

Institut für Pharmazeutische Chemie<sup>1</sup> und Institut für Anorganische und Analytische Chemie<sup>2</sup> der Technischen Universität Braunschweig, Germany

## Zur Spaltung eines Dithioacetalmonosulfoxids

K. GÖRLITZER<sup>1</sup>, J. FABIAN<sup>1</sup> und P. G. JONES<sup>2</sup>

Bei der Spaltung des Dithioacetals **3B** mit Perchlorsäure in Acetonitril entstehen der Aldehyd **5**, das cyclische Acylal **6** und das Acetal **8**. Mit Aceton als Lösungsmittel wird das Acetonid **7** gebildet, dessen Struktur durch Röntgenkristallanalyse bewiesen wird.

### Cleavage of a dithioacetalmonosulfoxide

The aldehyde **5**, the cyclic acylal **6** and the acetal **8** are obtained from the cleavage of the dithioacetal **3B** with perchloric acid in acetonitrile. Acetone as solvent yields the acetonide **7**, the structure of which is confirmed by X-ray structure determination.

### 1. Einleitung

Hydroxamsäuren sind als potenzielle Lipoxygenasehemmer von pharmazeutischem Interesse. Durch Komplexbildung von Eisen im aktiven Zentrum der 5-Lipoxygenase (5-LOX) inhibieren sie die Bildung von Leukotrienen aus Arachidonsäure und ermöglichen dadurch die Behandlung von chronisch entzündlichen Erkrankungen wie Asthma bronchiale [1]. Zur Synthese von Hydroxamsäuren mit Furo[3,4-*c*]-, Pyrrol[3,4-*c*]- und Pyridazino[4,5-*c*]-chinolin-Gerüst wurde der Benzylidenacetessigester **1** als Edukt eingesetzt. Bei der Umsetzung von **1** mit (Methylsulfonyl)(methylsulfinyl)methan (FAMSO) in Tetrahydrofuran (THF) mit *n*-Butyllithium (BuLi) erfolgte neben der Michael-Addition zu **2** auch eine 1,2-Addition mit der Keton-Carbonylgruppe zu **3**. Das angefallene Gemisch konnte durch Flash-Chromatographie (FC) nur in zwei Diastereomere **3A** und **3B** mit (*Z*)-Konfiguration und **2** getrennt werden. Das aus zwei Diastereomerenpaaren bestehende Dithioacetalmonosulfoxid **2** ließ sich mit Perchlorsäure zum cyclischen Halbacetal **4** spalten, das als Schlüsselsubstanz für die Synthese der cyclischen Hydroxamsäuren diente [2–4]. Hier wird über die Perchlorsäure-Spaltung des 1,2-Addukts **3** berichtet.

### 2. Untersuchungen, Ergebnisse und Diskussion

Für die Perchlorsäure-Spaltung wurde die bei der *fc*-Trennung des Produktgemischs **2/3** anfallende zweite Fraktion benutzt, die aus **3B** bestand, das noch durch wenig **2** verunreinigt war. Wurde der maskierte Aldehyd **3B** in Acetonitril mit 70% Perchlorsäure versetzt, so entstanden drei Produkte. Der durch hydrolytische Spaltung des Dithioacetalmonosulfoxids erwartete Aldehyd **5** konnte nur bei –15 °C als Nebenprodukt abgefangen werden. Hauptprodukt war das Acylal **6**, das auch beim Erhitzen von **3B** in Aceton mit Kupfer(II)-chlorid-Dihydrat [5, 6] anfiel. Die Bildung des Acylals **6** lässt sich aus dem Aldehyd **5** entweder über das Aldehyd-Hydrat und anschließende Umesterung oder durch Esterspaltung und nachfolgenden Ringschluss erklären. Die Spaltung von **3B** mit Perchlorsäure in Aceton bei 0 °C verlief diastereoselektiv, wie die <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR-Spektren mit nur einem Signalsatz belegen. Die Struktur des Produkts einschließlich der Stereochemie konnte durch Röntgenkristallstrukturanalyse bewiesen werden.

Es liegt das Ketal **7** vor, und zwar das Kondensationsprodukt des cyclischen Acylals **6** mit Aceton. Der Furan-Ring

ist mit dem 1,3-Dioxol-Ring *cis*-verknüpft; die semicyclische Doppelbindung besitzt (*Z*)-Konfiguration (Abb.).

Durch die Röntgenkristallstrukturanalyse des Acetonids **7** ist auch die Konfiguration der Chiralitätszentren und der C-C-Doppelbindung des Acylals **6** sowie die (*Z*)-Konfiguration von **5** bekannt. Die Molekülpackung wird durch einige C–H···O-Kontakte geprägt; der kürzeste ist C12–H12···O10(–*x*, 1 – *y*, –*z*) mit H···O 2.40 Å.

Das dritte Folgeprodukt der Dithioacetal-Spaltung von **3B** in Acetonitril kann in Analogie zur Bildung des Furo[2,3-*d*][1,3]dioxols **7** als Acetal **8** des Aldehyds **5** mit dem *cis*-Diol **6** formuliert werden. Zwei Signalsätze in den <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR-Spektren zeigen, dass **8** aus einem Gemisch zweier Diastereomere besteht. Der  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Ester und die semicyclische C–C-Doppelbindung von **8** weisen (*Z*)-Konfiguration auf. Die relative Konfiguration der Chiralitätszentren in den beiden Diastereomeren von **8** ist durch ein NOESY-Spektrum gesichert. Der Wasserstoff an C-2 des 1,3-Dioxols muss aus sterischen Gründen die  $\alpha$ -Stellung einnehmen (Formel **8** in Schema 1).

Bei der Darstellung des 2,3-Dihydro-2-hydroxyfurans **4** durch Perchlorsäure-Spaltung des Dithioacetals **2** in Acetonitril fiel in geringer Menge eine Substanz **9A** an, bei der es sich aufgrund der Ähnlichkeit der spektroskopischen Daten um das Ethylacetal von **4** handeln muss. Und dies, obwohl kein Ethanol bei der Synthese und Aufarbeitung verwendet wurde. Die Entstehung des Acetals **9A** lässt sich dadurch erklären, dass das eingesetzte Michael-Addukt **2** nach der *fc*-Trennung noch durch das 1,2-Addukt **3B** geringfügig verunreinigt war und bei der hydrolytischen Spaltung das cyclische Acylal **6** und Ethanol bildete. Dieser setzte sich säurekatalysiert mit dem

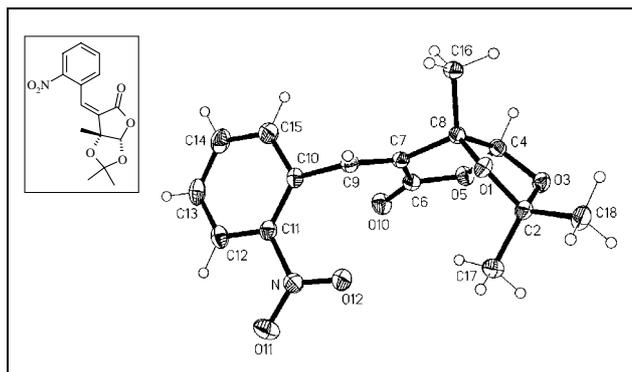
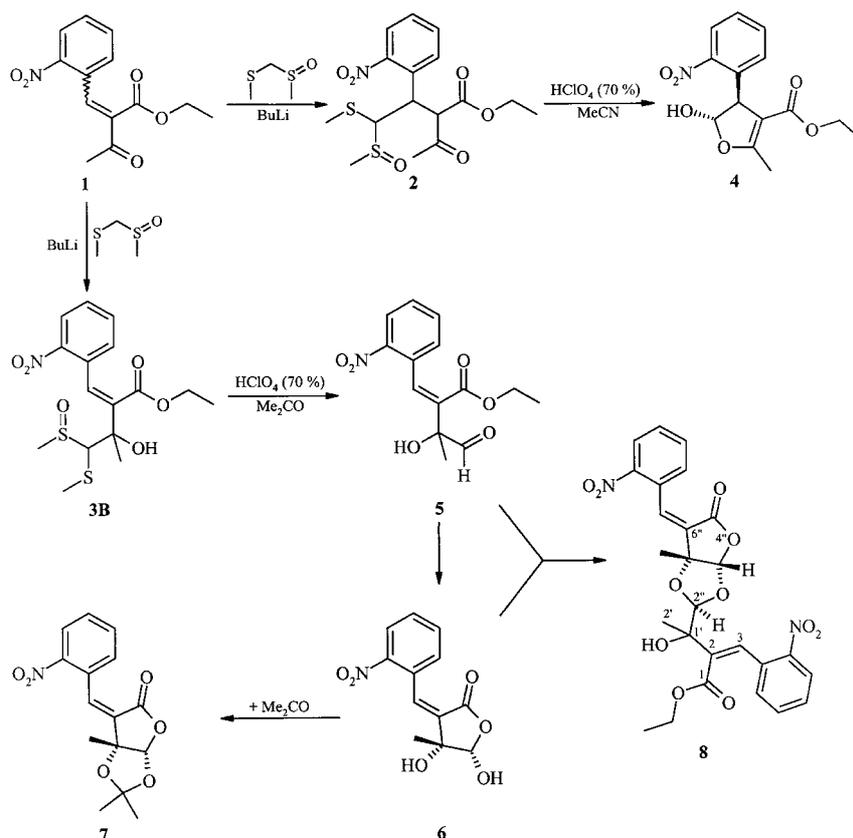
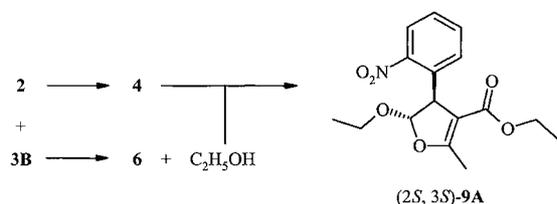


Abb: Röntgenkristallstruktur von **7**, (3a*S*,6a*R*)-Enantiomer

Schema 1



Schema 2



cyclischen Halbacetal **4** zum Acetal **9A** um (Schema 2). Das Halbacetal **4** reagierte mit Ethanol unter Katalyse von *p*-Toluolsulfonsäure zu einem Diastereomeren-Gemisch, in dem **9A** überwog.

### 3. Experimenteller Teil

#### 3.1. Allgemeine Angaben

Vgl. [2]

#### 3.2. Ethyl-(2Z)-2-[(1RS)-1-hydroxy-1-methyl-2-oxoethyl]-3-(2-nitrophenyl)-prop-2-enoat (5)

Ein Gemisch aus **2/3B** wird in 20 ml MeCN gelöst und auf  $-15^{\circ}\text{C}$  abgekühlt. Nach Zusatz von 0.6 ml HClO<sub>4</sub> (70%) wird 2 h gerührt, wobei sich die Temperatur nicht über  $-5^{\circ}\text{C}$  erhöht. Nach Zusatz von 80 ml H<sub>2</sub>O wird NaHCO<sub>3</sub> zugefügt. Der Ansatz wird mehrmals mit Et<sub>2</sub>O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit H<sub>2</sub>O, NaCl-Lösung gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösemittel i. Vak. abdestilliert. Gegebenenfalls wird eine FC (Eluent: Petroläther/EtOAc 5:1) durchgeführt. Farbloses Öl. IR (NaCl-Fenster):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3482 (OH), 1729 (C=O), 1608 (C=C, arom.), 1525, 1345 (NO<sub>2</sub>). <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 0.83 (t, J = 7 Hz, 3 H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.63 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 3.91 (q, J = 7 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.94 (s, 1 H, OH), 7.28 (d, J = 8 Hz, 1 H, 6'-H), 7.51 (dd, J = 8 Hz, J = 7.5 Hz, 1 H, 4'-H), 7.59 (s, 1 H, 3-H), 7.60 (dd, J = 8 Hz, J = 7.5 Hz, 1 H, 5'-H), 8.17 (d, J = 8 Hz, 1 H, 3'-H), 9.78 (s, 1 H, CHO). <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>) + DEPT:  $\delta$  (ppm) = 13.31 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 21.38 (CH<sub>3</sub>,

61.22 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 78.57 (HOCCH<sub>3</sub>), 124.59 (C-3'), 128.92 (C-4'), 130.40 (C-6'), 132.56 (C-2), 133.26 (C-5'), 134.91 (C-3), 135.34 (C-1'), 146.99 (C-2'), 166.59 (C=O), 199.71 (CHO). MS (CI, NH<sub>3</sub>): positiv: m/z (%) = 311 [M + NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup> (100). negativ: m/z (%) = 293 [M]<sup>-</sup> (100). HPLC (2): t<sub>R</sub> = 1.68 min. C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>6</sub> (293.3)

#### 3.3. (3Z)(4RS,5SR)-4,5-Dihydroxy-4-methyl-3-(2-nitrobenzyliden)tetrahydrofuran-2-on (6)

0.97 g (2.5 mmol) **2/3B** werden in 20 ml Me<sub>2</sub>CO gelöst und mit 1.7 g (10 mmol) CuCl<sub>2</sub> · 2 H<sub>2</sub>O 1 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Zusatz von 20 ml H<sub>2</sub>O wird mehrmals mit Et<sub>2</sub>O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit H<sub>2</sub>O, NaCl-Lösung gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und i. Vak. zur Trockne eingeengt. Der Ansatz wird einer FC (Eluent: Petroläther/EtOAc 2:1) unterworfen. Ausbeute: 0.17 g. Farblose Kristalle, Schmp. 125 °C (EtOH/H<sub>2</sub>O). IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3461, 3258 (OH), 1735 (C=O), 1663 (C=C), 1611 (C=C, arom.), 1521, 1341 (NO<sub>2</sub>). UV (MeOH):  $\lambda_{\text{max}}$  (lg  $\epsilon$ ) = 202 nm (4.23), 238 (4.05), 309 (3.44). <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO):  $\delta$  (ppm) = 1.39 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 5.46 (s, 1 H, 5-H), 5.87 (s, 1 H, OH), 7.47 (s, 1 H, Methyliden), 7.59 (dd, J = 7.5 Hz, J = 1 Hz, 1 H, 6'-H), 7.64 (ddd, J = 7.5 Hz, J = 7.5 Hz, J = 1 Hz, 1 H, 4'-H), 7.75 (ddd, J = 7.5 Hz, J = 7.5 Hz, J = 1 Hz, 1 H, 5'-H), 7.87 (s, 1 H, OH), 8.16 (dd, J = 7.5 Hz, J = 1 Hz, 1 H, 3'-H). H/D-Tausch durchgeführt! <sup>13</sup>C-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO) + DEPT:  $\delta$  (ppm) = 20.83 (CH<sub>3</sub>), 75.68 (C-4), 103.28 (C-5), 124.25 (C-3'), 129.77 (C-4'), 129.84 (C-1'), 131.84 (C-6'), 133.37 (C-5'), 134.07 (C-3), 135.38 (C-Methyliden), 147.01 (C-2'), 167.00 (C=O). MS (CI, NH<sub>3</sub>): positiv: m/z (%) = 283 [M + NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup> (100). HPLC (1): t<sub>R</sub> = 1.94 min. C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>6</sub> (265.2)

#### 3.4. (6Z)(3aRS,6aSR)-2,2,6a-Trimethyl-6-(2-nitrobenzyliden)-3a,5,6,6a-tetrahydrofuro[2,3-d][1,3]dioxol-5-on (7)

Ein Gemisch aus 1.8 g (4.65 mmol) **2/3B** wird in 20 ml Me<sub>2</sub>CO gelöst. Bei 0 °C werden 2.7 ml HClO<sub>4</sub> (70%) hinzugefügt und 3 h gerührt. Nach Zusatz von 30 ml H<sub>2</sub>O und 1.54 g (18.3 mmol) NaHCO<sub>3</sub> wird der Ansatz mehrmals mit Et<sub>2</sub>O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit H<sub>2</sub>O, NaCl-Lösung gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und i. Vak. zur Trockne eingeengt. Anschließend wird eine FC (Eluent: Petroläther/EtOAc 4:1) durchgeführt. Ausbeute: 0.3 g. Farblose Kristalle, Schmp. 130 °C (EtOH/H<sub>2</sub>O). IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 1764 (C=O), 1664 (C=C), 1610 (C=C, arom.), 1524, 1349 (NO<sub>2</sub>). UV (MeOH):  $\lambda_{\text{max}}$  (lg  $\epsilon$ ) =

202 nm (4.23), 239 (4.09), 304 (3.55). <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO): δ (ppm) = 1.49 (s, 3 H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.54 (s, 3 H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.75 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 5.80 (s, 1 H, 3a-H), 7.57 (d, J = 7.5 Hz, 6'-H), 7.57 (dd, J = 7.5 Hz, J = 7.5 Hz, 1 H, 4'-H), 7.62 (s, 1 H, Methyliden), 7.67 (dd, J = 7.5 Hz, J = 7.5 Hz, 1 H, 5'-H), 8.22 (d, J = 7.5 Hz, 1 H, 3'-H). <sup>13</sup>C-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO) + DEPT: δ (ppm) = 22.37 (CH<sub>3</sub>), 28.55 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 28.82 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 84.75 (C-6a), 105.93 (C-3a), 114.78 (C-2), 124.64 (C-3'), 129.22 (C-1'), 130.10 (C-4'), 130.49 (C-6), 131.78 (C-6'), 133.33 (C-5'), 139.42 (C-Methyliden), 146.71 (C-2'), 165.78 (C=O). Zuordnungen <sup>13</sup>C, <sup>1</sup>H-COSY, <sup>13</sup>C, <sup>1</sup>H-COLOC gesichert! MS (CI, NH<sub>3</sub>): positiv: m/z (%) = 323[M + NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup> (100), 248 (4). HPLC (2): t<sub>s</sub> = 3.87 min. C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>6</sub> (305.3)

### 3.5. Ethyl-(2Z)-2-[1-[(6Z)(2RS,3aRS,6aSR)-6a-methyl-6-(2-nitrobenzyliden)-5-oxo-3a,5,6,6a-tetrahydrofuro[2,3-d][1,3]dioxol-2-yl]-1(RS) und (1SR)-1-hydroxyethyl]-3-(2-nitrophenyl)prop-2-enoat (8)

Bei der Schutzgruppenspaltung von **2/3B** analog 3.2. entsteht jeweils ein Diastereomerenmisch unterschiedlicher Zusammensetzung. Farblose Kristalle, Schmp. eines Diastereomerenmisches 95 °C (EtOH). IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 1774 (C=O, Lacton), 1698 (C=O), 1665 (C=C), 1609 (C=C, arom.), 1524, 1339 (NO<sub>2</sub>). UV (MeOH):  $\lambda_{\text{max}}$  (lg  $\epsilon$ ) = 204 nm (4.46), 218<sup>sh</sup> (4.38), 306 (3.76). <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): Diastereomer A: δ (ppm) = 0.80 (t, J = 7 Hz, 3 H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.64 (s, 3 H, 2'-CH<sub>3</sub>), 1.79 (s, 3 H, 6a''-CH<sub>3</sub>), 3.82–3.94 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 5.41 (s, 1 H, 2''-H), 5.72 (s, 1 H, 3a''-H), 7.30 (d, J = 8 Hz, 1 H, 6'-H), 7.49 (dd, J = 8 Hz, J = 8 Hz, 1 H, 4'-H), 7.52 (s, 1 H, 3-H), 7.60 (m, 3 H, 4'''-H, 5'-H, 6''-H), 7.70 (dd, J = 8 Hz, J = 8 Hz, 1 H, 5''-H), 7.76 (s, 1 H, Methyliden-H), 8.16 (d, J = 8 Hz, 1 H, 3'-H), 8.23 (d, J = 8 Hz, 1 H, 3'''-H). Diastereomer B: δ (ppm) = 0.78 (t, J = 7 Hz, 3 H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.64 (s, 3 H, 2'-CH<sub>3</sub>), 1.75 (s, 3 H, 6a''-CH<sub>3</sub>), 3.82–3.94 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 5.39 (s, 1 H, 2''-H), 5.80 (s, 1 H, 3a''-H), 7.28 (d, J = 8 Hz, 1 H, 6'-H), 7.51 (dd, J = 8 Hz, J = 8 Hz, 1 H, 4'-H), 7.53 (s, 1 H, 3-H), 7.60 (m, 3 H, 4'''-H, 5'-H, 6''-H), 7.70 (dd, J = 8 Hz, J = 8 Hz, 1 H, 5''-H), 7.76 (s, 1 H, Methyliden-H), 8.16 (d, J = 8 Hz, 1 H, 3'-H), 8.23 (d, J = 8 Hz, 1 H, 3'''-H). Zuordnung der Signale über NOESY-Spektrum und Vergleichsspektren gesichert! <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>) + DEPT: Diastereomer A: δ (ppm) = 13.36 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 21.66 (CH<sub>3</sub>), 22.31 (CH<sub>3</sub>), 60.03 (OCH<sub>2</sub>), 74.00 (C-1'), 84.81 (C-6a''), 104.40 (C-3a''(C-2'')), 106.15 (C-2''(C-3a'')), 124.52 (C-3'(C-3''')), 124.69 (C-3'''(C-3')), 127.51 (C-6a''), 128.74 (C-4'), 129.01 (C-1'''), 130.32 (C-4'''), 130.32 (C-6'), 131.85 (C-6'''), 133.34 (C-5'(C-5''')), 133.43 (C-5''(C-5')), 134.35 (C-2), 135.80 (C-1'), 142.15 (C-Methyliden), 146.71 (C-2'(C-2''')), 147.11 (C-2'''(C-2'')) 165.66 (C=O), 167.81 (C=O). Diastereomer B: δ (ppm) = 13.25 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 21.51 (CH<sub>3</sub>), 22.93 (CH<sub>3</sub>), 60.92 (OCH<sub>2</sub>), 74.25 (C-1'), 84.75 (C-6a''), 104.50 (C-2''(C-3a'')), 106.37 (C-3a''(C-2'')), 124.46 (C-3'(C-3''')), 124.69 (C-3'''(C-3')), 127.52 (C-6a''), 128.64 (C-4'), 129.00 (C-1'''), 130.20 (C-4'''), 130.30 (C-6'), 131.87 (C-6'''), 133.33 (C-5'(C-5''')), 133.38 (C-2), 133.43 (C-5''(C-5')), 134.28 (C-Methyliden), 135.24 (C-1'), 142.15 (C-Methyliden), 146.70 (C-2'(C-2''')), 147.13 (C-2'''(C-2'')), 165.71 (C=O), 167.82 (C=O). MS (CI, NH<sub>3</sub>): positiv: m/z (%) = 558 [M + NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup> (15), 311 (100) negativ: m/z (%) = 540 [M]<sup>+</sup> (<1), 293 (100). HPLC (2): t<sub>s</sub> = 6.86 min. C<sub>26</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>11</sub> (540.5)

### 3.6. Ethyl-(2RS,3RS) und (2RS,3SR)-2-ethoxy-5-methyl-3-(2-nitrophenyl)-2,3-dihydro-4-furanocarboxylat (9)<sup>3</sup>

#### 3.6.1. Methode A

Nebenprodukt bei der Synthese von **4** [2]. Ausbeute <1%. **9A** (2RS,3RS): farblose Kristalle, Schmp. 55 °C (EtOH). IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 1709 (C=O), 1644 (C=C), 1531, 1353 (NO<sub>2</sub>). UV (MeOH):  $\lambda_{\text{max}}$  (lg  $\epsilon$ ) = 206 nm (4.15), 248 (4.17). <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): (2RS,3RS) δ (ppm) = 1.02 (t, J = 8 Hz, 3 H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.30 (t, J = 7 Hz, 3 H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> (Ester)), 2.40 (d, <sup>5</sup>J = 1.5 Hz, 3 H, CH<sub>3</sub>), 3.65–3.72 (m, 1 H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.87–3.92 (m, 1 H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.97 (q, J = 7 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> (Ester)), 4.63 (dq, J<sub>3-H,2-H</sub> = 1.5 Hz, <sup>5</sup>J = 1.5 Hz, 1 H, 3-H), 5.35 (d, J<sub>2-H,3-H</sub> = 1.5 Hz, 1 H, 2-H), 7.21 (dd, J = 8 Hz, J = 1.5 Hz, 1 H, 6'-H), 7.39 (ddd, J = 8 Hz, J = 8 Hz, J = 1.5 Hz, 1 H, 4'-H), 7.53 (ddd, J = 8 Hz, J = 8 Hz, J = 1.5 Hz, 1 H, 5'-H), 7.85 (dd, J = 8 Hz, J = 1.5 Hz, 1 H, 3'-H) <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>) + DEPT: δ (ppm) = 14.04 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 14.38 (CH<sub>3</sub>), 15.10 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> (Ester)), 50.03 (C-3), 59.57 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> (Ester)), 65.09 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 105.81 (C-4), 110.70 (C-2), 124.27 (C-3'), 127.94 (C-4'), 128.86 (C-6'), 132.99 (C-5'), 134.81 (C-1'), 149.80 (C-2'), 164.70 (C-5), 168.58 (C=O). Zuordnungen durch <sup>13</sup>C, <sup>1</sup>H-COSY gesichert! MS (CI, NH<sub>3</sub>): positiv: m/z (%) = 339 [M + NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup> (64), 322 [M + H]<sup>+</sup> (21), negativ: m/z (%) = 321 [M]<sup>-</sup>. HPLC (2): t<sub>s</sub> = 3.92 min. C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>6</sub> (321.3)

#### 3.6.2. Methode B

0.06 g (0.20 mmol) **4** [2] werden in EtOH gelöst und nach Zusatz von *p*-TosOH (kat.) über Molsieb (4 Å) bei RT stehengelassen. Nach 3 d wird der Ansatz i. Vak. eingeeengt und einer FC (Eluent: Petroläther/EtOAc 8 : 1) unterworfen. Ausbeute: 0.02 g (30%) **9A/9B**.

Tabelle: Röntgenographische Daten von **7**

Verbindung	7
Formel	C <sub>15</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>6</sub>
M <sub>r</sub>	305.29
Habitus	farblose Nadel
Kristallgröße (mm)	0.28 × 0.23 × 0.12
Kristallsystem	monoklin
Raumgruppe	P2 <sub>1</sub> /c
Gitterkonstanten	
a (Å)	10.3547(11)
b (Å)	15.0298(14)
c (Å)	10.1790(10)
α (°)	90
β (°)	118.345(3)
γ (°)	90
V (Å <sup>3</sup> )	1394.2(2)
Z	4
D <sub>x</sub> (Mg m <sup>-3</sup> )	1.454
μ (mm <sup>-1</sup> )	0.114
F (000)	640
T (°C)	-130
2θ <sub>max</sub>	60
Zahl der Reflexe:	
Gemessen	16365
Unabhängig	4073
R <sub>int</sub>	0.0463
Parameter	202
Restraints	0
wR2 (F <sup>2</sup> , alle Refl.)	0.1033
R1 (F, >4σ(F))	0.0374
S	1.044
max. Δρ (e Å <sup>-3</sup> )	0.432

**9B** (2RS,3SR): <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 0.96 (t, J = 7 Hz, 3 H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0.97 (t, J = 7 Hz, 3 H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.36 (d, <sup>5</sup>J = 1.5 Hz, 3 H, CH<sub>3</sub>), 3.47–3.55 (m, 1 H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.73–3.80 (m, 1 H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.87–4.06 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 5.02 (dq, J<sub>3-H,2-H</sub> = 8 Hz, <sup>5</sup>J = 1.5 Hz, 1 H, 3-H), 5.90 (d, J<sub>2-H,3-H</sub> = 8 Hz, 1 H, 2-H), 7.35 (d, J = 8 Hz, 1 H, 6'-H), 7.36 (dd, J = 8 Hz, J = 7.5 Hz, 1 H, 4'-H), 7.50 (ddd, J = 8 Hz, J = 7.5 Hz, J = 1.5 Hz, 1 H, 5'-H), 7.98 (dd, J = 8 Hz, J = 1.5 Hz, 1 H, 3'-H).

### 3.7. Röntgenstrukturanalyse

Intensitätsdaten wurden auf einem SMART-Diffraktometer der Fa. Bruker aufgenommen. Die Struktur wurde gegen F<sup>2</sup> verfeinert (Programm SHELXL-97, G. M. Sheldrick, Universität Göttingen). Wasserstoffatome wurden mit einem Riding-Modell oder unter Anwendung starrer Methylgruppen berücksichtigt (Abb., Tabelle). Vollständige Einzelheiten der Strukturbestimmung (außer Strukturparametern) wurden beim Cambridge Crystallographic Data Centre unter der Nummer CCDC 169844 deponiert und können kostenlos erhalten werden vom Direktor, CCDC, 12 Union Road, Cambridge CB2 1EZ, England (e-mail: deposit@ccdc.cam.ac.uk).

<sup>3</sup> Die Nomenklatur wurde wegen der Vergleichbarkeit der NMR-Daten gewählt. IUPAC: Ethyl-5-ethoxy-2-methyl-4-(2-nitrophenyl)-4,5-dihydro-3-furanocarboxylat

### Literatur

- Nuhn, P.; Büge, A.; Köhler, T.; Lettau, H.; Schneider, R.: *Pharmazie* **46**, 81 (1991)
- Görlitzer, K.; Fabian, J.; Jones, P. G.; Froberg, P.; Drutkowski, G.: *Pharmazie* **57**, 159 (2002)
- Görlitzer, K.; Fabian, J.; Froberg, P.; Drutkowski, G.: *Pharmazie* **57**, 243 (2002)
- Görlitzer, K.; Fabian, J.; Jones, P. G.; Froberg, P.; Drutkowski, G.: *Pharmazie* **57**, 362 (2002)
- Ogura, K.; Fujita, M.; Inaba, T.; Takahashi, K.; Iida, H.: *Tetrahedron Lett.* **24**, 503 (1983)
- Ishibashi, H.; Akamatsu, S.; Iriyama, H.; Ikeda, M.: *Chem. Pharm. Bull.* **42**, 2150 (1994)

Eingegangen am 5. Dezember 2001  
Angenommen am 7. Januar 2002

Prof. Dr. K. Görlitzer  
Institut für Pharmazeutische Chemie  
Beethovenstraße 55  
38106 Braunschweig  
k.goerlitzer@tu-bs.de