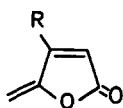


SYNTHESE DES PIPEROLIDS

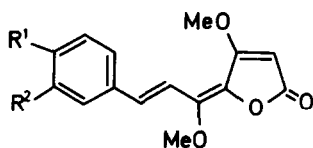
Hans Achenbach* und Joachim Witzke

aus dem Chemischen Laboratorium der Universität Freiburg i.Br., Fed. Rep. Germany

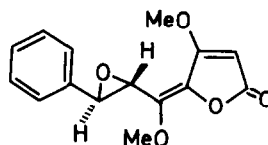
Während zahlreiche 4-Yliden-butenolide 1 insbesondere durch die Arbeiten BOHL-MANI's aus höheren Pflanzen bekannt sind ^{1,2)}, wurden 4-Yliden-tetrone-säuren und deren Ether 2 bisher fast nur als Stoffwechselprodukte niederer Organismen - Pilze, Flechten, Schwämme - angetroffen ^{2,3)}.



1 : R=H
2 : R=OH,OR



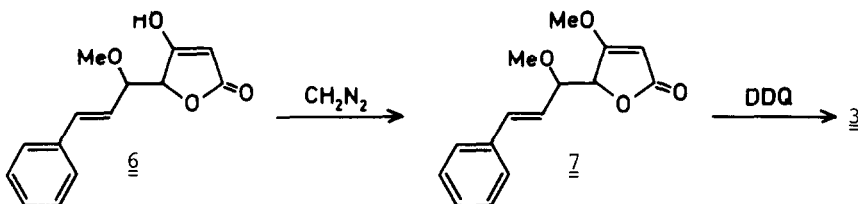
3 : Piperolid (R¹=R²=H)
4 : Methylendioxy-piperolid
 (R¹, R²=O-CH₂-O)



5 : Epoxypiperolid

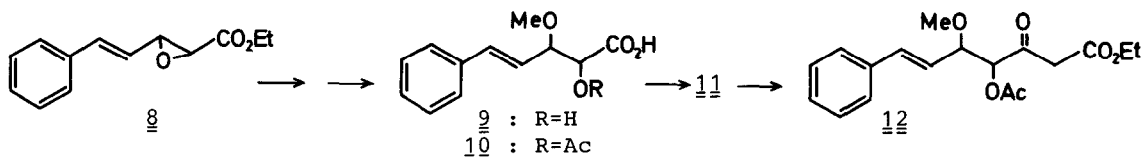
Eine Ausnahme bilden die Piperolide (3,4,5), die kurzlich aus Piper sanctum isoliert wurden ⁴⁻⁷⁾. Piperolid (3) fällt als Nebenkomponente im Gemisch mit 4 aus den Extrakten des Pflanzenmaterials an (ca 2 · 10⁻²%) ⁴⁾; seine biologische Aktivität wurde durch pharmakologische Untersuchungen bestätigt ⁸⁾.

Die Synthese der in 3 vorliegenden 4-Yliden-tetrone-säureether-Struktur 2 erfolgte aus der Tetrone-säure 6 durch Methylierung und anschließende Dehydrierung mit DDQ (=2.3-Dichlor-5.6-dicyano-benzochinon).



Zur Herstellung der Vorstufe 6 haben wir eine kurzlich publizierte Methode benutzt, die 4-substituierte Tetrone-säuren durch Umsetzung von α -Acetoxysäurechloriden mit Magnesium-monoethylmalonat über die entsprechenden γ -Acetoxy- β -keto-säureester zugänglich macht ⁹⁾. - Ausgehend von Zimtaldehyd und Chloressigsäure-

ester wurde in einer Glycidester-Reaktion der 2.3-Epoxy-5-phenyl-pent-4-ensäure-ethylester (8) hergestellt (b.p.126°C/0.15Torr). Durch Eintropfen von 8 in siedendes MeOH/H₂SO₄ (0.1%) wird der Oxiraning spontan regiospezifisch zu einem Gemisch der diastereomeren α-Hydroxy-β-methoxyester geöffnet, aus dem nach Behandeln mit verd.KOH (RT,12h) die sterisch einheitliche Säure 9 anfällt (m.p. 114/5°C). Aus der etherischen Mutterlauge kann weiteres 9 über das Ammoniumsalz gewonnen werden (Gesamtausb.77% aus 8). Nach Acetylierung zu 10 (m.p.88/90°C)



erzeugt man mit SOCl₂ das Saurechlorid 11, das ohne weitere Reinigung bei Umsetzung mit Magnesium-monoethylmalonat nach ⁹⁾ den Ester 12 liefert (Öl, Ausb. 32% aus 10). Der Ringschluß 12 → 6 (m.p.150/2°C (Zers.)) erfolgt glatt unter basischen Bedingungen (NaOMe/MeOH, RT, 1h), während mit methanolischer Salzsäure in einer Stufe direkt der Methylether 7 (m.p.124/5°C) erhalten werden kann ⁹⁾. Bei der Behandlung von 7 mit DDQ (30% Überschuß, C₆H₆, 78°C, 3h) fällt in guter Ausbeute (>70%) eine Verbindung an (m.p.111/3°C), die natürlichem Piperolid (3) in allen beschriebenen Eigenschaften entspricht.

Untersuchungen zur Stereochemie der angeführten Reaktionen sind im Gange.

Wir danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemie für Sachbeihilfen.

Literatur

- 1) S.z.B. F.Bohlmann, T.Burkhardt und C.Zdero "Naturally Occuring Acetylenes", Academic Press, London 1973.
- 2) G.Pattenden in: Fortschr.Chem.Org.Naturst., Bd.35, S.133, Springer, Wien 1978.
- 3) W.Steglich, Chemie in unserer Zeit 9, 117 (1975).
- 4) R.Hansel und A.Pelter, Phytochemistry 10, 1627 (1971).
- 5) A.Pelter und R.Hansel, Z.Naturforsch. 27, 1186 (1972).
- 6) R.Reinhardt und R.Hansel, Z.Naturforsch. 32c, 290 (1977).
- 7) R.Hansel und J.Schulz, Z.Naturforsch. 33b, 688 (1978).
- 8) S.Khezerlu, Dissertation Univ.Freiburg 1972.
- 9) P.Pollet und S.Gelin, Tetrahedron 34, 1453 (1978).

(Received in Germany 23 February 1979)