with zinc/acetate buffer pH 4.6 to form the hydroxamic acid **18** of the furo[2,3-*c*]quinoline type. Dehydration of the hemiacetal **22** yields the furan-3-carboxylic acid ester **24**. Compound **24** cyclizes after addition of iron/acetic acid to give the lactam **25**, while reaction with sodium boranate and Pd/C leads to the hydroxamic acid **26** of the furo[3,4-*c*]quinoline type. However, the tricyclic hydroxamic acids **18** and **26** demonstrate at a concentration of 10 µM no inhibition of the 5-lipoxygenase (5-LOX) of human whole blood (relating to LTB₄-formation).

1. Einleitung

Durch Reduktion der Nitrogruppe von 3-(2-Nitrophenyl)-2,4-furandicarbonsäurediestern **1** [1] mit Zink/Ammoniumchlorid zur Hydroxylamin-Stufe trat regioselektive Cyclisierung mit dem 4-Carbonsäureester unter Bildung der Hydroxamsäuren des Furo[3,4-*c*]chinolins **2** [2] auf. Verbindung **2a** zeigte in einem *In-vitro*-Test an Sojabohnen-Lipoxygenase mit einer IC₅₀ von 120 (µmol/l) nur eine sehr geringe Hemmwirkung [2].

In Fortführung der Aufstellung von Struktur-Wirkungs-Beziehungen bei tricyclischen Hydroxamsäuren [3] sollten (2-Nitrophenyl)furan-Derivate synthetisiert werden, denen entweder der 2- oder der 4-Carbonsäureester fehlt. Dadurch wären infolge reduktiven Ringschlusses die isomeren Furo[2,3-*c*] und Furo[3,4-*c*]chinoline zugänglich. Zunächst wurde geplant, das Furan **1c** mit einem 4-Carbonsäure-*tert*-butylester darzustellen. Der raumerfüllende *tert*-Butyl-Rest sollte die Cyclisierung des intermediär gebildeten Phenylhydroxylamins mit dem 2-Carbonsäureester zum Furo[2,3-*c*]chinolin **3** ermöglichen. Sollte dies jedoch nicht der Fall sein, so ließe sich der 4-*tert*-Butylester durch sauer katalysierte Isobuten-Eliminierung in die Furan-4-carbonsäure überführen. Die Carbonylaktivität der 4-Carboxyl-Funktion wäre soweit herabgesetzt, dass jetzt der gewünschte intramolekulare Ringschluss mit dem 2-Carbonsäureester erfolgen könnte. Andernfalls wäre die Decarboxylierung der Furan-4-carbonsäure erforderlich, um die Cyclisierung mit dem 2-Carbonsäureester zu erzwingen (Schema 1).

Schema 1

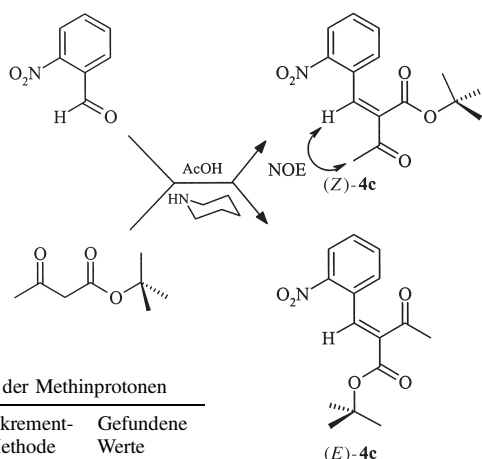


2. Untersuchungen, Ergebnisse und Diskussion

2.1. Furo[2,3-*c*]chinoline

Das Furan **1c** konnte nach der Methode von Taylor et al. [4] erhalten werden. Als Edukt wurde der 2-Benzylidenacetessigester **4c** benötigt, der bei der Umsetzung von 2-Nitrobenzaldehyd mit Acetessigsäure-*tert*-butylester, katalysiert durch Piperidinacetat als *E/Z*-Gemisch anfiel. Aus dem Rohprodukt konnte durch Flash-Chromatographie (FC) das kristalline *Z*-Isomer und das ölige *E*-Isomer rein iso-

Schema 2

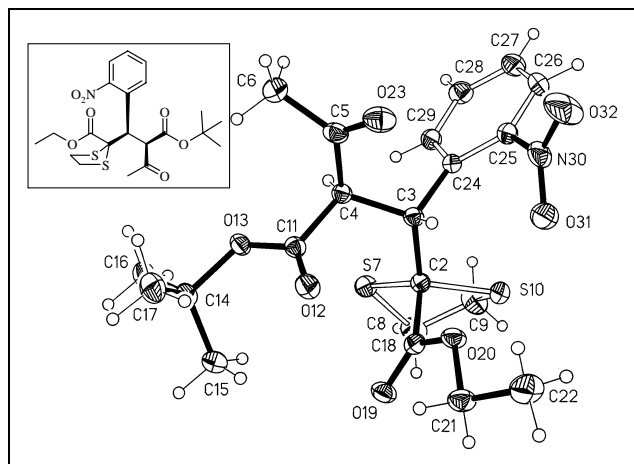
 δ -Werte der Methinprotonen

	Inkrement-Methode	Gefundene Werte
Z	8.30	8.01
E	8.68	7.92

liert werden. Die Zuordnung der geometrischen Isomere durch Inkrement-Rechnungen [5], wonach das Proton an der olefinischen Doppelbindung bei tieferem Feld *E*-Konfiguration besitzen müsste, erwies sich jedoch als falsch. Beim Einstrahlen auf das Resonanzsignal bei $\delta = 8.01$ wurde ein nuclear Overhauser enhancement (NOE)-Effekt der Methyl-Protonen der Acetyl-Gruppe beobachtet und damit die räumliche Nachbarschaft im *Z*-Isomer bewiesen (Schema 2).

Michael-Addition der Benzyliden-Verbindung (*Z*)-**4c** mit dem 1,3-Dithiolan-2-carbonsäureester **5** und Lithiumdiisopropylamid (LDA) als Base in Tetrahydrofuran (THF) [6] ergab ein nichtkovalent-gebundenes Lithium-Enolat **6** [7], dessen Protonierung zur maskierten Tetracarbonyl-Verbindung **7** führte. Aus dem Diastereomeren-Gemisch konnte ein Racemat durch FC und nachfolgende Umkristallisation rein gewonnen werden.

Die Röntgenkristallstruktur zeigt das *R,R*-Enantiomer. Der Dithiolan-Ring liegt in einer Briefumschlag-Konformation vor. Ein Proton der beiden Methylene-Gruppen befindet sich im Abschirmkegel des Aromaten. Dies wird im ^1H -NMR-Spektrum hochfeldverschoben registriert. Die Nitro-Gruppe des Aromaten zeigt in Richtung des Protons an C-3. Für die Protonen an den beiden Chiralitätszentren C-3 und C-4 ergibt sich ein Torsionswinkel von ca. 180° (Abb. 1). In der Kristallpackung wird eine kurze

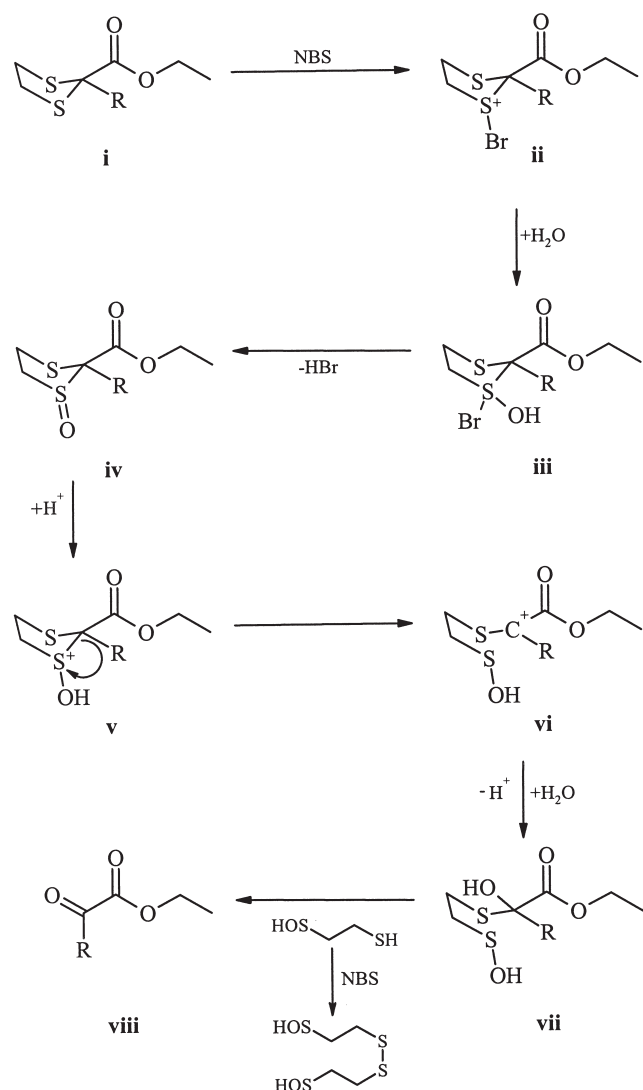
Abb. 1: Röntgenkristallstruktur von **7**, 1'*R*,2'*R*-Enantiomer

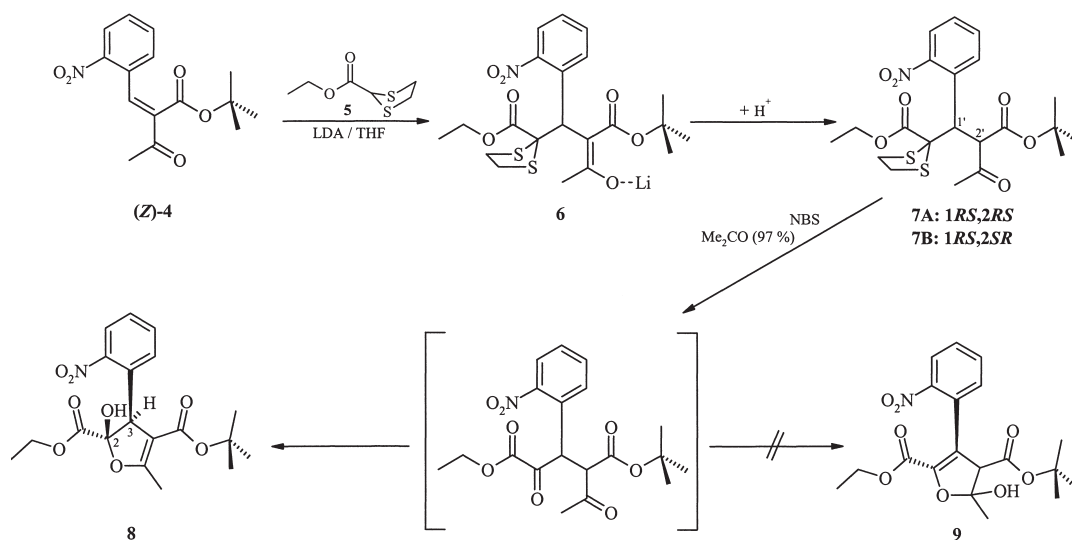
Wasserstoffbrücke des Typs C–H...O beobachtet: C26–H26...O12 mit H...O 2.36 Å, C–H...O 152° .

Das Dithioether **7** lässt sich oxidativ mit *N*-Bromsuccinimid (NBS) spalten. Aus dem Dithiolan wird mit NBS primär eine Bromsulfonium-Verbindung gebildet, die sofort von Wasser nucleophil angegriffen wird. Das freiwerdende Proton wird vom Succinimid-Anion aufgenommen. Das entstandene *S*-Brom-*S*-hydroxy- λ^4 -sulfanyl-Derivat eliminiert Bromwasserstoff zum Monosulfoxid. Nach Protonierung des Sulfoxids spaltet der 5-Ring zum Sulfensäure-Carbeniumion auf. Saure Hydrolyse führt über das *O,S*-Halbacetal zum α -Ketoester und zur Sulfanylethylsulfensäure, die durch NBS zum Disulfid dehydriert wird [8, 9] (Schema 3).

Das durch oxidative 1,3-Dithiolan-Spaltung erhaltene Produkt existiert jedoch weder als α -Keto- noch als β -Keto-carbonsäureester, da das ^{13}C -NMR-Spektrum keine Resonanzsignale für Ketone um $\delta = 200$ zeigt. Infrage kommen zwei Halbketale **8** und **9**, die durch Enolisierung und Addition der Hydroxyl-Gruppe an das verbleibende Keton resultieren (Schema 4). Das ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektrum weist nur einen Satz von Resonanzsignalen auf, so dass die Cyclisierung diastereoselektiv erfolgt ist. Die im ^1H -NMR-Spektrum auftretende Long-range-Kopplung von 2 Hz zwischen einem Methin-Proton und den Proto-

Schema 3



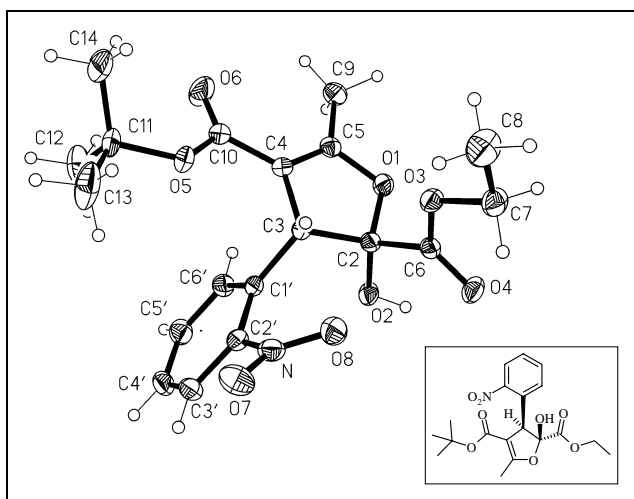
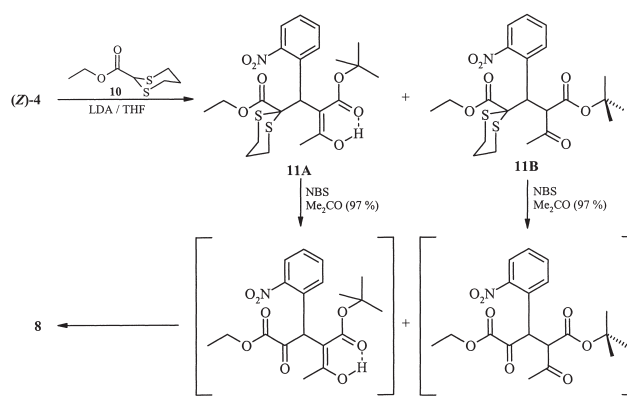
Schema 4⁴

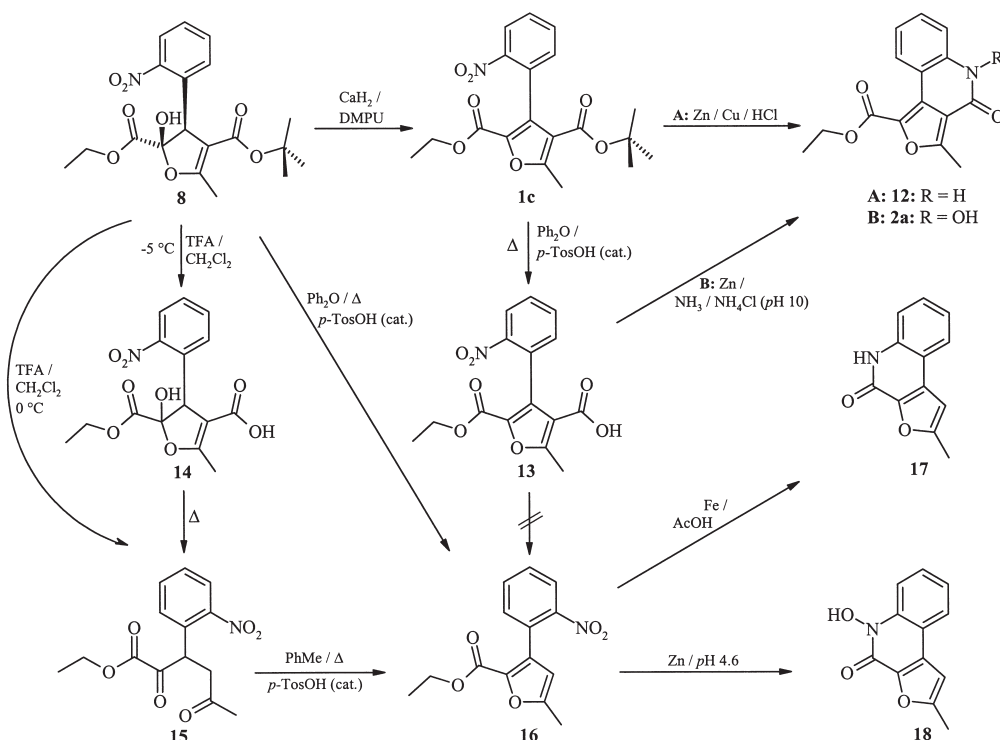
nen einer Methyl-Gruppe an einer C–C-Doppelbindung sowie die diastereotopen Methylen-Protonen des Ethylesters, die durch das benachbarte Chiralitätszentrum hervorgerufen werden, ermöglichen die Entscheidung zu Gunsten des Halbketals **8**. Den endgültigen Strukturbeweis und die Bestätigung vorangegangener Aussagen⁵ brachte die Röntgenanalyse eines Einkristalls. Die Röntgenstruktur (Abb. 2) zeigt das (2*R*,3*R*)-Enantiomer. Die Nitrogruppe am Aromaten ist dem Wasserstoff an C-3 zugewandt. Der *tert*-Butylester liegt in der *s-cis*-Konformation vor. Die Molekülpackung erfolgt über zwei Wasserstoffbrücken: eine konventionelle H-Brücke O2–H2···O4 mit H···O 2.06 Å, C–H···O 150° (Operator 2 – x, –y, 1 – z) sowie eine C–H···O-Brücke C7–H7B···O6 mit H···O 2.36 Å, C–H···O 170° (Operator 1 + x, y, z).

Die Michael-Addition der Benzyliden-Verbindung (Z)-**4** lässt sich auch mit dem 1,3-Dithian-2-carbonsäureester **10** durchführen. Beim Reaktionsabbruch durch Zusatz von Salzsäure fiel ein Feststoff an. Aus der Mutterlauge konnte durch FC eine zweite Substanz isoliert werden. Die erste Substanz gab mit Eisen(III)-chlorid eine rot-violette Färbung und wandelte sich in die zweite Verbindung um, die diese Reaktion nicht mehr gab. Damit liegen Tautomere vor, wobei die zuerst anfallende Enol-Form **11A** in

die stabilere Keto-Form **11B** übergeht. NBS-Spaltung des Dithioketals **11** lieferte wieder regioselectiv und diastereoselectiv das 2,3-Dihydro-2-hydroxyfuran **8** (Schema 5).

Die Dehydratisierung des 2,3-Dihydro-2-hydroxyfurans **8** mit dem säureempfindlichen *tert*-Butylester zum Furan **1c** gelang am Besten unter basischen Bedingungen mit Calciumhydrid in DMPU (*N,N'*-dimethylpropylenurea). Das aus dem Nitrophenylfuran **1c** durch Reduktion mit Zink und Salzsäure sowie katalytischen Mengen an Kupfer gebildete Amin cyclisierte jedoch ausschließlich mit dem sperrigen *tert*-Butylester zum bekannten Furo[3,4-*c*]chinolin **12**⁶ [2]. Durch Erhitzen von **1c** in Diphenylether unter Zusatz katalytischer Mengen an 4-Toluolsulfonsäure (*p*-TosOH) wurde der *tert*-Butylester zur Carbonsäure **13** gespalten. Doch auch die Carbonsäure **13** cyclisierte sogar im alkalischen Medium (Ammoniak/Ammoniumchlorid-Pufferlösung pH 10) mit der durch Zink-Reduktion erzeugten Hydroxylamin-Funktion zur bekannten Hydroxamsäure **2a**⁶ [2]. Die angestrebte Entfernung der Carboxyl-Gruppe von **13** durch Erhitzen in Chinolin mit Kupferpulver gelang jedoch nicht. Dagegen setzte sich das cyclische Halbketal **8** unter Erhitzen in Diphenylether mit *p*-TosOH als Katalysator um. Unter Eliminierung von Isobuten, Kohlendioxid und Wasser wurde der Furan-2-carbonsäureester **16** erhalten. Zwischenstufen ließen sich abfangen, wenn mit Trifluoressigsäure (TFA) in Dichlor-

Abb. 2: Röntgenkristallstruktur von **8**, (2*R*,3*R*)-EnantiomerSchema 5⁴

Schema 6⁴

methan gearbeitet wurde. Bei $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ erfolgte Isobuten-Abspaltung zur Carbonsäure **14**, die beim Erwärmen zur ringoffenen Tricarbonyl-Verbindung **15** decarboxylierte. Bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ wurde der 2,5-Dioxohexansäureester **15** isoliert, der beim Erhitzen mit *p*-TosOH in Toluol unter Dehydratisierung zum Furan **16** recyclisierte. Der 3-(2-Nitrophenyl)furan-2-carbonsäureester **16** schloss dann unter reduzierenden Bedingungen mit der intermediär gebildeten Amin- bzw. Hydroxylamin-Funktion den Ring zu Furo[2,3-*c*]chinolinen. Mit Eisen in Essigsäure wurde das Lactam **17**, mit Zink in Acetatpufferlösung pH 4.6 die cyclische Hydroxamsäure **18** gebildet (Schema 6).

2.2. Furo[3,4-*c*]chinoline

Für die Darstellung der zu den Furo[2,3-*c*]chinolinen isomeren Furo[3,4-*c*]chinoline ohne Carbonsäureester-Funktion diente das Halbacetal **22** als Edukt. Dazu wurde (Methylsulfonyl)-(methylsulfinyl)methan (FAMSO) (**19**) mit LDA in THF bei $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ deprotoniert und das gebildete Carbonyl-Anionen-Äquivalent bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ mit dem 2-Nitrobenzylidenacetessigester **4b** (*E/Z*-Gemisch) als Michael-Akzeptor umgesetzt. Infolge konkurrierender 1,2- und 1,4-Addition entstanden vier Substanzen, die durch FC in drei Verbindungen aufgetrennt werden konnten. Zuerst wurden zwei Diastereomere des 1,2-Addukts **20** mit (*Z*)-Konfiguration an der C–C-Doppelbindung isoliert.

In den $^1\text{H-NMR}$ -Spektren werden die olefinischen Protonen von **20** als Singulets registriert. In den NOE-Differenzspektren werden nach Sättigung des olefinischen Protons das Hydroxyl- und das Dithioacetal-Methinproton verstärkt.

Danach wurde das 1,4-Addukt **21** eluiert, das nach den NMR-Spektren als Gemisch zweier Diastereomere vorliegt, aber sich nicht auftrennen ließ. Das Michael-Addukt **21** ließ sich als Dithioacetalmonosulfoxid (vgl. Schema 3) hydrolytisch spalten.

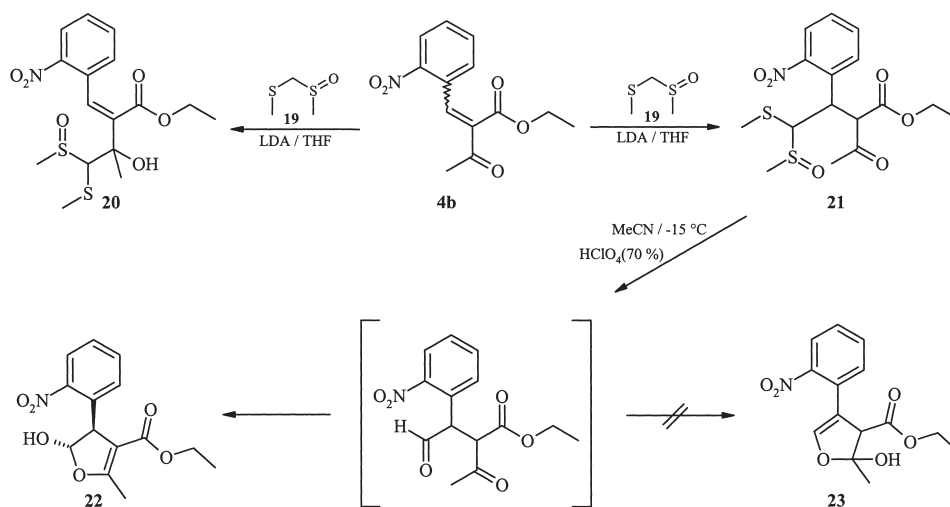
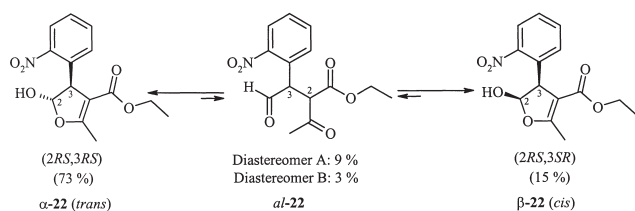
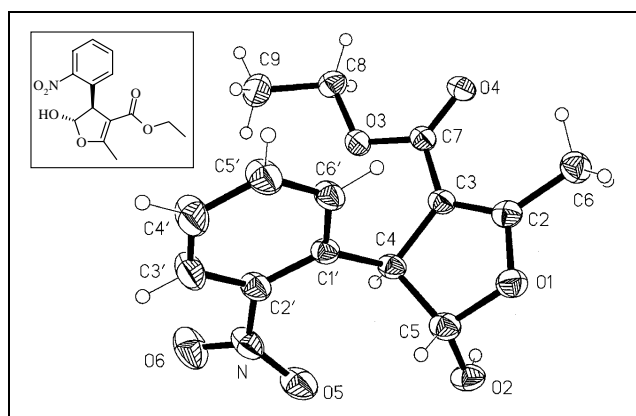
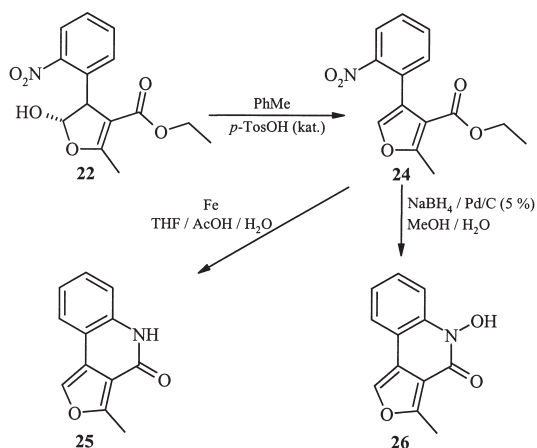
Das nach Behandlung mit Perchlorsäure in Acetonitril erhaltene Produkt weist im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum Signale für vier Substanzen auf. Furan-Derivate mit einem olefinischen Proton wie **23** scheiden aus, da hierfür keine Signale registriert werden. Hauptkomponente ist das 2,3-Dihydro-2-hydroxyfuran **22**.

Die Methyl-Gruppe von **22** steht an einem sp^2 -hybridisierten C-Atom und zeigt eine Long-range-Kopplung ($^5J = 1.5\text{ Hz}$) mit einem Proton, das seinerseits eine zusätzliche vicinale Kopplung ($^3J = 1.5\text{ Hz}$) aufweist. Diese Daten entsprechen einem Torsionswinkel von $\Phi = 120^{\circ}$ (anticlinal) mit *trans*-ständigen Protonen an C-2 und C-3.

Infolge einer Oxo-Cyclo-Tautomerie liegt dieses α -Diastereomer über die offenkettige *aldehydo*-Form mit dem β -Diastereomer (jeweils bezogen auf die räumliche Anordnung der 2-Hydroxyl-Gruppe) im Gleichgewicht vor. Beim β -Diastereomer beträgt die vicinale Kopplungskonstante zwischen 2-H und 3-H $J = 8\text{ Hz}$, was einem Diederwinkel von 0° für *cis*-ständige Protonen entspricht. Die *aldehydo*-Form wird ihrerseits durch zwei Diastereomere mit Singulets für das Aldehyd-Proton⁷ repräsentiert (Schema 8).

Die Struktur von **22** im Kristall wird durch die Analyse der Röntgenbeugung bewiesen (Abb. 3). Abgebildet ist das (4*S*,5*S*)-Enantiomer des reinen α -Diastereomers. Der Ester besitzt *s-cis*-Konformation, die Nitro-Gruppe ist dem Methin-Proton an C-4 zugewandt. Die Moleküle bilden inversionssymmetrische Dimere über die Wasserstoffbrücke $\text{O2-H2}\cdots\text{O4}$, mit $\text{H}\cdots\text{O}\ 1.94\text{ \AA}$, $\text{O-H}\cdots\text{O}\ 178^{\circ}$.

Das 2,3-Dihydro-2-hydroxyfuran **22** wurde durch Erhitzen Toluol mit *p*-TosOH als Katalysator zum Furan-3-carbonsäureester **24** dehydratisiert. Dieser lieferte mit Eisen/Essigsäure das tricyclische Lactam **25**. Die Hydroxamsäure **26** vom Furo[3,4-*c*]chinolin-Typ wurde am Besten durch Umsetzung mit Natriumborant und Palladium auf Kohle erhalten (Schema 9).

Schema 7⁴Schema 8⁴Schema 9⁴Abb. 3: Röntgenkristallstruktur von α -**22**, (2*S*,3*S*)-Enantiomer

2.3. Prüfung auf Lipoxygenase-Hemmung

Die synthetisierten cyclischen Hydroxamsäuren **18** und **26** sind als potentielle Lipoxygenase-Hemmer von pharmazeutischem Interesse. Verbindungen mit Hydroxamsäure- bzw. Hydroxyharnstoff-Struktur sind in der Lage, das Nicht-Häm-Eisen im aktiven Zentrum der 5-Lipoxygenase (5-LOX) zu komplexieren. Dadurch wird die Bildung von Leukotrienen aus der Arachidonsäure inhibiert, was ein mögliches Wirkprinzip bei der Behandlung von chronisch entzündlichen Erkrankungen, wie Asthma bronchiale darstellt. Für das in die Therapie eingeführte Hydroxyharnstoff-Derivat Zileuton konnte eine reversible 5-LOX-Hemmung gezeigt werden [10].

Die Testsubstanzen **18** und **26** wurden auf ihre inhibitorische Wirkung gegenüber der Sojabohnen-Lipoxygenase (15-LOX) sowie der 5-Lipoxygenase unter Verwendung menschlichen Vollblutes und menschlicher polymorphkerniger Leukozyten (PMNL) überprüft. Die Aktivität der Sojabohnen-LOX wurde im Screening-Assay mittels polarographischer Sauerstoffverbrauchsmessung nach Substratzugabe erfasst [11]. Dabei zeigte sich, dass die beiden tricyclischen Hydroxamsäuren **18** und **26** lediglich bei einer Konzentration von $250\text{ }\mu\text{M}$ eine Hemmung von 12% bzw. 26% hervorrufen. Die Untersuchung der Substanzen bei höheren Konzentration wurde durch deren Löslichkeit im verwendeten Lösungsmittel DMF begrenzt.

Die Ermittlung der Hemmung der 5-LOX erfolgte nach zeitlich begrenzter Inkubation des entsprechenden Mediums mit den Inhibitoren. Nach Stimulation der Arachidonsäurekaskade wurde die Konzentration der Arachidonsäure-Metabolite LTB_4 und 5-HETE durch HPLC mit nachfolgender UV-Detektion bestimmt. Das Furo[3,4-*c*]chinolin-Derivat **26** sowie dessen Isomer **18** zeigen bei einer Konzentration von $10\text{ }\mu\text{M}$ im Vollblutassay keine Hemmung der 5-LOX bezogen auf die LTB_4 -Bildung. Bei der zusätzlichen Testung beider Substanzen ($10\text{ }\mu\text{M}$) im Assay menschlicher PMNL wurde zwar eine Hemmung der 5-LOX im Bereich zwischen 20 und 50% gefunden. Diese Ergebnisse und insbesondere die der Vollbluttestung gaben jedoch keinen Anlass zu weiterführenden Untersuchungen, vergleicht man dazu hochaktive Verbindungen, wie z. B. das nicht cyclische Hydroxamat BW-A4C mit einem IC_{50} -Wert von $0,1\text{ }\mu\text{M}$ (Rattenvollblut) [12] bzw. Zileuton mit einem IC_{50} -Wert von $0,7\text{ }\mu\text{M}$ [10].

3. Experimenteller Teil

3.1. Allgemeine Angaben

Schmp.: Linström-Gerät (SPA-1, Fa. Bühler), nicht korrigiert. Elementaranalysen: C–H–N–O Elemental Analyzer 1106, Carlo Erba; die Ergebnisse lagen bei den verschiedenen Verbindungen innerhalb der üblichen analytischen Grenzen. IR-Spektren: Philips Analytical PU 9800 FT-IR-Spektrometer. UV-Spektren: Philips PU 8730 UV/VIS-Spektrometer. MS: Finnigan-MAT 8430 und 8400-MSS I (Institut für Organische Chemie der TU Braunschweig); Elektronenstoßionisation (EI): Ionisierungsenergie 70 eV; Chemische Ionisation (CI): Reaktandgas s. Substanzbeschreibung. ¹H-NMR (400.13 MHz)-, ¹³C-NMR (100.61 MHz)-Spektren: Bruker AM 400 und Bruker Avance DRX 400 (NMR-Laboratorium der Chemischen Institute der TU Braunschweig) einschließlich NOE-Differenz- und DEPT-Messungen, ¹³C,¹H-COSY-, ¹³C,¹H-COLOC-, HQSM- und NOESY-Spektren. Die chemischen Verschiebungen sind in ppm nach der δ_{TMS}-Skala angegeben. HPLC: 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 μm), Vorsäule LiChroCart 4-4, Select B, Flußrate: 1.000 ml/min; isokratisch, Injektionsvolumen: 20 μl, Detektion: UV 250 nm; Nettoretentionszeit (t_R); Totzeit: t_m = 1.01, mit Thioharnstoff ermittelt. Eluenten: (1) = H₂O/MeCN (70 : 30); (2) = H₂O/MeCN (50 : 50); (3) = H₂O/MeCN (30 : 70); (4) = Phosphatpuffer pH 2.3/MeCN (50 : 50). Lipoxigenase-Assays: Oxical538, Sauerstoffelektrode CellOx325, WTW Weinheim; Festphasenextraktion: Bakerbond SPE C-18 Kartuschen; HPLC (Merck Hitachi): D-7000 Interface D, L-7200 Autosampler, L-7100 Pumpe, L-7455 Dioden-Array-Detektor, Trennsäule: LiChroCart 250-4, LiChrospher 100 RP-18 (5 μm), Eluent: MeOH/H₂O/Essigsäure (79 : 21 : 0.1), Flußrate 1.000 ml/min.

3.2. *tert*-Butyl-(2*E*)- und (2*Z*)-2-acetyl-3-(2-nitrophenyl)prop-2-enoat (4c)

6.04 g (40 mmol) 2-Nitrobenzaldehyd werden in 50 ml trockenem Toluol gelöst und mit 6.32 g (40 mmol) *tert*-Butylacetoacetat versetzt. 0.16 g Piperidin und 0.56 g AcOH werden gleichzeitig (aber getrennt!) hinzugefügt. Unter Lichtausschluss und N₂ wird 6 h bei 70 °C gerührt. Das sich abscheidende Reaktionswasser wird durch kurzes Erhitzen am Wasserabscheider aus dem Ansatz entfernt. Nach nochmaliger Katalysatorzugabe wird weitere 3 h bei 70 °C gerührt. Die organische Phase wird mit H₂O, NaHCO₃-Lösung (8%), H₂O, gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösemittel wird i. Vak. abdestilliert und der Rückstand durch eine FC (Eluent: CHCl₃) getrennt. Ausbeute: 10.5 g (90%). *Z*-Form: Farblose Kristalle, Schmp. 79 °C (EtOH); *E*-Form: Gelbes Öl. IR: *Z*-Form (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 1717, 1676 (C=O), 1628 (C=C), 1606 (C=C, arom.), 1526, 1338 (NO₂); *E*-Form (NaCl-Fenster): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 1719, 1702 (C=O), 1637 (C=C), 1607 (C=C, arom.), 1526, 1347 (NO₂). UV (MeOH): λ_{max} (lg ϵ) = 201 nm (4.24), 237 (4.20), 305^{sh} (3.58). ¹H-NMR (CDCl₃): *Z*-Form: δ (ppm) = 1.24 (s, 9H, tBu), 2.46 (s, 3H, CH₃), 7.46 (d, J = 8 Hz, 1H, 6'-H), 7.58 (ddd, J = 8 Hz, J = 8 Hz, J = 1 Hz, 1H, 4'-H), 7.66 (ddd, J = 8 Hz, J = 8 Hz, J = 1 Hz, 1H, 5'-H), 8.01 (s, 1H, 3-H), 8.23 (dd, J = 8 Hz, J = 1 Hz, 1H, 3'-H). NOE-Differenzspektrum: gesättigtes ¹H-Signal (verstärktes ¹H-Signal) = 3-H (CH₃). *E*-Form: δ (ppm) = 1.54 (s, 9H, tBu), 2.18 (s, 3H, CH₃), 7.34 (dd, J = 7.5 Hz, J = 1 Hz, 1H, 6'-H), 7.53 (ddd, J = 7.5 Hz, J = 7.5 Hz, J = 1 Hz, 1H, 4'-H), 7.61 (ddd, J = 7.5 Hz, J = 7.5 Hz, J = 1 Hz, 1H, 5'-H), 7.92 (s, 1H, 3-H), 8.16 (dd, J = 7.5 Hz, J = 1 Hz, 1H, 3'-H). NOE-Differenzspektrum: gesättigtes ¹H-Signal (verstärktes ¹H-Signal) = 3-H (6'-H). MS (EI): *Z*-Form: m/z (%) = 291 [M]⁺ (<1%), 57 (100); *E*-Form: m/z (%) = 291 [M]⁺ (<1%), 57 (100). HPLC (2): *Z*-Form: t_R = 4.91 min; *E*-Form: t_R = 6.88 min. C₁₅H₁₇NO₅ (291.3).

3.3. Ethyl-2-[2-(*tert*-butoxycarbonyl)-(1*RS*,2*RS*) und (1*RS*,2*SR*)-1-(2-nitrophenyl)-3-oxobutyl]-1,3-dithiolan-2-carboxylat (7A und 7B)

7 ml (14 mmol) 2 M-LDA-Lösung werden unter N₂ bei -78 °C in 30 ml THF vorgelegt. Unter Rühren werden 2.5 g (14 mmol) Ethyl-1,3-dithiolan-2-carboxylat, gelöst in 5 ml THF, zugetropft. Nach 30 min werden 4.09 g (14 mmol) **4c** sukzessiv hinzugefügt. Die Mischung wird 5 h bei -78 °C gerührt und die Reaktion durch Zugabe von 15 ml HCl (4%) beendet. Der Reaktionsansatz wird mehrmals mit Et₂O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit H₂O, NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum zur Trockne eingeengt. Der Rückstand wird einer FC (Eluent: Petroläther/EtOAc 5 : 1) unterworfen. Ausbeute: 3.98 g (61%). Leicht oranges Öl (**7A** und **7B**). Farblose Kristalle (**7A** (1*RS*,2*RS*)), Schmp. 114 °C (Petroläther/EtOAc). IR: **7A** und **7B** (NaCl-Fenster): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 1729, 1714 (C=O), 1531, 1356 (NO₂). **7A** (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 1741, 1731 (C=O), 1526, 1355 (NO₂). UV (MeOH): **7A** und **7B**: λ_{max} (lg ϵ) = 250^{sh} nm (3.73), 292^{sh} (3.37). ¹H-NMR (CDCl₃): **7A** (1*RS*,2*RS*) (48%): δ (ppm) = 1.26 (t, J = 7 Hz, 3H, CH₂CH₃), 1.50 (s, 9H, tBu), 1.97 (s, 3H, CH₃), 2.90–2.97 (m_c, 1H, SCH₂), 3.20–3.31 (m_c, 3H, SCH₂), 4.04–4.21 (m_c, 2H, CH₂CH₃), 4.38 (d, J_{2'-H,1'-H} = 10 Hz, 1H, 2'-H), 5.69 (d, J_{1'-H,2'-H} = 10 Hz, 1H, 1'-H), 7.39 (ddd, J = 7.5 Hz, J = 7.5 Hz, J = 1.5 Hz, 1H, 4'-H), 7.48 (ddd, J = 7.5 Hz, J = 7.5 Hz,

J = 1.5 Hz, 1H, 5'-H), 7.76 (dd, J = 8 Hz, J = 1 Hz, 1H, 6'-H), 7.88 (dd, J = 8 Hz, J = 1 Hz, 1H, 3'-H). **7B** (1*RS*,2*SR*) (52%): δ (ppm) = 1.05 (s, 9H, tBu), 1.26 (q, J = 7 Hz, 3H, CH₂CH₃), 2.42 (s, 3H, CH₃), 2.90–2.97 (m_c, 1H, SCH₂), 3.12–3.31 (m_c, 3H, SCH₂), 4.02–4.21 (m_c, 2H, CH₂CH₃), 4.44 (d, J_{2'-H,1'-H} = 10 Hz, 1H, 2'-H), 5.67 (d, J_{1'-H,2'-H} = 10 Hz, 1H, 1'-H), 7.41 (ddd, J = 7.5 Hz, J = 7.5 Hz, J = 1.5 Hz, 1H, 4'-H), 7.51 (ddd, J = 7.5 Hz, J = 7.5 Hz, J = 1.5 Hz, 1H, 5'-H), 7.68 (dd, J = 8 Hz, J = 1 Hz, 1H, 6'-H), 7.82 (dd, J = 8 Hz, J = 1 Hz, 1H, 3'-H). ¹³C-NMR (CDCl₃) + DEPT: **7A** (1*RS*,2*RS*): δ (ppm) = 13.65 (CH₂CH₃), 27.78 (tBu), 28.08 (CH₃), 39.88 (SCH₂), 40.04 (SCH₂), 42.72 (C-1'), 63.05 (CH₂CH₃), 66.16 (C-2'), 75.35 (C-2), 82.92 (OC(CH₃)₃), 124.83 (C-3'), 128.68 (C-4'), 130.00 (C-6'), 131.89 (C-5'), 132.32 (C-1''), 151.28 (C-2''), 166.87 (C=O, tBu), 170.09 (C=O, Ethyl), 201.51 (C=O). **7B** (1*RS*,2*SR*): δ (ppm) = 13.65 (CH₂CH₃), 27.19 (tBu), 28.96 (CH₃), 39.49 (SCH₂), 39.65 (SCH₂), 42.33 (C-1'), 62.95 (CH₂CH₃), 66.20 (C-2'), 75.64 (C-2), 82.52 (OC(CH₃)₃), 124.80 (C-3'), 128.37 (C-4'), 130.40 (C-6'), 131.87 (C-5'), 133.34 (C-1''), 151.10 (C-2''), 166.00 (C=O, tBu), 170.28 (C=O, Ethyl), 200.32 (C=O) (Zuordnung der Signale ist durch ¹³C,¹H-COLOC-Spektrum gesichert). MS (EI): m/z (%) = 469 [M]⁺ (2), 177 (100). HPLC (2): t_R = 13.20 min. C₂₁H₂₇NO₇S₂ (469.6)

3.4. 4-(*tert*-Butyl)-2-ethyl-(2*RS*,3*RS*)-2-hydroxy-5-methyl-3-(2-nitrophenyl)-2,3-dihydro-2,4-furan-dicarboxylat (8)

1.5 g (8 mmol) NBS werden in 14 ml Me₂CO (97%) gelöst und auf 0 °C abgekühlt. 0.47 g (1 mmol) **7A/7B** werden in wenig Me₂CO gelöst und zugesetzt. Nach 30 min Rühren bei 0 °C wird die Reaktion mit 20 ml gesättigter Na₂SO₃-Lösung gestoppt. Der anfallende Niederschlag wird abfiltriert und verworfen. Im Anschluss wird mehrmals mit EtOAc/Cyclohexan (1 : 1) ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden mit NaHCO₃-Lösung (8%), H₂O, NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum zur Trockne eingeengt. Gegebenenfalls wird eine FC (Eluent: Petroläther/EtOAc: 2 : 1) durchgeführt. Ausbeute: 0.29 g (74%). Farblose Kristalle, Schmp. 138 °C (EtOH). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3445 (OH), 1735, 1706 (C=O), 1663 (C=C), 1525, 1351 (NO₂). UV (MeOH): λ_{max} (lg ϵ) = 201 nm (4.28), 222^{sh} (4.09), 251 (4.14). ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 1.16 (s, 9H, tBu), 1.44 (t, J = 7 Hz, 3H, CH₂CH₃), 2.37 (d, ³J = 2 Hz, 3H, CH₃), 4.42–4.56 (m_c, 2H, CH₂CH₃), 4.92 (s, 1H, OH), 5.18 (q, ⁵J = 2 Hz, 1H, 3-H), 7.42 (ddd, J = 8 Hz, J = 8 Hz, J = 1.5 Hz, 1H, 4'-H), 7.49 (dd, J = 8 Hz, J = 1.5 Hz, 1H, 6'-H), 7.58 (ddd, J = 8 Hz, J = 8 Hz, J = 1.5 Hz, 1H, 5'-H), 7.94 (dd, J = 8 Hz, J = 1.5 Hz, 1H, 3'-H). ¹³C-NMR (CDCl₃) + DEPT: δ (ppm) = 13.93 (CH₃), 14.05 (CH₃), 27.81 (tBu), 49.92 (C-3), 63.84 (CH₂CH₃), 80.11 (OC(CH₃)₃), 102.51 (C-4(C-2)), 105.81 (C-2(C-4)), 124.12 (C-3'), 127.85 (C-4'), 131.14 (C-6'), 132.46 (C-5'), 133.19 (C-1'), 149.23 (C-2'), 163.60 (C=O, tBu), 167.08 (C-5), 169.48 (C=O). MS (CI, NH₃): positiv: m/z (%) = 411 [M + NH₄]⁺ (59), 355 (100); negativ: m/z (%) = 393 [M]⁻ (57), 236 (100). HPLC (2): t_R = 5.52 min. C₁₉H₂₃NO₈ (393.4)

3.5. 4-(*tert*-Butyl)-2-ethyl-5-methyl-3-(2-nitrophenyl)-2,4-furandicarboxylat (1c)

0.34 g (0.86 mmol) **8** werden in 10 ml DMPU gelöst, mit 0.072 g (1.72 mmol) CaH₂ versetzt und 30 min bei 60 °C gerührt. Dem Ansatz werden 200 ml H₂O zugesetzt und die wässrige Phase wird mehrmals mit Et₂O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit H₂O, NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und i. Vak. zur Trockne eingeengt. Ausbeute: 0.2 g (62%). Farblose Kristalle, Schmp. 78 °C (EtOH). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 1727, 1706 (C=O), 1527, 1349 (NO₂). UV (MeOH): λ_{max} (lg ϵ) = 203 nm (4.64), 258 (4.37). ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 1.05 (t, J = 7 Hz, 3H, CH₂CH₃), 1.20 (s, 9H, tBu), 2.72 (s, 3H, CH₃), 4.11 (q, J = 7 Hz, 2H, CH₂CH₃), 7.33 (dd, J = 7.5 Hz, J = 1.5 Hz, 1H, 6'-H), 7.54 (ddd, J = 7.5 Hz, J = 7.5 Hz, J = 1.5 Hz, 1H, 4'-H), 7.64 (ddd, J = 7.5 Hz, J = 7.5 Hz, J = 1.5 Hz, 1H, 5'-H), 8.16 (dd, J = 7.5 Hz, J = 1.5 Hz, 1H, 3'-H). MS (CI, NH₃): positiv: m/z (%) = 393 [M + NH₄]⁺ (16), 337 (100); negativ: m/z (%) = 375 [M]⁻ (100). HPLC (3): t_R = 2.54 min. C₁₉H₂₁NO₇ (375.4)

3.6. Ethyl-2-[(2*Z*)-(1*RS*)-2-(*tert*-butoxycarbonyl)-3-hydroxy-1-(2-nitrophenyl)-but-2-enyl]-1,3-dithian-2-carboxylat (11A)

30 ml (60 mmol) 2 M-LDA-Lösung werden unter N₂ bei -40 °C in 60 ml THF vorgelegt. Unter Rühren werden 10.15 g (52.8 mmol) Ethyl-1,3-dithian-2-carboxylat, gelöst in 5 ml THF, zugetropft. Nach 1 h wird die Lösung auf -78 °C temperiert und eine THF-Lösung aus 15.38 g (52.8 mmol) **4c** sukzessiv hinzugefügt. Die Mischung wird 5 h bei -78 °C gerührt und die Reaktion mit 60 ml HCl (4%) beendet. Der Ansatz wird mehrmals mit Et₂O extrahiert, der gelbe Niederschlag abgetrennt und nochmals mit Et₂O gewaschen. Die Fällung wird in AcOH gelöst und mit der doppelten Menge an H₂O ausgefällt. Ausbeute: 15.0 g (59%). Gelbes amorphes Pulver, Schmp. 131 °C (Et₂O); +Fe³⁺: leicht rot-violett. IR

(KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 1722 (C=O), 1640^{sh} (C=O), 1602 (C=C), 1530, 1366 (NO₂). UV (MeOH): λ_{max} (lg ϵ) = 206 nm (4.11), 252 (3.92). ¹H-NMR (CD₃OD): δ (ppm) = 0.99 (t, J = 7 Hz, 3H, CH₂CH₃), 1.22 (s, 9H, tBu), 1.79 (dt, ²J = 13 Hz, ³J_{ax,ax} = 13 Hz, ³J_{ax,eq} = 3.5 Hz, 1H, CH₂ax), 2.05 (dt, ²J = 13 Hz, ³J_{eq,eq} = 3.5 Hz, ³J_{ax,ax} = 3 Hz, 1H, CH₂eq), 2.09 (s, 3H, CH₃), 2.64 (ddd, ²J = 13.5 Hz, ³J_{eq,eq} = 3.5 Hz, ³J_{ax,ax} = 3.5 Hz, 1H, SCH₂eq), 2.77 (ddd, ²J = 14.5 Hz, ³J_{eq,eq} = 3.5 Hz, ³J_{ax,ax} = 3.5 Hz, 1H, SCH₂eq), 3.02 (ddd, ²J = 14.5 Hz, ³J_{ax,ax} = 12 Hz, ³J_{ax,eq} = 3 Hz, 1H, SCH₂ax), 3.82 (ddd, ²J = 13.5 Hz, ³J_{ax,ax} = 13.5 Hz, ³J_{ax,eq} = 3 Hz, 1H, SCH₂ax), 4.07 (q, J = 7 Hz, 2H, CH₂CH₃), 5.31 (s, 1H, 1'-H), 7.36 (dd, J = 7.5 Hz, J = 7.5 Hz, 1H, 4''-H), 7.43 (dd, J = 7.5 Hz, J = 7.5 Hz, 1H, 5''-H), 7.48 (d, J = 7.5 Hz, 1H, 6''-H), 8.11 (d, J = 8 Hz, 1H, 3''-H). MS (EI): m/z (%) = 483 [M]⁺ (8), 191 (100). HPLC (3): t_s = 5.36 min. C₂₂H₂₉NO₇S₂ (483.6)

3.7. Ethyl-2-[2-(tert-butoxycarbonyl)-(1RS,2RS) und (1RS,2SR)-1-(2-nitrophenyl)-3-oxobutyl]-1,3-dithian-2-carboxylat (11B)

Versuchsdurchführung siehe 3.6. Nach Abtrennung der gelben Enolform **11A** werden die vereinigten Et₂O-Phasen mehrmals mit H₂O, NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum zur Trockne eingedunstet. Der Rückstand wird nach 1 d einer FC (Eluent: Petroläther/EtOAc 8:1) unterworfen. Ausbeute: 3.8 g (15%). Farblose Kristalle, Schmp. 84 °C (EtOH). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 1706 (C=O), 1604 (C=C), 1528, 1357 (NO₂). UV (MeOH): λ_{max} (lg ϵ) = 206 nm (4.18), 251^{sh} (3.74), 288^{sh} (3.35). ¹H-NMR (CD₃OD): Diastereomer A (71%): δ (ppm) = 1.04 (s, 9H, tBu), 1.22 (t, J = 7 Hz, 3H, CH₂CH₃), 1.82–1.88 (m, 2H, CH₂), 2.41 (s, 3H, CH₃), 2.64–2.89 (m, 4H, SCH₂), 4.03–4.11 (m, 1H, CH₂CH₃), 4.15–4.23 (m, 1H, CH₂CH₃), 4.88 (d, ³J = 10 Hz, 1H, 2'-H), 5.62 (d, ³J = 10 Hz, 1H, 1'-H), 7.45–7.50 (m, 1H, 4''-H), 7.52–7.57 (m, 2H, 5''-H, 6''-H), 7.84–7.87 (m, 1H, 3''-H). Diastereomer B (29%): δ (ppm) = 1.23 (t, J = 7 Hz, 3H, CH₂CH₃), 1.49 (s, 9H, tBu), 1.82–1.88 (m, 2H, CH₂), 1.94 (d, ⁴J = 0.5 Hz, 3H, CH₃), 2.64–2.89 (m, 4H, SCH₂), 4.03–4.11 (m, 1H, CH₂CH₃), 4.15–4.23 (m, 1H, CH₂CH₃), 4.72 (dd, ³J = 10 Hz, ⁴J = 0.5 Hz, 1H, 2'-H), 5.55 (d, ³J = 10 Hz, 1H, 1'-H), 7.45–7.50 (m, 1H, 4''-H), 7.52–7.57 (m, 2H, 5''-H, 6''-H), 7.84–7.87 (m, 1H, 3''-H). ¹³C-NMR (CD₃OD) + DEPT: Diastereomer A: δ (ppm) = 14.06 (CH₂CH₃), 24.62 (CH₂), 27.52 (tBu), 28.98 (SCH₂), 29.59 (SCH₂), 30.35 (CH₃), 42.33 (C-1'), 60.85 (C-2), 63.90 (CH₂CH₃), 64.78 (C-2'), 83.57 (OC(CH₃)₃), 125.65 (C-3''), 129.70 (C-4''), 131.71 (C-6''), 132.94 (C-5''), 133.73 (C-1''), 153.01 (C-2''), 167.40 (C=O, tBu), 170.82 (C=O, Ethyl), 200.40 (C=O). Diastereomer B: δ (ppm) = 14.09 (CH₂CH₃), 24.70 (CH₂), 28.07 (tBu), 28.84 (CH₃), 29.02 (SCH₂), 29.56 (SCH₂), 44.34 (C-1'), 60.94 (C-2), 63.75 (CH₂CH₃), 65.40 (C-2'), 83.60 (OC(CH₃)₃), 125.65 (C-3''), 130.01 (C-4''), 132.43 (C-6''), 132.51 (C-1''), 132.86 (C-5''), 153.17 (C-2''), 168.04 (C=O, tBu), 170.77 (C=O, Ethyl), 203.48 (C=O). MS (EI): m/z (%) = 483 [M]⁺ (5), 191 (100). HPLC (3): t_s = 2.32 min. C₂₂H₂₉NO₇S₂ (483.6)

3.8. 2-(Ethoxycarbonyl)-5-methyl-3-(2-nitrophenyl)-4-furancarbonsäure (13)

20 g Ph₂O werden mit *p*-TosOH (kat.) auf 190 °C erhitzt. 0.16 g (0.43 mmol) **1c** werden in einem Kolben vorgelegt und mit der erhitzten Mischung versetzt. Der Ansatz wird 10 min bei 190 °C heftig gerührt. Das erhaltene Reaktionsgemisch wird einer FC (1. Eluent: Petroläther, 2. Eluent: EtOAc/AcOH 10:1) unterzogen. Ausbeute: 0.1 g (74%). Hellgelbe Kristalle, Schmp. 159 °C (EtOH). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3400–2500 (COOH), 1715 (C=O), 1681 (C=O), 1529, 1357 (NO₂). UV (MeOH): λ_{max} (lg ϵ) = 205 nm (4.39), 221^{sh} (4.18), 258 (4.16). ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 1.04 (t, J = 7 Hz, 3H, CH₂CH₃), 2.71 (s, 3H, CH₃), 4.11 (q, J = 7 Hz, 2H, CH₂CH₃), 7.31 (dd, J = 8 Hz, J = 1.5 Hz, 1H, 6'-H), 7.55 (ddd, J = 8 Hz, J = 8 Hz, J = 1.5 Hz, 1H, 4'-H), 7.63 (ddd, J = 8 Hz, J = 8 Hz, J = 1.5 Hz, 1H, 5'-H), 8.17 (dd, J = 8 Hz, J = 1.5 Hz, 1H, 3'-H). MS (EI): m/z (%) = 319[M]⁺ (<1), 204 (100). HPLC (4): t_s = 1.78 min. C₁₅H₁₃NO₇ (319.3)

3.9. (2RS,3RS)-2-(Ethoxycarbonyl)-2-hydroxy-5-methyl-3-(2-nitrophenyl)-2,3-dihydro-4-furancarbonsäure (14)

0.49 g (1.25 mmol) **8** werden in 5 ml CH₂Cl₂ gelöst und auf –5 °C abgekühlt. Nach Zusatz von 3 ml TFA wird bei gleichbleibender Temperatur 2 h gerührt. Die Reaktion wird durch Hinzufügen von 2.4 g Na₂CO₃ und 30 ml H₂O abgebrochen. Bei pH 14 wird anschließend einmal mit EtOAc extrahiert. Die wässrige Lösung wird mit HCl (4%) auf pH 2 eingestellt. Es wird mehrmals mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit H₂O, NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und unter milden Bedingungen i. Vak. zur Trockne eingedunstet. Der Rückstand wird einer FC (1. Eluent: Petroläther/EtOAc 5:1; 2. Eluent: Petroläther/EtOAc 2:1) unterworfen. Ausbeute: 230 mg (55%). Farblose Kristalle, Schmp.: 123 °C (Petroläther/EtOAc). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3459 (OH), 3400–2500 (COOH), 1739 (CO-Ester), 1680 (COOH, als Schulter), 1654

(C=C), 1525, 1345 (NO₂). UV (MeOH): λ_{max} (lg ϵ) = 205 nm (4.12), 251 (4.04). ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 1.28 (t, J = 7 Hz, 3H, CH₂CH₃), 2.29 (d, ³J = 1.5 Hz, 3H, CH₃), 4.28 (m, 2H, CH₂CH₃), 5.10 (q, ⁵J = 1.5 Hz, 1H, 3-H), 7.38 (dd, J = 8 Hz, J = 1 Hz, 1H, 6'-H), 7.49 (ddd, J = 8 Hz, J = 8 Hz, J = 1 Hz, 1H, 4'-H), 7.69 (ddd, J = 8 Hz, J = 8 Hz, J = 1 Hz, 1H, 5'-H), 7.95 (dd, J = 8 Hz, J = 1 Hz, 1H, 3'-H), 8.09 (s, 1H, OH), 12.00 (s, 1H, COOH). ¹³C-NMR ([D₆]DMSO) + DEPT: δ (ppm) = 13.96 (CH₃), 14.01 (CH₃), 49.75 (C-3), 61.96 (CH₂CH₃), 104.29 (C-2(C-4)), 104.68 (C-4(C-2)), 124.10 (C-3'), 128.16 (C-4'), 130.94 (C-6'), 132.55 (C-1'), 132.87 (C-5'), 149.02 (C-2'), 165.37 (C=O), 166.90 (C-5), 168.59 (C=O). MS (CI, NH₃): positiv: m/z (%) = 311 [M + NH₄-44]⁺ (100); negativ: m/z (%) = 293 [M-44]⁻ (100). (Die Substanz weist eine starke Tendenz zur Decarboxylierung auf). HPLC (1): t_s = 0.9 min. C₁₅H₁₅NO₈ (337.3)

3.10. Ethyl-(3RS)-3-(2-nitrophenyl)-2,5-dioxohexanoat (15)

0.13 g (0.33 mmol) **8** werden in 5 ml CH₂Cl₂ gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Nach Zusatz von 3 ml TFA wird bei gleichbleibender Temperatur 3 h gerührt. Die Reaktion wird durch Hinzufügen von 2.4 g Na₂CO₃ und 30 ml H₂O abgebrochen. Bei pH 14 wird anschließend mehrmals mit Et₂O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit H₂O, NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und i. Vak. abdestilliert. Gegebenenfalls wird eine FC (Eluent: Petroläther/EtOAc 5:1) durchgeführt. Ausbeute: 60 mg (62%). Farbloses Öl. IR (CHCl₃ auf KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 1728 (C=O), 1607 (C=C), 1528, 1355 (NO₂). UV (MeOH): λ_{max} (lg ϵ) = 205 nm (4.12), 253 (3.64). ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 1.22 (t, J = 7 Hz, 3H, CH₂CH₃), 2.23 (s, 3H, CH₃), 3.00 (dd, ²J = 18 Hz, ³J = 4 Hz, 1H, 4-CH₂), 3.42 (dd, ²J = 18 Hz, ³J = 10 Hz, 1H, 4-CH₂), 4.20 (m, 2H, CH₂CH₃), 5.33 (dd, ³J = 10 Hz, ³J = 4 Hz, 1H, 3-H), 7.24 (dd, J = 8 Hz, J = 1.5 Hz, 1H, 6'-H), 7.49 (ddd, J = 8 Hz, J = 8 Hz, J = 1.5 Hz, 1H, 4'-H), 7.56 (ddd, J = 8 Hz, J = 8 Hz, J = 1.5 Hz, 1H, 5'-H), 7.95 (dd, J = 8 Hz, J = 1.5 Hz, 1H, 3'-H). ¹³C-NMR (CDCl₃) + DEPT: δ (ppm) = 13.75 (CH₂CH₃), 29.41 (CH₃), 44.52 (C-3), 45.98 (C-4), 62.81 (CH₂CH₃), 125.46 (C-3'), 128.87 (C-4'), 130.01 (C-6'), 130.50 (C-1'), 133.28 (C-5'), 149.43 (C-2'), 159.63 (C=O (Ester)), 190.82 (C=O), 204.71 (C=O). MS (CI, NH₃): positiv: m/z (%) = 311 [M + NH₄]⁺ (11), 204 (100); negativ: m/z (%) = 293 [M]⁻ (24), 171 (100). HPLC (2): t_s = 2.30 min. C₁₄H₁₅NO₆ (293.3)

3.11. Ethyl-5-methyl-3-(2-nitrophenyl)-2-furancarboxylat (16)

3.11.1. Methode A

20 g Ph₂O werden mit *p*-TosOH (kat.) auf 190 °C erhitzt. 0.48 g (1.22 mmol) **8** werden in einem Kolben vorgelegt und mit der erhitzten Mischung versetzt. Der Ansatz wird 20 min bei 190 °C heftig gerührt. Das erhaltene Reaktionsgemisch wird direkt einer FC (1. Eluent: Petroläther, 2. Eluent: Petroläther/EtOAc 5:1) unterzogen. Ausbeute: 0.14 g (42%).

3.11.2. Methode B

0.3 g (1.02 mmol) **17** werden in 10 ml Toluol gelöst, mit *p*-TosOH (kat.) versetzt, 4 h unter Rückfluss erhitzt und anschließend einer FC (Eluent: Petroläther/EtOAc 3:1) unterzogen. Ausbeute: 0.24 g (85%). Farblose Kristalle, Schmp. 102 °C (EtOH); 101 °C [11]. IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 1712 (C=O), 1528, 1359 (NO₂). UV (MeOH): λ_{max} (lg ϵ) = 202 nm (4.36), 227^{sh} (4.15), 262 (4.16). ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 1.12 (t, J = 7 Hz, 3H, CH₂CH₃), 2.44 (s, 3H, CH₃), 4.15 (q, J = 7 Hz, 2H, CH₂CH₃), 6.20 (s, 1H, 4-H), 7.39 (dd, J = 7.5 Hz, J = 1.5 Hz, 1H, 6'-H), 7.51 (ddd, J = 7.5 Hz, J = 7.5 Hz, J = 1.5 Hz, 1H, 4'-H), 7.61 (ddd, J = 7.5 Hz, J = 7.5 Hz, J = 1.5 Hz, 1H, 5'-H), 8.03 (dd, J = 7.5 Hz, J = 1.5 Hz, 1H, 3'-H). ¹³C-NMR (CDCl₃) + DEPT: δ (ppm) = 12.84 (CH₂CH₃), 13.94 (CH₃), 60.83 (CH₂CH₃), 110.81 (C-4), 124.22 (C-3'), 128.41 (C-1'), 128.92 (C-4'), 131.14 (C-3), 132.01 (C-6'), 132.45 (C-5'), 138.05 (C-2), 148.96 (C-2'), 156.42 (C-5), 158.54 (C=O). (Zuordnungen sind über ¹³C, ¹H-COSY- und ¹³C, ¹H-COLOC-Spektren gesichert). MS (EI): m/z (%) = 275 [M]⁺ (2), 160 (100). HPLC (2): t_s = 5.04 min. C₁₄H₁₅NO₅ (275.3)

3.12. 2-Methyl-4,5-dihydro-furo[2,3-c]chinolin-4-on (17)

0.07 g (0.25 mmol) **16** werden in einer Mischung aus 5 ml Me₂CO/0.5 ml AcOH/0.5 ml H₂O gelöst und mit 0.18 g Fe-Späne versetzt. Der Ansatz wird 1 h rückfließend erhitzt. Nach Zusatz von 20 ml EtOAc wird nochmals für 5 min erhitzt, die Feststoffe abgetrennt und die organische Phase isoliert. Das Lösemittelgemisch wird mit H₂O, NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und i. Vak. abdestilliert. Ausbeute: 0.035 g (69%). Gelblich-braune Nadeln, Schmp. 261 °C (EtOH); Schmb. 274–275 °C

[13]. IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3250–2500 (Lactam, assoziiert), 1677 (C=O), 1620 (C=C). UV (MeOH): λ_{max} (lg ϵ) = 221 nm (4.74), 253 (3.90), 261 (3.86), 272 (3.86), 282 (3.89), 309 (3.91), 321 (3.82). ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 2.51 (s, 3 H, CH₃), 7.09 (s, 1 H, 1-H), 7.26 (dd, J = 7.5 Hz, J = 7.5 Hz, 1 H, 8-H), 7.42–7.47 (m_q, 2 H, 6-H, 7-H), 7.93 (d, J = 7.5 Hz, 1 H, 9-H), 11.76 (s, 1 H, NH). ¹³C-NMR ([D₆]DMSO) + DEPT: δ (ppm) = 13.77 (CH₃), 102.83 (C-1), 115.12 (C-9a(C-6)), 115.87 (C-6(C-9a)), 121.92 (C-8), 123.93 (C-9), 128.28 (C-7), 131.77 (C-9b), 136.64 (C-5a), 140.94 (C-3a), 152.59 (C-2), 158.92 (C-4). MS (EI): m/z (%) = 199 [M]⁺ (100). HPLC (1): t_s = 4.53 min. C₁₂H₉NO₂ (199.2)

3.13. 5-Hydroxy-2-methyl-4,5-dihydro-furo[2,3-c]chinolin-4-on (18)

0.2 g (0.73 mmol) **16** werden in 7.5 ml EtOH und 2 ml Acetat-Pufferlösung pH 4.6 R (Ph. Eur. 1997) gelöst. Nach Zusatz von 2 Zn-Granalien (Zink, aktiviertes R; Ph. Eur. 1997) wird 2.5 h unter starkem Rühren zum Rückfluss erhitzt. Die Fällung wird abgetrennt, 2 mal mit Et₂O gewaschen und getrocknet. Der Feststoff wird anschließend in HCl (0.1 mol·l⁻¹) unter Zusatz einiger Tr. EtOH bei pH 1–2 suspendiert. Der verbliebene Rückstand wird abgetrennt und mit EtOH/H₂O gewaschen. Ausbeute: 0.07 g (45%). Gelbliche Nadeln, Schmp. 223 °C (EtOH/H₂O), +Fe³⁺: rot-violett. IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3700–3300 (NOH, assoziiert), 1649 (C=O). UV (MeOH): λ_{max} (lg ϵ) = 229 nm (4.61), 250^{sh} (4.12), 288 (3.80), 312 (3.78). ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 2.53 (s, 3 H, CH₃), 7.14 (s, 1 H, 1-H), 7.35 (dd, J = 7.5 Hz, J = 7.5 Hz, 1 H, 8-H), 7.61 (dd, J = 7.5 Hz, J = 7.5 Hz, 1 H, 7-H), 7.79 (d, J = 7.5 Hz, 1 H, 6-H), 8.03 (d, J = 7.5 Hz, 1 H, 9-H), 11.42 (s, 1 H, OH). MS (EI): m/z (%) = 215 [M]⁺ (100). HPLC (4): t_s = 1.23 min. C₁₂H₉NO₃ (215.2)

3.14. Ethyl-(2Z)-2-[1-hydroxy-1-methyl-2-(methylsulfanyl)-2-(methylsulfiny)ethyl]-3-(2-nitrophenyl)prop-2-enoat (20)

0.6 ml (6 mmol) 10 M-BuLi-Lösung in 10 ml THF werden unter N₂ auf –40 °C abgekühlt. Nach sukzessivem Zusatz von 0.5 ml (4.9 mmol) (Methylsulfanyl)(methylsulfanyl)methan (**19**), verdünnt mit 2 ml THF, wird 1 h gerührt, wobei sich die Temperatur auf –10 °C erhöht. Der Reaktionsansatz wird anschließend auf –78 °C abgekühlt und mit einer Lösung von 1.29 g (4.9 mmol) Ethyl-(2EZ)-2-acetyl-3-(2-nitrophenyl)-2-propenoat (**4b**) in 5 ml THF tropfenweise versetzt. Es wird 3 h bei dieser Temperatur gerührt. Die Reaktion wird durch Zusatz von 20 ml gesättigter NH₄Cl-Lösung abgebrochen. Nach wiederholter Extraktion mit Et₂O werden die vereinigten organischen Phasen mit wenig H₂O, NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösemittel i. Vak. abdestilliert. Zur Reinigung wird nach einer Teilkristallisation eine FC (Eluent: Petroläther/EtOAc 1:2) durchgeführt. Als 1. Fraktion wird Diastereomer A (**20A**), als 2. Fraktion Diastereomer B (**20B**) verunreinigt mit **21** isoliert. Ausbeute: Diastereomer A (**20A**): 0.4 g (21%); Diastereomer B (**20B**): eine genaue Angabe ist nicht möglich, da die Reinsubstanz äußerst schwierig zugänglich ist. Farblose Nadeln, Schmp. Diastereomer A (**20A**): 146 °C (Et₂O). Farblose Nadeln, Schmp. Diastereomer B (**20B**): 144 °C (Et₂O). IR (KBr): Diastereomer A (**20A**): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3420 (OH), 1708 (C=O), 1523, 1351 (NO₂), 1014 (S=O); Diastereomer B (**20B**): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3214 (OH), 1695 (C=O), 1517, 1343 (NO₂), 1024 (S=O). UV (MeOH): Diastereomer A (**20A**): λ_{max} (lg ϵ) = 205 nm (4.33), 302 (3.48); Diastereomer B (**20B**): λ_{max} (lg ϵ) = 204 nm (4.29), 301 (3.42). ¹H-NMR ([D₆]DMSO): Diastereomer A (**20A**): δ (ppm) = 0.72 (t, J = 7 Hz, 3 H, CH₂CH₃), 1.65 (s, 3 H, CH₃), 2.35 (s, 3 H, SCH₃), 2.61 (s, 3 H, OSCH₃), 3.86 (q, J = 7 Hz, 2 H, CH₂CH₃), 4.56 (s, 1 H, SCHS), 6.09 (s, 1 H, OH), 7.27 (d, J = 7.5 Hz, 1 H, 6'-H), 7.43 (s, 1 H, 3-H), 7.61 (dd, J = 7.5 Hz, J = 7.5 Hz, 1 H, 4'-H), 7.75 (dd, J = 7.5 Hz, J = 7.5 Hz, 1 H, 5'-H), 8.15 (d, J = 7.5 Hz, 1 H, 3'-H). (H/D-Tausch durchgeführt). NOE-Differenzspektrum: gesättigtes ¹H-Signal (verstärktes ¹H-Signal): Diastereomer A (**20A**): 3-H (SCHS, OH); Diastereomer B (**20B**): δ (ppm) = 0.73 (t, J = 7 Hz, 3 H, CH₂CH₃), 1.71 (s, 3 H, CH₃), 2.25 (s, 3 H, SCH₃), 2.75 (s, 3 H, OSCH₃), 3.84 (q, J = 7 Hz, 2 H, CH₂CH₃), 4.32 (s, 1 H, SCHS), 6.13 (s, 1 H, OH), 7.28 (d, J = 7.5 Hz, 1 H, 6'-H), 7.45 (s, 1 H, 3-H), 7.61 (dd, J = 7.5 Hz, J = 7.5 Hz, 1 H, 4'-H), 7.74 (dd, J = 7.5 Hz, J = 7.5 Hz, 1 H, 5'-H), 8.13 (d, J = 7.5 Hz, 1 H, 3'-H). NOE-Differenzspektrum: gesättigtes ¹H-Signal (verstärktes ¹H-Signal): Diastereomer B (**20B**): 3-H (SCHS, OH). ¹³C-NMR ([D₆]DMSO) + DEPT: Diastereomer A (**20A**): δ (ppm) = 13.05 (CH₂CH₃), 18.84 (SCH₃), 26.98 (CH₃), 34.18 (OSCH₃), 60.30 (CH₂CH₃), 74.34 (HOCCCH₃), 78.24 (SCHS), 124.26 (C-3'), 128.91 (C-4'), 129.85 (C-3), 131.94 (C-6'), 132.94 (C-2), 133.81 (C-5'), 139.17 (C-1'), 146.66 (C-2'), 166.59 (C=O); Diastereomer B (**20B**): δ (ppm) = 13.07 (CH₂CH₃), 17.25 (SCH₃), 27.98 (CH₃), 36.57 (OSCH₃), 60.18 (CH₂CH₃), 74.34 (HOCCCH₃), 76.09 (SCHS), 124.19 (C-3'), 128.83 (C-4'), 130.04 (C-3), 130.85 (C-6'), 132.83 (C-2), 133.63 (C-5'), 140.92 (C-1'), 146.92 (C-2'), 166.59 (C=O). MS (CI, NH₃): Diastereomer A (**20A**): positiv: m/z (%) = 405 [M + NH₄]⁺ (64), 324 (100); negativ: m/z (%) = 387 [M]⁻ (50), 371 (100). HPLC (1): Diastereomer A (**20A**): t_s = 10.26 min; Diastereomer B (**20B**): t_s = 8.66 min. C₁₆H₂₁NO₆S₂ (387.5)

3.15. Ethyl-2-acetyl-4-(methylsulfanyl)-4-(methylsulfanyl)-3-(2-nitrophenyl)-butanoat (21)

3.2 ml (6.4 mmol) 2 M-LDA-Lösung werden in 20 ml THF unter N₂ auf –40 °C abgekühlt. Nach sukzessivem Zusatz von 0.745 g (6 mmol) (Methylsulfanyl)(methylsulfanyl)methan (**19**) in 10 ml THF wird 1 h gerührt, wobei sich die Temperatur auf –10 °C erhöht. Der Reaktionsansatz wird auf –78 °C abgekühlt und tropfenweise mit einer Lösung von 1.58 g (6 mmol) Ethyl-(2EZ)-2-acetyl-3-(2-nitrophenyl)prop-2-enoat (**4b**) in 5 ml THF versetzt und 3 h bei dieser Temperatur gerührt. Die Reaktion wird durch Zusatz von 20 ml gesättigter NH₄Cl-Lösung abgebrochen. Nach wiederholter Extraktion mit Et₂O werden die vereinigten organischen Phasen mit wenig H₂O, NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösemittel i. Vak. abdestilliert. Zur Reinigung wird nach einer Teilkristallisation eine FC (Eluent: Petroläther/EtOAc 1:2) durchgeführt. Ausbeute: 1.37 g (59%). Farblose Nadeln, Schmp. 141 °C (Et₂O). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 1710 (C=O), 1529, 1355 (NO₂), 1029 (S=O). UV (MeOH): λ_{max} (lg ϵ) = 206 nm (4.22). ¹H-NMR ([D₆]DMSO): Diastereomer A (60%): δ (ppm) = 0.81 (t, J = 7 Hz, 3 H, CH₂CH₃), 2.22 (s, 3 H, SCH₃), 2.34 (s, 3 H, CH₃), 2.49 (s, 3 H, OSCH₃), 3.75 (q, J = 7 Hz, 2 H, CH₂CH₃), 4.18 (d, J_{4-H,3-H} = 9.5 Hz, 1 H, 4-H), 4.56 (d, J_{2-H,3-H} = 9.5 Hz, 1 H, 2-H), 4.94 (dd, J_{3-H,2-H} = 9.5 Hz, J_{3-H,4-H} = 9.5 Hz, 1 H, 3-H), 7.52 (dd, J = 8 Hz, J = 8 Hz, 1 H, 4'-H), 7.70 (d, J = 8 Hz, 1 H, 6'-H), 7.78 (dd, J = 8 Hz, J = 8 Hz, 1 H, 5'-H), 7.92 (d, J = 8 Hz, 1 H, 3'-H). Diastereomer B (40%): δ (ppm) = 1.20 (t, J = 7 Hz, 3 H, CH₂CH₃), 2.08 (s, 3 H, CH₃), 2.25 (s, 3 H, SCH₃), 2.52 (s, 3 H, OSCH₃), 4.15 (q, J = 7 Hz, 2 H, CH₂CH₃), 4.28 (d, J_{4-H,3-H} = 10 Hz, 1 H, 4-H), 4.47 (d, J_{2-H,3-H} = 8.5 Hz, 1 H, 2-H), 4.79 (dd, J_{3-H,4-H} = 10 Hz, J_{3-H,2-H} = 8.5 Hz, 1 H, 3-H), 7.52 (dd, J = 7.5 Hz, J = 7.5 Hz, 1 H, 4'-H), 7.67 (dd, J = 7.5 Hz, J = 7.5 Hz, 1 H, 5'-H), 7.74 (d, J = 7.5 Hz, 1 H, 6'-H), 7.92 (d, J = 7.5 Hz, 1 H, 3'-H). ¹³C-NMR ([D₆]DMSO) + DEPT: Diastereomer A: δ (ppm) = 13.23 (CH₂CH₃), 15.94 (SCH₃), 30.30 (CH₃), 36.41 (OSCH₃), 38.79 (C-3), 61.08 (OCH₂), 63.73 (C-2), 70.98 (C-4), 124.53 (C-3'), 128.62 (C-4'), 130.10 (C-5'), 132.97 (C-6'), 133.55 (C-1'), 149.89 (C-2'), 166.46 (C=O, Ester), 198.87 (C=O); Diastereomer B: δ (ppm) = 13.60 (CH₂CH₃), 15.26 (SCH₃), 29.40 (CH₃), 36.11 (OSCH₃), 39.14 (C-3), 61.47 (OCH₂), 63.38 (C-2), 71.21 (C-4), 124.75 (C-3'), 128.78 (C-4'), 130.20 (C-5'), 133.13 (C-6'), 133.55 (C-1'), 149.71 (C-2'), 167.52 (C=O, Ester), 200.81 (C=O). (Zuordnung der Signale über H,C-HMQC-Spektrum gesichert). MS (CI, NH₃): positiv: m/z (%) = 405 [M + NH₄]⁺ (14), 388 [M+H]⁺ (6), 324 (100); negativ: m/z (%) = 387 [M]⁻ (100). HPLC (1): t_s = 6.36 min. C₁₆H₂₁NO₆S₂ (387.5)

3.16. Ethyl-(2RS,3RS)-2-hydroxy-5-methyl-3-(2-nitrophenyl)-2,3-dihydro-4-furancarboxylat (α -22)^b

2.38 g (6.14 mmol) **21** werden in 40 ml MeCN gelöst und auf –15 °C abgekühlt. Nach Zusatz von 1.2 ml HClO₄ (70%) wird 3 h gerührt, wobei sich die Temperatur auf 0 °C erhöht. Nach Zusatz von 80 ml H₂O werden 1.12 g (13.3 mmol) NaHCO₃ zugefügt. Der Ansatz wird mehrmals mit Et₂O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit H₂O, NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösemittel i. Vak. abdestilliert. Gegebenenfalls wird eine FC (Eluent: Petroläther/EtOAc 5:1) durchgeführt. Ausbeute: 1.6g (89%). α -22: Farblose Kristalle, Schmp. 89 °C (CH₂Cl₂/Petroläther). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3343 (OH), 1677 (C=O), 1638 (C=C), 1516, 1347 (NO₂). UV (MeOH): λ_{max} (lg ϵ) = 203 nm (4.21), 249 (4.14). ¹H-NMR (CDCl₃): α -22 (2RS,3RS) (73%) δ (ppm) = 1.02 (t, J = 7 Hz, 3 H, CH₂CH₃), 2.40 (d, ³J = 1.5 Hz, 3 H, CH₃), 3.98 (m_q, 2 H, CH₂CH₃), 4.63 (dq, ⁵J = 1.5 Hz, ³J = 1.5 Hz, 1 H, 3-H), 5.64 (d, J = 1.5 Hz, 1 H, 2-H), 7.20 (dd, J = 8 Hz, J = 1.5 Hz, 1 H, 6'-H), 7.40 (ddd, J = 8 Hz, J = 8 Hz, J = 1.5 Hz, 1 H, 4'-H), 7.55 (ddd, J = 8 Hz, J = 8 Hz, J = 1.5 Hz, 1 H, 5'-H), 7.94 (dd, J = 8 Hz, J = 1.5 Hz, 1 H, 3'-H); β -22 (2SR,3RS) (15%) δ (ppm) = 0.96 (t, J = 7 Hz, 3 H, CH₂CH₃), 2.36 (d, ⁵J = 1.5 Hz, 3 H, CH₃), 3.82–3.93 (m, 2 H, CH₂CH₃), 5.01 (dq, ³J = 8 Hz, ⁵J = 1.5 Hz, 1 H, 3-H), 6.26 (d, J = 8 Hz, 1 H, 2-H), 7.33 (d, J = 8 Hz, 1 H, 6'-H), 7.50 (dd, J = 7.5 Hz, J = 7.5 Hz, 1 H, 4'-H), 7.55 (dd, J = 8 Hz, J = 7.5 Hz, 1 H, 5'-H), 7.94 (d, J = 7.5 Hz, 1 H, 3'-H); aldehydo-22 (Diastereomer A) (9%) δ (ppm) = 0.97 (t, J = 7 Hz, 3 H, CH₂CH₃), 2.41 (s, 3 H, CH₃), 3.82–3.93 (m, 2 H, CH₂CH₃), 4.41 (d, J = 11 Hz, 1 H, 2-H), 5.15 (d, J = 11 Hz, 1 H, 3-H), 7.30–8.00 (4 H, 3'-H, 4'-H, 5'-H, 6'-H), 9.70 (s, 1 H, CHO); aldehydo-22 (Diastereomer B) (3%) δ (ppm) = 1.29 (t, J = 7 Hz, 3 H, CH₂CH₃), 2.15 (s, 3 H, CH₃), 4.25 (q, J = 7 Hz, 2 H, CH₂CH₃), 4.40 (d, J = 10 Hz, 1 H, 2-H), 5.13 (d, J = 10 Hz, 1 H, 3-H), 7.30–8.00 (4 H, 3'-H, 4'-H, 5'-H, 6'-H), 9.76 (s, 1 H, CHO). ¹³C-NMR (CDCl₃) + DEPT: α -22 (2RS,3RS) δ (ppm) = 14.00 (CH₃), 14.38 (CH₃), 51.54 (C-3), 59.81 (CH₂CH₃), 100.70 (C-4), 105.23 (C-2), 124.46 (C-3'), 128.08 (C-4'), 128.74 (C-6'), 133.21 (C-5'), 134.65 (C-1'), 149.68 (C-2'), 164.85 (C-5), 168.54 (C=O). MS (EI): m/z (%) = 293 [M]⁺ (1), 159 (100). HPLC (2): t_s = 1.95 min. C₁₄H₁₅NO₆ (293.3)

3.17. Ethyl-2-methyl-4-(2-nitrophenyl)-3-furancarboxylat (24)

0.21 g (0.72 mmol) **22** werden in 30 ml Toluol gelöst und nach dem Versetzen mit 0.03 g *p*-TosOH (kat.) 5 h unter Rückfluss erhitzt. Das nach dem Abkühlen ausgefallene *p*-TosOH wird abfiltriert und der Ansatz einer FC (Eluent: Petroläther/EtOAc 5:1) unterworfen. Ausbeute: 0.18 g (90%). Farblose Kristalle, Schmp. 35 °C (EtOH). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 1701 (C=O), 1595 (C=C), 1525, 1354 (NO₂). UV (MeOH): λ_{max} (lg ϵ) = 204 nm (4.45), 240 (3.98). ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 1.06 (t, J = 7 Hz, 3H, CH₂CH₃), 2.62 (s, 3H, CH₃), 4.06 (q, J = 7 Hz, 2H, CH₂CH₃), 7.30 (s, 1H, 5-H), 7.36 (dd, J = 7.5 Hz, J = 1.5 Hz, 1H, 6'-H), 7.50 (ddd, J = 7.5 Hz, J = 7.5 Hz, J = 1.5 Hz, 1H, 4'-H), 7.59 (ddd, J = 7.5 Hz, J = 7.5 Hz, J = 1.5 Hz, 1H, 5'-H), 8.09 (dd, J = 7.5 Hz, J = 1.5 Hz, 1H, 3'-H). ¹³C-NMR (CDCl₃) + DEPT: δ (ppm) = 13.72 (CH₃), 14.29 (CH₃), 60.18 (CH₂CH₃), 112.78 (C-3), 124.12 (C-4), 124.40 (C-3'), 127.99 (C-1'), 128.67 (C-4'), 132.72 (C-5'), 132.72 (C-6'), 138.02 (C-5), 149.12 (C-2'), 160.46 (C-2), 163.51 (C=O). MS (EI): m/z (%) = 275 [M]⁺ (2), 170 (100). HPLC (2): t_s = 6.62 min. C₁₄H₁₃NO₅ (275.3)

3.18. 3-Methyl-4,5-dihydrofuro[3,4-c]chinolin-4-on (25)

0.09 g (0.33 mmol) **24** werden in einer Mischung aus 5 ml THF/2 ml AcOH/1 ml H₂O gelöst und mit 0.2 g Fe-Späne versetzt. Der Ansatz wird 2 h unter Rückfluss erhitzt und das elementare Fe mit einem Magneten abgetrennt. Das THF wird entfernt, 30 ml H₂O zugesetzt und mit HCl (0.1 mol · l⁻¹) auf pH 1–2 angesäuert. Der verbleibende Niederschlag wird abgetrennt und mit H₂O gewaschen. Ausbeute 0.05 g (77%). Gelbliche Nadeln, Schmp. 172 °C (Zers.) (EtOH/H₂O). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 1672 (C=O), 1632 (C=C). UV (MeOH): λ_{max} (lg ϵ) = 202 nm (4.74), 217 (4.63), 236 (4.37), 263 (3.88), 304 (3.93), 314 (3.87). ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 2.69 (s, 3H, CH₃), 7.10 (dd, J = 7.5 Hz, J = 7.5 Hz, 1H, 8-H), 7.19 (d, J = 7.5 Hz, 1H, 6-H), 7.29 (dd, J = 7.5 Hz, J = 7.5 Hz, 1H, 7-H), 7.81 (d, J = 7.5 Hz, 1H, 9-H), 8.41 (s, 1H, 1-H), 10.82 (s, 1H, NH). MS (EI): m/z (%) = 199 [M]⁺ (100). HPLC (1): t_s = 6.93 min. C₁₂H₉NO₂ (199.2)

3.19. 5-Hydroxy-3-methyl-4,5-dihydrofuro[3,4-c]chinolin-4-on (26)

0.2 g (5.25 mmol) NaBH₄ werden unter N₂ in einer Mischung aus 4 ml MeOH und 6 ml H₂O suspendiert. Es werden 20 mg Pd/C (5%) zugesetzt. Eine Lösung aus 0.18 g (0.65 mmol) **24** in 12 ml MeOH wird über 12 min zugetröpfelt. Der Ansatz wird weitere 60 min gerührt, anschließend der Katalysator entfernt und die Lösung mit HCl (4%) auf pH 1 angesäuert. Das Präzipitat wird abgesaugt und mit H₂O gewaschen. Ausbeute: 80 mg

(57%). Fast farblose Nadeln, Schmp. 244 °C (Zers.) (EtOH/H₂O); +Fe³⁺: violett. IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3500–2500 (NOH assoziiert), 1631 (C=O), 1612 (C=C). UV (MeOH): λ_{max} (lg ϵ) = 206 nm (4.48), 225 (4.43), 247^{sh} (4.07), 265^{sh} (3.88), 307 (3.93), 317 (3.88). ¹H-NMR (ID₆]DMSO): δ (ppm) = 2.72 (s, 3H, CH₃), 7.20 (dd, J = 7.5 Hz, J = 7.5 Hz, 1H, 8-H), 7.30 (dd, J = 7.5 Hz, J = 7.5 Hz, 1H, 7-H), 7.55 (d, J = 7.5 Hz, 1H, 6-H), 7.84 (d, J = 7.5 Hz, 1H, 9-H), 8.48 (s, 1H, 1-H), 10.80 (s, 1H, OH). MS (EI): m/z (%) = 215 [M]⁺ (79), 198 (100). HPLC (4): t_s = 1.68 min. C₁₂H₉NO₃ (215.2)

3.20. Röntgenstrukturanalysen

Die Daten wurden auf einem Flächenzähler der Fa. Bruker mit monochromatisierter Mo-K α -Strahlung gemessen. Strukturlösung: direkte Methoden. Strukturverfeinerung: SHELXL-97 (G.M. Sheldrick, Universität Göttingen). Wasserstoffatome wurden mit starren Methyl- und OH-Gruppen, sonst mit einem Riding-Modell berücksichtigt. Bei chiralen Verbindungen wird jeweils nur das Strukturdiagramm eines Enantiomeren abgebildet. Vollständige Daten (außer Struktur Faktoren) werden unter der Nummern CCDC 167477/8/9 beim Cambridge Crystallographic Data Centre deponiert und können kostenlos angefordert werden vom Direktor, CCDC, 12 Union Rd., Cambridge CB2 1EZ, UK (e-mail: deposit@chemcry.cam.ac.uk).

3.21. Biologische Methoden

Die Bestimmung der Hemmaktivität gegenüber der Sojabohnen-LOX erfolgte durch polarographische Sauerstoffverbrauchsmessung nach Substratzugabe [11]. Die 5-Lipoxygenase-Testung mittels menschlicher PMNL wurde analog [14] durchgeführt. Im Vollblut wurde auf Wirkung der Verbindungen in Anlehnung an das Verfahren von Bell et al. [15] geprüft. Dazu wurde heparinisiertes Blut von einem gesunden Probanden in 3 ml Aliquots aufgeteilt, die bei 37 °C für 30 min unter Zusatz des gelösten Inhibitors bzw. der entsprechenden Menge Lösungsmittel inkubiert wurden. Danach wurde die Eicosanoid-Biosynthese durch Zugabe von Ca-ionophor A23187 (30 μ M), Arachidonsäure (10 μ M) und Mg²⁺ (1 mM) gestartet und nach weiteren 30 min bei 37 °C durch Zugabe von eiskaltem Methanol, das PGB₁ als internen Standard für die HPLC-Bestimmungen enthält, abgebrochen. Die Proben wurden für 90 min bei –18 °C aufbewahrt. Nach der Festphasenextraktion wurden die Arachidonsäuremetabolite LTB₄ und 5-HETE mittels HPLC quantifiziert. Die Ermittlung der 5-LOX-Hemmung erfolgte durch Vergleich der gebildeten Mengen an LTB₄, die als Mittelwerte von 3fach-Bestimmungen erfasst wurden, ohne bzw. unter Zusatz des Inhibitors.

Tabelle: Röntgenographische Daten

Verbindung	7A	8	22
Formel	C ₂₁ H ₂₇ NO ₇ S ₂	C ₁₉ H ₂₃ NO ₈	C ₁₄ H ₁₅ NO ₆
M _r	469.58	393.39	293.28
Habitus	farbloser Block	farbloser Block	farblose Nadel
Kristallgröße (mm)	0.35 × 0.25 × 0.13	0.32 × 0.25 × 0.13	0.30 × 0.22 × 0.07
Kristallsystem	monoklin	monoklin	triklin
Raumgruppe	P2 ₁ /n	P2 ₁ /c	P(–1)
Gitterkonstanten:			
a (Å)	8.6091 (10)	9.4778 (16)	7.8419 (14)
b (Å)	21.467 (2)	23.822 (4)	8.4750 (14)
c (Å)	12.3897 (14)	9.2679 (14)	11.575 (2)
α (°)	90	90	70.941 (5)
β (°)	91.589 (3)	108.807 (4)	88.601 (5)
γ (°)	90	90	76.346 (5)
V (Å ³)	2288.9 (5)	1980.8 (5)	705.4 (2)
Z	4	4	2
D _x (Mg m ⁻³)	1.363	1.319	1.381
μ (mm ⁻¹)	0.274	0.103	0.109
F (000)	992	832	308
T (°C)	–130	–130	–130
2 θ_{max}	57.32	59.98	52.72
Zahl der Reflexe:			
Gemessen	30782	23453	4593
Unabhängig	5847	5767	2870
R _{int}	0.0622	0.0295	0.0401
Parameter	285	259	193
wR2 (F ² , alle Refl.)	0.0867	0.1017	0.0985
R1 (F, >4 σ (F))	0.0332	0.0373	0.0401
S	1.026	1.032	0.932
max. $\Delta\rho$ (eÅ ⁻³)	0.340	0.352	0.237

Wir danken Frau B. Brandt für die Durchführung der Tests an menschlichen PMNL.

⁴ Es ist jeweils nur ein Enantiomer gezeichnet.

⁵ Die Konfiguration an den beiden Chiralitätszentren konnte an dem zu **8** korrespondierenden 4-Carbonsäuremethylester durch 2D-NMR-Messungen (C,H-COLOC) und NOE-Differenzspektren abgeleitet werden. Danach sind die 2-OH-Gruppe und 3-H *trans*-ständig angeordnet [1].

⁶ ¹H-NMR, MS und DC stimmen mit der Referenzsubstanz überein.

⁷ Die vicinale Kopplung von Aldehyd-Protonen ist häufig sehr klein oder wird gar nicht beobachtet.

⁸ Die Nomenklatur entspricht nicht IUPAC, wurde aber wegen der Vergleichbarkeit der NMR-Daten gewählt. IUPAC: Ethyl-(4*RS*,5*RS*)-5-hydroxy-2-methyl-4-(2-nitro-phenyl)-4,5-dihydro-3-furancarboxylat.

Literatur

- Görlitzer, K.; Behrje, H.: Pharmazie **51**, 523 (1996)
- Görlitzer, K.; Behrje, H.: Pharmazie **51**, 528 (1996)
- Görlitzer, K.; Dobberkau, P.-M.; Ewert, H.-J.; Heinrici, Ch.; Bartke, U.; Buss, D.; Kupfer, C.; Nuhn, P.: Pharmazie **52**, 575 (1997)
- Taylor, M. D.; Anderson, K. R.; Badger, E. W.: J. Heterocycl. Chem. **26**, 1353 (1989)
- Hesse, M.; Meier, H.; Zeeh, B.: Spektroskopische Methoden in der Organischen Chemie, 5. Auflage, S. 122, Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York, 1995
- Herrmann, J. L.; Richman, J. E.; Schlessinger, R. H.: Tetrahedron Lett. **2599** (1973)
- Seebach, D.: Angew. Chem. **100**, 1685 (1988)
- Fromm, E.: Justus Liebigs Ann. Chem. **396**, 75 (1913)
- Nieuwenhuysse, H.; Louw, R.: Tetrahedron Lett. **1971**, 414
- Carter, G. W.; Young, P. R.; Albert, D.H.; Bouska, J.; Dyer, R.; Bell, R. L.; Summers, J. B.; Brooks, D. W.: J. Pharmacol. Exp. Ther. **256**, 929 (1991)
- Clemens, F.; Drutkowski, G.; Wiese, M.; Frohberg, P.: Biochim. Biophys. Acta **1549**, 88 (2001)
- Tateson, J. E.; Randall, R. W.; Reynolds, C. H.; Jackson, W.P.; Bhattacharjee, P.; Salmon, J. A.; Garland, L. G.: Br. J. Pharmacol. **94**, 547 (1988)
- Usui, T.; Tsubone, Y.; Tanaka, A.: J. Heterocycl. Chem. **22**, 849 (1985)
- Frohberg, P.; Kupfer, C.; Stenger, P.; Baumeister, U.; Nuhn, P.: Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.) **328**, 505 (1995)
- Bell, R. L.; Bouska, J. B.; Malo, P. E.; Lanni, C.; Harris, R. R.; Otis, E. R.; Stewart, A. O.; Brooks, D. W.: J. Pharmacol. Exp. Ther. **272**, 724 (1995)

Eingegangen am 8. August 2001

Angenommen am 15. September 2001

Prof. Dr. K. Görlitzer

Institut für Pharmazeutische Chemie

Beethovenstraße 55

38106 Braunschweig

k.goerlitzer@tu-bs.de