

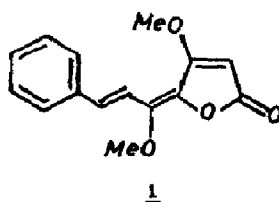
DIE SYNTHESE VON PIPEROLID UND VERWANDTEN TETRONSÄUREN

Hans-Dietrich Stachel* und Klaus Dandl

Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität München
D 8000 München 2, Sophienstraße 10

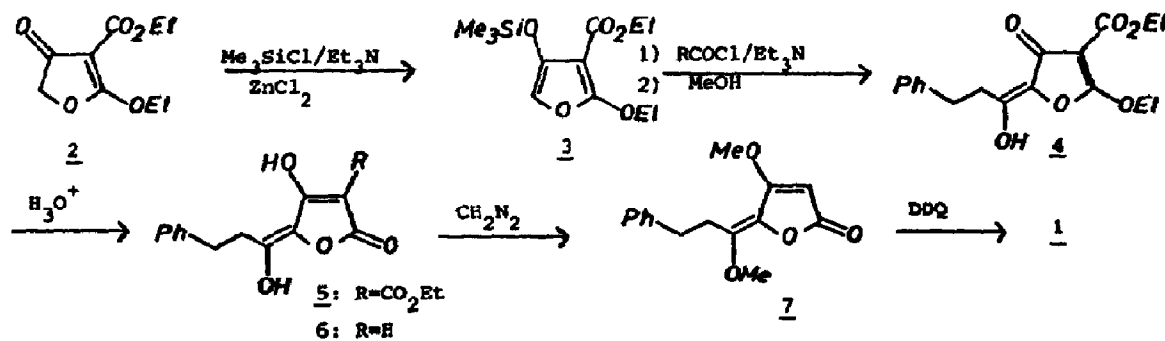
Abstract: A five-step synthesis for piperolide is described, starting from ethyl 2-ethoxy-4-furanone-3-carboxylate and hydrocinnamic acid chloride.

Kürzlich wurde in dieser Zeitschrift von zwei Arbeitskreisen die Synthese von Piperolid(1), einer in *Piper sanctum* vorkommenden Ylidentetronsäure, beschrieben^{1,2}.



Bei dem einen Darstellungsweg wurde nach einer prinzipiell bekannten Methode eine entsprechend substituierte 5-Alkyl-tetronsäure hergestellt und diese mit DDQ zur Alkyldenverbindung dehydriert. Die andere Arbeitsgruppe gewann eine geeignete 5-Alkyl-tetronsäure durch Aldoladdition aus 4-Methoxybutenolid; die Überführung in die Alkyldenverbindung erfolgte durch Bromierung/Dehydrobromierung. In beiden Publikationen finden sich Ausbeuteangaben nur für einen Teil der notwendigen Reaktionsschritte.

Wir beschreiben im folgenden eine vereinfachte Synthese von 1. Ausgehend von dem leicht zugänglichen³ Furanon(2) wird Piperolid auf dem im Reaktionsschema angegebenen Weg in einer Gesamtausbeute von 40% erhalten⁴.

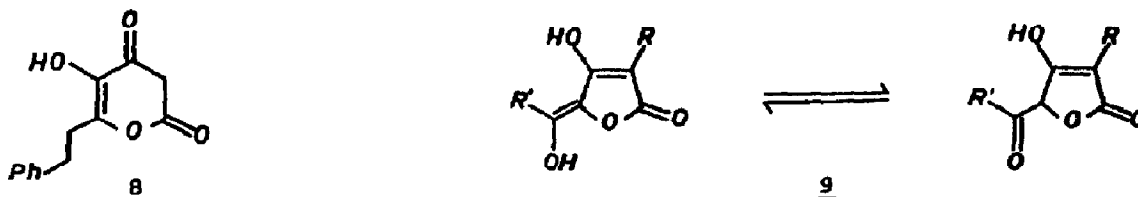


Aus dem Acylketenacetal 2 erhält man bei Anwesenheit von $ZnCl_2$ in 98% Ausbeute den Silylenolether 3 (Sdp. $95^\circ C/0.05$ Torr.), der in Gegenwart von Triethylamin mit Hydrozimsäurechlorid umgesetzt wird. Solvolysiert man den zunächst entstehenden Acyl-silylenolester mit heißem Methanol, so läßt sich 4 als labiles Zwischenprodukt isolieren (Smp. $80^\circ C$, Ausbeute 88%). Erfolgt die Aufarbeitung in Gegenwart von Säure, so wird das Hydrolyseprodukt von 4, die Tetronsäure 5 (Smp. $150^\circ C$), in 80% Ausbeute erhalten.

Die gleiche Umsetzung läßt sich auch mit Zimtsäurechlorid anstelle von Hydrozimsäurechlorid durchführen; hierbei wird die 5 entsprechende Tetronsäure jedoch nur in geringer Menge (10%) gewonnen.

Ein kritischer Syntheseschritt ist die Verseifung/Decarboxylierung von 5. Beim Erhitzen in siedendem Nitromethan mit einem äquimolaren Wasseranteil (10 min.) liefert 5 etwa 80% 6 (Smp. $109^\circ C$), das mit Diazomethan quantitativ in die Piperolidvorstufe 7 übergeht (Smp. $74^\circ C$). Durch Dehydrieren mit DDQ (10% Überschuß, 10h in siedendem Toluol) erhält man in guter Ausbeute (65%) eine Verbindung, die dem natürlichen Piperolid(1) in allen beschriebenen Eigenschaften (Smp., UV, IR, 1H -NMR, MS) entspricht⁵⁾.

Bei der Verseifung/Decarboxylierung von 5 tritt, in Abhängigkeit von den Versuchsbedingungen, in unterschiedlicher Menge ein Nebenprodukt auf. Nach den analytischen und spektralen Daten dürfte 8, ein Isomeres von 6, vorliegen. Dies wäre eine interessante Parallele zu dem Befund, daß Piperolid biogenetisch aus einer 6-Ring-Vorstufe hervorgeht⁶⁾. Die nähere Untersuchung von 8 und seinen Derivaten ist im Gange.



Die beschriebene Acylierung von 3 läßt sich verallgemeinern. Dies eröffnet einen Zugang zu den bisher nicht erhältlichen γ -Acyl-tetronsäuren. Über diese Untersuchungen werden wir gesondert berichten⁷⁾.

Literatur und Anmerkungen

- 1) H. Achenbach und J. Witzke, *Tetrahedron Lett.* 1579(1979)
- 2) A. Pelter, M.T. Ayoub, J. Schultz, R. Hänsel und D. Reinhardt, *Tetrahedron Lett.* 1627(1979)
- 3) T.F.C. Mullholland, R. Foster und D.B. Haydock, *J.Chem.Soc.Perkin Trans.1*, 1225(1972)
- 4) Zufriedenstellende Elementaranalysen und Molmassenbestimmungen (ms) für die neuen Verbindungen 3 - 7 liegen vor. Die Konfigurationsangaben sind vorläufig und müssen noch gesichert werden.
- 5) A. Pelter und M.T. Ayoub, *Z. Naturforsch.* 34b, 1576(1979)
- 6) K.H. Hollenbeck und M.E. Kuehne, *Tetrahedron* 30, 2307(1974)
- 7) K. Dandl, geplante Dissertation, Universität München

(Received in Germany 12 May 1980)