

Synthese der enantiomeren Melochinine

Gundula Voß und Hans Gerlach*

Laboratorium für Organische Chemie der Universität Bayreuth,
Postfach 3008, D-8580 Bayreuth

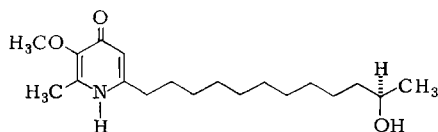
Eingegangen am 1. März 1982

Beide Enantiomeren des Pyridonalkaloids Melochinin (**1**) werden auf folgende Weise synthetisiert: Bei der Deprotonierung von 3-Hydroxy-2,6-dimethyl-4-pyron (**3**) mit Lithium-bis(trimethylsilyl)amid bei -70°C entsteht ausschließlich das Dienolat-Dianion **3a**. Es reagiert bei dieser Temperatur mit 10-(Tetrahydro-2-pyranloxy)-1-undecanal (**6**) zur Verbindung **7**, welche durch Methylieren, Eliminieren von Wasser und katalytisches Hydrieren über **8** und **9** mit 48% Gesamtausbeute in das Pyron **10** übergeführt wird. Einwirkung von Ammoniak/Methanol auf **10** ergibt *rac*-**1**. Das natürliche (–)-(R)-Melochinin (**1**) und sein in der Natur nicht vorkommendes Enantiomeres werden erhalten, wenn man in der Synthese die Aldehyde (R)-**6** und (S)-**6** einsetzt. Die enantiomeren Aldehyde **6** werden in drei Stufen aus (+)-(R)- bzw. (–)-(S)-1,2-Epoxypropan erhalten. Das Ausgangsmaterial **3** entsteht aus 1-(5-Methyl-2-furyl)ethanol (**2**) durch Reaktion mit Chlor/Wasser.

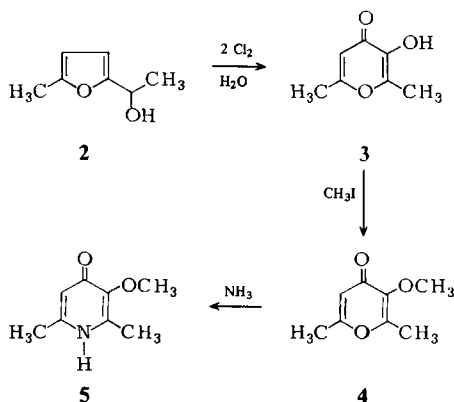
Synthesis of the Enantiomeric Melochinines

Both enantiomers of the pyridone alkaloid melochinine (**1**) have been synthesized in the following way: The dienolate dianion **3a**, formed exclusively from 3-hydroxy-2,6-dimethyl-4-pyrone (**3**) and lithium bis(trimethylsilyl)amide at -70°C , reacts with 10-(tetrahydro-2-pyranloxy)-1-undecanal (**6**) to give **7**, then **8** by methylation, **9** by elimination of water, and finally the pyrone **10** by catalytic hydrogenation in 48% overall yield. Reaction of **10** with ammonia/methanol produces *rac*-**1**. Natural (–)-(R)-melochinine (**1**) and its artificial enantiomer are produced by using the aldehydes (R)-**6** and (S)-**6** in the synthesis described above. The enantiomeric aldehydes (R)-**6** and (S)-**6** are prepared in three steps from (+)-(R)- and (–)-(S)-1,2-epoxypropane, respectively. The starting material **3** is produced from 1-(5-methyl-2-furyl)ethanol (**2**) by treatment with chlorine/water.

Vor einiger Zeit wurde von Medina und Spiteller¹⁾ aus den Blättern von *Melochia pyramidata* L. das Alkaloid (–)-(R)-Melochinin²⁾ (**1**) isoliert und seine Konstitution durch spektroskopische Untersuchungen und Abbaureaktionen aufgeklärt. Melochinin besitzt eine starke Giftwirkung und ist die Ursache für die sogenannte Rinderlähmung, von der das weidende Vieh in mittelamerikanischen Ländern befallen wird, wenn es während der Trockenzeit von den Blättern der giftigen Pflanze frisst. Die pharmakologische Wirkungsweise des Melochinins ist von Breuer et al.³⁾ untersucht worden. Noch nicht ganz geklärte Strukturfragen und eine geplante detaillierte pharmakologische Untersuchung der Giftwirkung ließen es wünschenswert erscheinen, beide Enantiomeren des Melochinins sowie andere Isomeren zu synthetisieren.

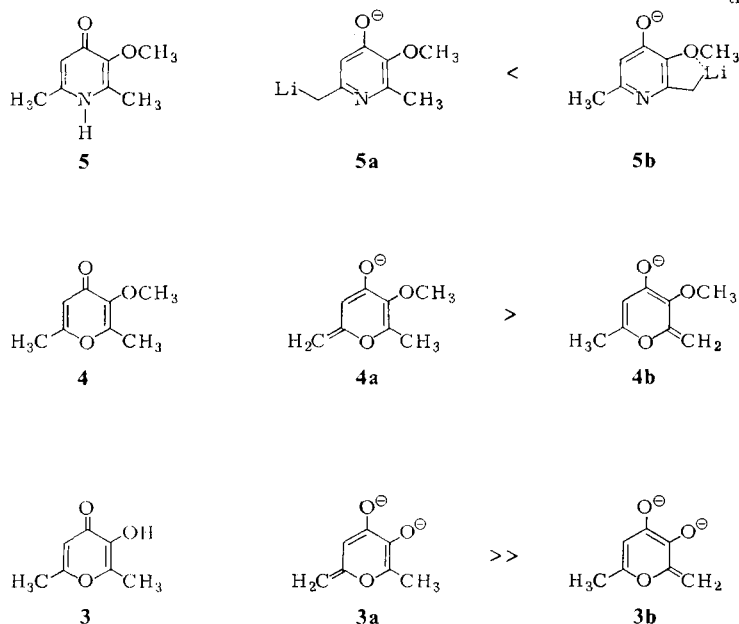
**1**

Für die Synthese von **1** sind zwei verschiedene Wege denkbar: Entweder geht man von einem einfachen Pyridinderivat aus, das nachträglich substituiert wird, oder man baut eine Vorstufe auf, die erst in einem letzten Syntheseschritt in das 4-Pyridonsystem umgewandelt wird. Besonders geeignet für den zweiten Weg erscheinen substituierte 4-Pyrone als Synthesevorstufen, da sie durch Behandlung mit Ammoniak in 4-Pyridone umgewandelt werden können. Zum Beispiel wurde das natürlich vorkommende 3-Hydroxy-2-methyl-4-pyron (Maltol) in den *O*-Methylether übergeführt, der dann durch Erwärmen mit Ammoniak 3-Methoxy-2-methyl-4-pyridon ergab⁴⁾. Ein neues Syntheseverfahren für Maltol⁵⁾ geht aus von 1-(2-Furyl)ethanol und führt durch Addition von zwei Äquivalenten Chlor in Wasser bei 0°C und anschließendes Erwärmen auf 100°C durch Hydrolyse und Umlagerung direkt zum 3-Hydroxy-2-methyl-4-pyron. Als Reaktionszwischenprodukte wurden 6-Hydroxy-2-methyl-2*H*-pyran-3(6*H*)-on und 4-Chlor-6-hydroxy-2-methyl-2*H*-pyran-3(6*H*)-on nachgewiesen⁵⁾. Mit Hilfe dieser isolierten und charakterisierten Zwischenprodukte läßt sich der Reaktionsverlauf zwanglos formulieren. Wir haben versucht, auch die in 6-Stellung substituierten 3-Hydroxy-2-methyl-4-pyrone mit dieser Reaktionsfolge herzustellen (vgl. Schema 1). Mit 1-(5-Methyl-2-furyl)ethanol (**2**) als Ausgangsmaterial erhält man 3-Hydroxy-2,6-dimethyl-4-pyron (**3**) in 40% Ausbeute. Geht man dagegen von einem 1-(2-Furyl)ethanol mit 5-(11-Acetoxydodecyl)-Seitenkette am Furanring aus, so erhält man im besten Fall 4% des entsprechenden Hydroxypyrons (vgl. Experimenteller Teil). Wahrscheinlich beeinflußt die lange Seitenkette die Löslichkeits- und Solvatationsverhältnisse während der Reaktion ungünstig, so daß auch bei Variation der Bedingungen keine höhere Ausbeute erzielt werden kann.

Schema 1. Herstellung der Ausgangsmaterialien **3**, **4** und **5**

Für die Synthese der beiden Enantiomeren des Melochinins aus optisch aktivem Ausgangsmaterial mußte ein neuer Weg mit besseren Ausbeuten gefunden werden. Zuerst wurde versucht, das Dianion **5a** aus 3-Methoxy-2,6-dimethyl-4-pyridon (**5**) direkt zu alkylieren. Das Pyridon **5** ist durch Bildung des Methylethers **4** aus **3** mit Methyljodid und darauffolgende Umsetzung mit Ammoniak leicht zugänglich. Durch Reaktion von **5** mit 2 Äquivalenten Butyllithium bei 0°C in Tetrahydrofuran entsteht eine tiefgelbe Lösung des Dianions **5a** bzw. **5b**. Diese kann mit 1-Brom-10-(tetrahydro-2-pyranloxy)-undecan umgesetzt werden und ergibt nach Entfernen der Alkoholschutzgruppe ein 4:1-Gemisch von ($\pm$)-Isomelochinin und ($\pm$)-Melochinin (**1**), das sich durch Chromatographie nur sehr schwer trennen läßt (vgl. Experimenteller Teil). Wie dieses Resultat zeigt, erfolgt die zweite Deprotonierung mit Butyllithium bevorzugt an der Methylgruppe in 2-Stellung des Pyridonringes (vgl. Schema 2). Die Alkylierung erfolgt dann an diesem C-Atom und ergibt Isomelochinin. Auch durch Äquilibrieren des Dianions während 2 h bei 0°C läßt sich das Produktverhältnis bei der Alkylierung nicht beeinflussen. Die Bildung bzw. die größere Stabilität des Dianions **5b** mit deprotonierter C-2 Methylgruppe wird durch eine Chelatbildung des Lithium-Ions mit dem Sauerstoff der Methoxygruppe erklärt.

Schema 2. Deprotonierung der Verbindungen **3**, **4** und **5** mit Lithium-bis(trimethylsilylamid)



Anders liegen die Verhältnisse beim Deprotonieren von 2-Methoxy-2,6-dimethyl-4-pyron (**4**) (vgl. Schema 2). Wird ein Proton an der C-2-Methylgruppe entfernt, so entsteht ein Dienolat-Ion **4b** mit der Methoxygruppe, einem π -Donor, in 2-Stellung. Schon die klassische Betrachtungsweise durch mesomere Grenzstrukturen zeigt, daß

dadurch das Anion konjugativ destabilisiert wird. Die Entfernung des Protons von der C-6-Methylgruppe führt dagegen zu einem isomeren Dienolat-Ion **4a**, das keine solche Destabilisierung durch eine Methoxygruppe erfährt. Die gleichen Argumente gelten in verstärktem Maße auch für die zwei isomeren Dienolat-Ionen **3a** und **3b**, welche mit zwei Äquivalenten Base aus 3-Hydroxy-2,6-dimethyl-4-pyron (**3**) entstehen (vgl. Schema 2). Der negativ geladene Sauerstoff in 3-Stellung ist ein noch stärkerer π -Donor als die Methoxygruppe.

Man kann in Tetrahydrofuran bei -75°C mit Lithium-bis(trimethylsilyl)amid aus den Verbindungen **3** und **4** die Dienolat-Ionen herstellen. Durch Zugabe von schwerem Wasser zum Reaktionsgemisch läßt sich in **3** und **4** mit Deuterium die Stelle markieren, an der durch die Base das Proton entfernt wurde. Im protonenentkoppelten ^{13}C -NMR-Spektrum der deuterierten Produkte sind die Signale der Kohlenstoffe, die ein Deuterium tragen, leicht nach höherem Feld verschoben und in charakteristische Triplets aufgespalten. Dadurch kann man erkennen, wo sich die Markierung befindet. Verändert werden nur die ^{13}C -Signale der Methylgruppen an C-2 und C-6 in **3** und **4** mit einer chemischen Verschiebung von 14.0 und 19.7 bzw. 14.8 und 19.5 ppm (vgl. Experimenteller Teil). Wird das Experiment mit dem Methylether **4** durchgeführt, so tragen etwa die Hälfte der Methylgruppen an C-2 und C-6 je ein Deuterium. Beim Experiment mit 3-Hydroxy-2,6-dimethyl-4-pyron (**3**) findet man das Deuterium nur in der C-6-Methylgruppe; d. h. hier wurde ausschließlich diese Methylgruppe deprotoniert und das Dienolat-Ion **3a** gebildet. Es ist anzunehmen, daß die Deprotonierung bei -78°C kinetisch kontrolliert wird. Stabilitätsbetrachtungen der isomeren Dienolat-Ionen (vgl. oben) führen zu einer Abschätzung der relativen C,H-Acidität. Wenn man zusätzlich annimmt, daß die stärkere Säure auch schneller dissoziiert (Brönsted-Beziehung), dann lassen sich damit auch die beobachteten Deprotonierungsgeschwindigkeiten voraussagen.

Die Möglichkeit, **3** spezifisch an der C-6-Methylgruppe zu deprotonieren, erlaubt es, Melochinin regiospezifisch zu synthetisieren (vgl. Schema 3). Die Herstellung des Dienolat-Ions **3a** muß bei -75°C erfolgen, da es sich bei höheren Temperaturen zersetzt. Bei -75°C läßt sich eine Alkylierung mit primären Alkylbromiden nicht mehr durchführen, während Aldehyde bei dieser Temperatur noch sehr schnell reagieren. Setzt man das Dienolat-Ion **3a** mit 10-(Tetrahydro-2-pyranyloxy)-1-undecanal (**6**) um, wird ausschließlich die C-6-Methylgruppe in **3** substituiert. Nach dem Methylieren der 3-Hydroxygruppe mit Methyljodid und nach Hydrolyse der Tetrahydropyranyletherschutzgruppe läßt sich das Produkt **8** durch Chromatographieren in 67% Ausbeute isolieren. Durch Eliminieren von Wasser mit *p*-Toluolsulfonsäurehydrat in siedendem Toluol gelingt es, die Hydroxygruppe, welche sich in der Seitenkette in β -Stellung zum Pyronring befindet, selektiv zu entfernen. Die gebildete konjugierte Doppelbindung wird anschließend durch katalytische Hydrierung gesättigt. Das in guter Ausbeute entstandene 6-(11-Hydroxydodecyl)-3-methoxy-2-methyl-4-pyron (**10**) läßt sich durch Erhitzen mit Ammoniak/Methanol in ($\pm$)-Melochinin (**1**) umwandeln. Die spektroskopischen Eigenschaften (IR, UV, NMR) der synthetischen, racemischen Verbindung stimmen mit denjenigen des Naturstoffs^{1a)} völlig überein. Interessant ist, daß auch die Schmelzpunkte von optisch aktivem Naturstoff und racemischem Syntheseprodukt gleich sind und auch der Mischungsschmelzpunkt nicht niedriger liegt.

Das Grignard-Reagens aus 8-Benzoyloxy-1-bromooctan (**11**) reagiert in Gegenwart des 1,4-Cyclooctadien-Kupfer(I)-chlorid-Komplexes als Katalysator sehr rasch mit optisch aktivem 1,2-Epoxypropan. Die Hydrolyse des Reaktionsgemisches ergibt die enantiomeren 11-Benzoyloxy-2-undecanole (**12**) in 76% Ausbeute. Durch Maskieren der sekundären Alkoholgruppe als Tetrahydropyranylether und anschließende Hydrogenolyse des Benzylethers mit Pd/Wasserstoff entstehen die enantiomeren 10-(Tetrahydropyran-yloxy)-1-undecanole (**13**). Die primäre Alkoholgruppe dieser Verbindungen wird anschließend mit Pyridinium-chlorochromat oxidiert. Durch diese Reaktionssequenz sind die beiden Enantiomeren des Aldehyds **6** leicht zugänglich. Werden sie bei der Synthese eingesetzt, so erhält man aus (*R*)-**6** das natürliche (–)-(*R*)-Melochinin und aus (*S*)-**6** das synthetische (+)-(*S*)-Enantiomere. Damit ist der Naturstoff über das bei der Synthese verwendete (+)-(*R*)-1,2-Epoxypropan mit (*R*)-Milchsäure verknüpft und besitzt den (*R*)-Chiralitätssinn. Über die pharmakologische Untersuchung der enantiomeren Melochinine und des Isomelochinins wird in einer besonderen Mitteilung berichtet werden⁹⁾.

Wir danken dem *Fonds der Chemischen Industrie* für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil

Säulenchromatographie: Kieselgel 60 (Fa. Merck). – Dünnschichtchromatographie: Fertigplatten Kieselgel 60 F-254 (Fa. Merck). – Schmelzpunkte: Apparat 510 (Fa. Büchi), korrigiert. – Zur Analyse wurden Mikrodestillationen im Sublimationsrohr mit Ausbuchtung durchgeführt, die angegebene Temperatur ist diejenige des Sublimationsblocks. – Optische Drehungen: Polari-meter 241 (Fa. Perkin-Elmer). – IR-Spektren: Gitterspektrometer PE 297 (Fa. Perkin-Elmer). – UV-Spektren: Spektrometer DMR 10 (Fa. Zeiss). – ¹H-NMR-Spektren: Spektrometer JNM-PMX-60 (Fa. Jeol). – ¹³C-NMR-Spektren: Spektrometer JNM-FX-90Q (Fa. Jeol). – Massenspektren: Spektrometer MAT 312 (Fa. Varian-MAT).

3-Hydroxy-2,5-dimethyl-4-pyron (3): In einem 1.5-l-Kolben mit Magnetrührer, Thermometer und Gaseinleitungsrohr werden unter Kühlung mit Eis/Kochsalz in 120 ml Methanol und 300 ml Wasser während 60 min 480 mmol Chlor eingeleitet und gleichzeitig durch einen Tropftrichter mit langem Einleitungsrohr 29.8 g (240 mmol) 2-(1-Hydroxyethyl)-5-methylfuran¹⁰⁾, gelöst in 120 ml Methanol und 30 ml Wasser, zugetropft. Die Temp. der Mischung steigt dabei von –14 °C auf –3 °C. Bei –3 °C bis 0 °C werden während 30 min noch 240 mmol Chlor eingeleitet, und es wird 1.5 h bei Raumtemp. gerührt. Dann wird das Gemisch in einem Ölbad von 140 °C erhitzt, und Methanol und Wasser werden abdestilliert, bis die Innentemp. 100 °C erreicht. Nach dem Abkühlen auf Raumtemp. wird die Säurestärke durch Zugabe von 355 ml 2 N KOH auf pH 2 eingestellt, die Reaktionslösung zuerst mit 800, dann mit 400 ml CHCl₃ extrahiert. Die organischen Phasen werden i. Vak. eingedampft, und der Rückstand (28.7 g) wird in 20 ml Methanol gelöst und bei 0 °C ca. 12 h zur Kristallisation stehengelassen: 13.76 g (41%) **3**, Nadeln mit Schmp. 162–163 °C (Lit.¹¹⁾ 162.5 °C); *R*_F = 0.4 [CHCl₃/(CH₃)₂CO 3:1]. – IR (CCl₄): 3400, 1680, 1640, 1620, 1590 cm^{–1}. – UV (Methanol): λ_{max} (lg ε) = 216 (4.0), 272 nm (3.9). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 2.24 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 6.15 (s, 1H). – ¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 14.23 (CH₃ an C-2)¹²⁾, 19.91 (CH₃ an C-6)¹²⁾, 110.92, 141.55, 148.41, 164.85, 173.95. – MS (70 eV): *m/e* = 140 (48%, M⁺), 43 (100%).

8-Benzoyloxy-1-bromooctan (11): Eine Mischung von 15.7 g (145 mmol) Benzylalkohol und 100.0 g (368 mmol) 1,8-Dibromooctan wird mit einer Lösung von 15 g NaOH in 30 ml Wasser und 1.5 g (4.3 mmol) Tetrabutylammonium-hydrogensulfat 20 h stark gerührt, dann mit Hexan extrahiert. Die Hexanphasen werden i. Vak. eingedampft, und der Rückstand wird i. Hochvak. destilliert: 69.6 g 1,8-Dibromooctan mit Sdp. 64–71 °C/0.01 Torr und 25.1 g (58%) öliges Produkt mit Sdp. 119–121 °C/0.01 Torr. – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1.28–1.45 (8H), 1.61 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 3.40 (t, J = 6 Hz; 2H), 3.46 (t, J = 6 Hz; 2H), 4.50 (s, 2H), 7.34 (5H).

$\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{BrO}$ (299.3) Ber. C 60.20 H 7.75 Gef. C 60.32 H 7.76

(+)-(S)-11-Benzoyloxy-2-undecanol (S-12): Zu 1.22 g (50.0 mmol) Magnesium (Fa. Merck) und 5 Tropfen 1,2-Dibromethan in 25 ml siedendem Tetrahydrofuran werden unter Rühren in N_2 -Atmosphäre innerhalb von 3 h 14.95 g (50.0 mmol) **11** in 200 ml Tetrahydrofuran getropft, und das Gemisch wird anschließend 1 h weiter zum Sieden erhitzt. Die Grignard-Lösung wird dann unter N_2 auf 0 °C abgekühlt und mit 4.5 ml (3.75 g, 53 mmol) (–)-(S)-1,2-Epoxypropan⁶⁾ ($[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = –12.6°, in Substanz) versetzt. Als Katalysator fügt man 0.80 g (2.0 mmol) 1,5-Cyclooctadien-Kupfer(I)-chlorid-Komplex¹³⁾ hinzu. Die Temp. steigt trotz guter Kühlung für kurze Zeit auf 35 °C. Nach 20 min. Rühren bei 5 °C werden 50 ml 2 N H_2SO_4 zugegeben, die Lösung wird i. Vak. eingengt und zwischen Hexan, Wasser und 2 M KHCO_3 verteilt. Die organischen Phasen werden i. Vak. eingedampft, und der Rückstand (12 g) wird an 850 g Kieselgel mit Hexan/Essigester 3:1 chromatographiert; 10.60 g (76%) öliges Produkt mit R_{F} = 0.4; Sdp. 125 °C/0.01 Torr, $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = +5.1° (c = 2.8 in $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1.14 (d, J = 6 Hz; 3H), 1.34–1.43 (14H), 1.57 (m, 2H), 3.40 (t, J = 6 Hz; 2H), 3.68 (m, 1H), 4.44 (s, 2H), 7.26 (5H).

$\text{C}_{18}\text{H}_{30}\text{O}_2$ (278.4) Ber. C 77.65 H 10.86 Gef. C 78.06 H 11.03

(–)-(R)-11-Benzoyloxy-2-undecanol (R-12): Hergestellt analog (+)-(S)-11-Benzoyloxy-2-undecanol aus **11** und (+)-(R)-1,2-Epoxypropan⁶⁾ ($[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = +12.4°, in Substanz); $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = –5.0° (c = 2.6 in $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$). Die übrigen Daten stimmen mit denen der enantiomeren Verbindung überein.

(±)-10-(Tetrahydro-2-pyraniloxy)-1-undecansäure-methylester: Zu 2.840 g (13.0 mmol) (±)-10-Hydroxyundecansäure-methylester¹⁴⁾ und 25 mg (0.13 mmol) *p*-Toluolsulfonsäurehydrat werden unter Eiskühlung 1.65 g (19.5 mmol) Dihydropyran gegeben. Nach 30 min. Rühren bei Raumtemp. wird mit Hexan verdünnt, durch eine 2 cm starke Aluminiumoxidschicht filtriert und das Filtrat i. Vak. eingedampft. Aus dem Ausgangsmaterial mit R_{F} = 0.3 entsteht dabei das gewünschte Produkt mit R_{F} = 0.7 (Hexan/Essigester 4:1). Der Rückstand (3.90 g) wird direkt weiterverarbeitet.

(±)-10-(Tetrahydro-2-pyraniloxy)-1-undecanol: Eine Lösung von 3.92 g (13.0 mmol) (±)-10-(Tetrahydro-2-pyraniloxy)-1-undecansäure-methylester in Ether wird zu 1.00 g (26.0 mmol) LiAlH_4 in 50 ml Ether getropft und das Gemisch 1 h weitergekocht. Nach dem Entfernen des Heizbades wird durch tropfenweises Zugabe von 6 ml gesättigter K_2CO_3 -Lösung hydrolysiert, die Etherschicht vom weißen Hydroxidniederschlag abdekantiert und eingedampft: 3.50 g Öl. Aus dem Ester mit R_{F} = 0.8 hat sich der primäre Alkohol mit R_{F} = 0.3 (Hexan/Essigester 2:1) gebildet. Der Rückstand wird direkt weiterverarbeitet.

(S)-10-(Tetrahydro-2-pyraniloxy)-1-undecanol (S-13): Aus 500 mg (1.80 mmol) (+)-(S)-11-Benzoyloxy-2-undecanol wird wie oben der Tetrahydropyranylether hergestellt (650 mg); R_{F} = 0.59 und 0.63 (Hexan/Essigester 4:1). Er wird in 10 ml Essigester und 10 Tropfen Essigsäure gelöst und nach Zugabe von 220 mg 10proz. Palladium auf Kohle 4 h in H_2 -Atmosphäre gerührt. Dann wird über Al_2O_3 filtriert, mit Essigester nachgewaschen und i. Vak. eingedampft: 365 mg

(75%) öliges Produkt mit $R_F = 0.2$ (Hexan/Essigester 4:1), welche direkt für die nachfolgende Oxidation verwendet werden.

(R)-10-(Tetrahydro-2-pyran-2-yl)-1-undecanol (*R*-13): Herstellung analog dem (*S*)-Isomeren aus (–)-(*R*)-11-Benzoyloxy-2-undecanol.

(±)-10-(Tetrahydro-2-pyran-2-yl)-1-undecanal (*6*): Eine Lösung von 1.91 g (7.00 mmol) (±)-10-(Tetrahydro-2-pyran-2-yl)-1-undecanol in 25 ml methanolfreiem CH_2Cl_2 wird mit 0.50 g (61.0 mmol) Natriumacetat und 2.26 g (10.5 mmol) Pyridinium-chlorochromat versetzt und 90 min gerührt, dann das Gemisch unter Argon durch 20 g Kieselgel filtriert und mit Hexan/Essigester 2:1 nachgewaschen. Aus dem Ausgangsmaterial mit $R_F = 0.3$ hat sich *6* mit $R_F = 0.7$ (Hexan/Essigester 2:1) gebildet. Der Eindampfrückstand des Filtrats (1.90 g) wird direkt für die nachfolgende Reaktion eingesetzt. – IR (CCl_4): 2700, 1720 cm^{-1} (CHO).

(S)-10-(Tetrahydro-2-pyran-2-yl)-1-undecanal (*S*-6): Herstellung analog *6* aus (*S*)-10-(Tetrahydro-2-pyran-2-yl)-1-undecanol.

(R)-10-(Tetrahydro-2-pyran-2-yl)-1-undecanal (*R*-6): Herstellung analog *6* aus dem (*R*)-konfigurierten 1-Undecanol.

6-(2,11-Dihydroxydodecyl)-3-methoxy-2-methyl-4-pyron (*8*): Zu 30 mmol Lithium-bis(trimethylsilyl)amid in 100 ml THF [hergestellt aus 20 ml 1.5 M Butyllithium in Hexan und 6.25 ml (30.0 mmol) Hexamethyldisilazan] werden unter N_2 bei -70°C unter Rühren 1.22 g (8.70 mmol) *3*, suspendiert in 30 ml THF, gegeben. Die sich bildende hellgelbe Lösung wird 10 min gerührt. Dann tropft man bei -70°C innerhalb von 10 min 4.40 g (16.3 mmol) Aldehyd *6* in 20 ml THF zu und entfernt anschließend das Kältebad. Nach 20 min gibt man in die -15°C kalte Lösung 300 ml 1 N Essigsäure, engt i. Vak. auf das halbe Volumen ein und extrahiert mit CHCl_3 . Die organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen, i. Vak. eingedampft und der Rückstand, gelöst in 200 ml Aceton, wird mit 18 g K_2CO_3 und 3 ml Methyljodid unter Rühren 4 h gekocht. Nach 2 h werden nochmals 3 ml Methyljodid zugegeben. Dann wird das Aceton i. Vak. entfernt, der Rückstand mehrmals mit Benzol extrahiert, der Extrakt durch Celite filtriert und eingedampft. Der Rückstand und 84 mg (0.44 mmol) *p*-Toluolsulfonsäurehydrat werden in 100 ml Methanol 20 min gekocht. Dann wird i. Vak. eingedampft, der Rückstand zwischen Benzol und 2 N KHCO_3 verteilt, die organischen Phasen werden getrocknet, i. Vak. eingedampft. Der resultierende Rückstand (4.6 g) wird an 450 g Kieselgel mit Essigester chromatographiert. Man erhält 0.43 g (32%) öliges 3-Methoxy-2,6-dimethyl-4-pyron (*4*) mit $R_F = 0.35$ und 1.98 g (67%) öliges *8* (2 diastereomere Racemate) mit $R_F = 0.20$, die direkt weiterverarbeitet werden. – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.18$ (d, $J = 6$ Hz; 3 H), 1.30 (12 H), 1.4–1.6 (4 H), 2.31 (s, 3 H), 2.55 (dd, $J_1 = 14$ Hz; $J_2 = 8$ Hz; 1 H), 2.64 (dd, $J_1 = 14$ Hz; $J_2 = 4$ Hz; 1 H), 3.80 (m, 1 H), 3.81 (s, 3 H), 3.96 (m, 1 H), 6.22 (s, 1 H).

(±)-6-(11-Hydroxy-1-dodecen-1-yl)-3-methoxy-2-methyl-4-pyron (*9*): Eine Lösung von 460 mg (1.35 mmol) *8* und 50 mg *p*-Toluolsulfonsäurehydrat in 40 ml Toluol wird in einem Bad von $150-155^\circ\text{C}$ erhitzt. Innerhalb von 25 min destillieren 35 ml Toluol ab. Man erhitzt weitere 20 min auf 155°C , verteilt das erkaltete Gemisch zwischen Benzol und 2 N KHCO_3 und chromatographiert den Eindampfrückstand der Benzolschichten mit Essigester an 60 g Kieselgel; 37 mg 6-(1,10-Dodecadienyl)-3-methoxy-2-methyl-4-pyron ($R_F = 0.67$), 240 mg *9* ($R_F = 0.42$) und 145 mg Ausgangsmaterial *8* ($R_F = 0.20$), das nochmals der Wasserabspaltung unterworfen wurde; Totalausbeute 322 mg (74%) öliges *9*. – IR (CCl_4): u. a. 3610, 1640, 970 cm^{-1} . – UV (CH_3OH): λ_{max} (lg ϵ) = 220 (4.2), 274 nm (4.2). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.19$ (d, $J = 6$ Hz; 3 H), 1.25–1.55 (14 H), 2.22 (m, 2 H), 2.34 (s, 3 H), 3.79 (m, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 6.01 (dt, $J_1 = 16$ Hz; $J_2 = 1.7$ Hz; 1 H), 6.58 (dt, $J_1 = 16$ Hz; $J_2 = 7$ Hz; 1 H).

(+)-(S)-6-(11-Hydroxy-1-dodecen-1-yl)-3-methoxy-2-methyl-4-pyron (**S-9**): Hergestellt wie (±)-**9**, aber mit (**S**)-**8**; $[\alpha]_D^{20} = +4.9^\circ$ ($c = 2.03$ in C_2H_5OH).

(-)-(R)-6-(11-Hydroxy-1-dodecen-1-yl)-3-methoxy-2-methyl-4-pyron (**R-9**): Hergestellt wie (±)-**9**, aber mit (**R**)-**8**; $[\alpha]_D^{20} = -5.0^\circ$ ($c = 2.30$ in C_2H_5OH).

(±)-6-(11-Hydroxydodecyl)-3-methoxy-2-methyl-4-pyron (**10**): Eine Lösung von 850 mg (2.64 mmol) **9** in 30 ml Methanol wird mit 220 mg 10proz. Palladium/Kohle-Katalysator bis zur Beendigung der H_2 -Aufnahme (20 min) gerührt, dann über Celite filtriert und das Filtrat i. Vak. eingedampft; 820 mg (96%) öliges **10** mit $R_F = 0.4$ (Essigester), Sdp. $170^\circ C/0.01$ Torr. – IR (CCl_4): u. a. 3620, 1640, 1660 cm^{-1} . – UV (CH_3OH): λ_{max} (lg ϵ) = 254 nm (4.0). – 1H -NMR ($CDCl_3$): $\delta = 1.18$ (d, $J = 6$ Hz; 3H), 1.21–1.45 (14H), 1.60 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.47 (t, $J = 7$ Hz; 2H), 3.80 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 6.15 (s, 1H). – ^{13}C -NMR ($CDCl_3$): $\delta = 14.30, 23.12, 25.51, 26.57, 28.54, 28.86, 28.98, 29.09, 29.18, 29.24, 29.36, 32.98, 39.01, 67.47, 113.41, 143.99, 158.16, 167.63, 175.54$. – MS (70 eV): $m/e = 324$ (30%, M^+), 309 (48%), 167 (100%).

$C_{19}H_{32}O_4$ (324.5) Ber. C 70.33 H 9.94 Gef. C 70.18 H 10.08

(+)-(S)-6-(11-Hydroxydodecyl)-3-methoxy-2-methyl-4-pyron (**S-10**): Hergestellt wie (±)-**10** aus (**S**)-**9**; chromatographische und spektroskopische Eigenschaften sind wie die bei (±)-**10**; $[\alpha]_D^{20} = +4.8^\circ$ ($c = 2.5$ in C_2H_5OH).

(-)-(R)-6-(11-Hydroxydodecyl)-3-methoxy-2-methyl-4-pyron (**R-10**): Hergestellt wie (±)-**10** aus (**R**)-**9**; chromatographische und spektroskopische Eigenschaften sind wie die bei (±)-**10**; $[\alpha]_D^{20} = -4.9^\circ$ ($c = 2.8$ in C_2H_5OH).

(±)-Melochinin (**1**): In einem zugeschmolzenen Glasrohr werden 490 mg (1.51 mmol) (±)-**10** und 6 ml 6 M NH_3 in CH_3OH 48 h auf $100^\circ C$ erhitzt, dann wird das Gemisch i. Vak. eingedampft und der Rückstand aus 50 ml Essigester und 0.5 ml CH_3OH umkristallisiert; 364 mg (75%) weiße Nadeln mit Schmp. $144-146^\circ C$, $R_F = 0.4$ (Essigester/ C_2H_5OH 3:1). Die spektroskopischen Eigenschaften (IR, 1H -NMR, ^{13}C -NMR, MS, UV) sind identisch mit denjenigen des natürlichen (-)-(R)-Melochinins^{1a}.

(+)-(S)-Melochinin (**1**): Hergestellt analog (±)-**1** aus (+)-(S)-**10**; Schmp. $145.5-147^\circ C$; $[\alpha]_D^{20} = +4.8^\circ$ ($c = 2.25$ in C_2H_5OH).

(-)-(R)-Melochinin (**1**): Hergestellt analog (±)-**1** aus (-)-(R)-**10**; Schmp. $146-147.5^\circ C$; $[\alpha]_D^{20} = -5.4^\circ$ ($c = 2.60$ in C_2H_5OH). Die spektroskopischen Eigenschaften, die Größe und das Vorzeichen der optischen Drehung stimmen mit denjenigen des Naturstoffes überein. Natürliches Melochinin zeigt einen $[\alpha]_D^{20}$ -Wert von -4.9° ($c = 1.84$ in C_2H_5OH).

3-Methoxy-2,6-dimethyl-4-pyron (**4**): Eine Lösung von 1.40 g (10.0 mmol) **3** in 40 ml Aceton und 4 g Kaliumcarbonat wird 4 h gerührt und gekocht und während der ersten 2 h mit 2.0 ml Methyljodid portionsweise versetzt. Dann wird eingedampft, mit Benzol aufgenommen, durch Celite filtriert und das Filtrat i. Vak. eingedampft; 1.6 g öliges Produkt mit Sdp. $61-62^\circ C/0.01$ Torr. – IR (CCl_4): 1660, 1640, 1610 cm^{-1} . – UV (CH_3OH): λ_{max} (lg ϵ) = 240 nm (4.0). – 1H -NMR ($CDCl_3$): $\delta = 2.23$ (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 6.06 (s, 1H). – ^{13}C -NMR ($CDCl_3$): $\delta = 14.47, 19.48, 59.79, 114.52, 144.30, 158.08, 164.20, 175.38$. – MS (70 eV): $m/e = 154$ (28%, M^+), 43 (100%).

$C_8H_{10}O_3$ (154.2) Ber. C 62.33 H 6.54 Gef. C 62.01 H 6.71

3-Methoxy-2,5-dimethyl-4-pyridon (**5**): Hergestellt aus **4** mit NH_3/CH_3OH wie **1** aus **10**; sublimiert bei $140^\circ C/0.01$ Torr, Schmp. $198-200^\circ C$. – IR ($CDCl_3$): 3400–2300, 1620 cm^{-1} . – UV (CH_3OH): λ_{max} (lg ϵ) = 263 nm (4.2). – 1H -NMR ($CDCl_3$): $\delta = 2.31$ (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 6.19 (s, 1H), 13.1 (1H). – ^{13}C -NMR ($CDCl_3$): $\delta = 13.59$ (2- CH_3), 18.76 (6- CH_3),

59.43, 115.65, 141.14, 145.34, 146.25, 173.95. – MS (70 eV): m/e = 153 (23%, M^+), 138 (18%), 110 (62%), 69 (100%).

$C_8H_{11}NO_2$ (153.2) Ber. C 62.73 H 7.24 N 9.14 Gef. C 62.65 H 7.31 N 9.08

Bestimmung des Ortes der Deprotonierung in 3 und 4 durch Deuterierungsexperimente: Wie bei der Herstellung von **8** wird bei -70°C eine Lösung des Dienolat-Dianions **3a** hergestellt und nach 10 min bei dieser Temperatur D_2O in zehnfachem Überschuß zugegeben. Dann wird **3** isoliert und mit Methyljodid/ K_2CO_3 in **4** übergeführt (vgl. oben). Zur Analyse wird chromatographisch gereinigt und i. Hochvak. destilliert, Sdp. $60^\circ\text{C}/0.01$ Torr (Öl). – ^{13}C -NMR-Spektrum ($CDCl_3$)¹² wie bei undeutertem **4** mit Ausnahme des Signals bei 19.48, das bei $\delta = 19.1$ (t, $J = 20$ Hz; $6\text{-CH}_2\text{D}$) erscheint. Wird das analoge Deuterierungsexperiment mit **4** durchgeführt, so erhält man monodeutertes **4** mit einem ^{13}C -NMR-Spektrum ($CDCl_3$), das zusätzliche Signale bei $\delta = 14.1$ (t, $J = 20$ Hz; ca. 50% $2\text{-CH}_2\text{D}$) und 19.1 (t, $J = 20$ Hz; ca. 50% $6\text{-CH}_2\text{D}$) enthält.

($\pm$)-10-(Tetrahydro-2-pyranyloxy)-1-bromundecan: Herstellung analog ($\pm$)-10-(Tetrahydro-2-pyranyloxy)-1-undecansäure-methylester aus 10-Hydroxy-1-bromundecan ($R_F = 0.25$; Benzol/Essigester 9:1) und Dihydropyran; Das Produkt zeigt einen R_F -Wert von 0.70 und 0.75 im gleichen Laufmittel. 10-Hydroxy-1-bromundecan wurde nach Lit.¹⁵ hergestellt; Öl mit Sdp. 110 bis $115^\circ\text{C}/0.01$ Torr (Lit.¹⁵ $138^\circ\text{C}/1$ Torr). – ^1H -NMR (CCl_4): $\delta = 1.13$ (d, $J = 6$ Hz; 3H), 1.2–2.1 (16H), 3.33 (t, $J = 6$ Hz; 2H), 3.76 (m, 1H).

($\pm$)-2-(11-Hydroxydodecyl)-3-methoxy-6-methyl-4-pyridon (Isomelochinin) und Melochinin (1): Eine Suspension von 153 mg (1.00 mmol) **5** in 25 ml Tetrahydrofuran wird unter N_2 bei 0°C mit 1.5 ml (2.25 mmol) 1.5 M Butyllithium versetzt und 20 min gerührt. Dann werden in die tiefgelbe Lösung bei 0°C 337 mg (1.00 mmol) ($\pm$)-10-(Tetrahydro-2-pyranyloxy)-1-bromundecan in 5 ml Tetrahydrofuran getropft. Nach 30 min. Rühren bei Raumtemp. fügt man 1 ml 3 M Essigsäure hinzu, engt i. Vak. ein und kocht den Rückstand 30 min in 30 ml Methanol mit 100 mg *p*-Toluolsulfonsäurehydrat. Dann wird i. Vak. eingengt und zwischen Ether und 2 N $KHCO_3$ verteilt. Die organischen Schichten werden eingedampft und der Rückstand (260 mg) wird an 30 g Kieselgel mit Essigester/Ethanol 3:1 chromatographiert; neben 125 mg Mischfraktionen 40 mg ($\pm$)-Melochinin (**1**) von Schmp. $143\text{--}145^\circ\text{C}$, $R_F = 0.4$ und 75 mg ($\pm$)-Isomelochinin, Öl, $R_F = 0.3$. – IR ($CHCl_3$): 3620, 3300–2400, 1620 cm^{-1} . – ^1H -NMR ($CDCl_3$): $\delta = 1.17$ (d, $J = 6$ Hz; 3H), 1.18–1.9 (16H), 2.33 (s, 3H), 2.67 (m, 2H), 3.78 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 6.22 (s, 1H). – ^{13}C -NMR ($CDCl_3$): $\delta = 18.72, 23.43, 25.76, 29.5$ (8 CH_2), 39.34, 59.65, 67.75, 115.53, 144.95, 145.14, 146.03, 174.01. – MS (70 eV): m/e = 323 (5%, M^+), 153 (100%).

($\pm$)-2-(11-Hydroxydodecyl)furan: Eine Lösung von 10.8 g (50.0 mmol) 11-Hydroxy-1-dodecansäure¹⁶ in 60 ml Essigsäureanhydrid wird 5 h auf 100°C erwärmt. Dann wird Xylol zugegeben und i. Vak. eingedampft. Der Rückstand (15.5 g), 34.0 g (500 mmol) Furan und 5 ml (40 mmol) Bortrifluorid-Etherat werden bei Raumtemp. 30 min gerührt. Dann werden 200 ml Wasser zugegeben, und es wird 30 min gerührt und mit Benzol/Ether 1:1 extrahiert. Die organischen Phasen werden mit 1 M K_2CO_3 gewaschen und eingedampft. Der Rückstand (9 g) wird mit 50 ml Diethylen glycol, 50 ml Ethanol und 30 ml Hydrazinhydrat 4 h auf 120°C erhitzt. Dann werden 9 g Kaliumhydroxid zugegeben, und innerhalb von 4 h wird die Temp. auf 210°C gesteigert. Gleichzeitig werden die flüchtigen Anteile abdestilliert. Nach dem Erkalten wird zwischen Benzol und Wasser verteilt, die organischen Phasen werden i. Vak. eingedampft, und der Rückstand (6.4 g) wird mit Hexan/Essigester 3:1 an 500 g Kieselgel chromatographiert: 3.80 g (30%) öliges Produkt mit $R_F = 0.6$, Sdp. $120^\circ\text{C}/0.01$ Torr. – IR (CCl_4): 3620 cm^{-1} . – ^1H -NMR ($CDCl_3$): $\delta = 1.15$ (d, $J = 6$ Hz; 3H), 1.20–1.45 (18H), 1.60 (m, 2H), 2.58 (t, $J = 7$ Hz; 2H), 3.74 (m,

1 H), 5.94 (d, $J = 2$ Hz; 1 H), 6.24 (dd, $J_1 = 2$ Hz; $J_2 = 3$ Hz; 1 H), 7.26 (d, $J = 3$ Hz; 1 H). – MS (70 eV): $m/e = 252$ (8%, M^+), 237 (6%, $M - CH_3$), 81 (100%).

$C_{16}H_{28}O_2$ (252.4) Ber. C 76.14 H 11.18 Gef. C 76.24 H 11.36

5-(11-Acetoxydodecyl)-2-acetylfuran: Zu 3.7 g (14.7 mmol) ($\pm$)-2-(11-Hydroxydodecyl)furan und 7.5 g (73.5 mmol) Essigsäureanhydrid gibt man 3 ml (24 mmol) Bortrifluorid-Etherat und rührt 15 min. Dann werden 60 ml Wasser zugegeben, und nach 30 min wird das Gemisch mit Benzol/Ether 1:1 extrahiert, die organischen Phasen werden mit 2 N K_2CO_3 gewaschen, eingedampft, und der Rückstand (5.3 g) wird i. Hochvak. destilliert: 3.3 g öliges Produkt mit Sdp. 165–170°C/0.005 Torr. – IR (CCl_4): 1740, 1680 cm^{-1} . – 1H -NMR ($CDCl_3$): $\delta = 1.20$ (d, $J = 6$ Hz; 3 H), 1.25–1.40 (16H), 1.68 (m, 2H), 2.03 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.70 (t, $J = 7$ Hz; 2H), 4.87 (m, 1H), 6.16 (d, $J = 3$ Hz; 1H), 7.11 (d, $J = 3$ Hz; 1H).

$C_{20}H_{32}O_4$ (336.5) Ber. C 71.39 H 9.59 Gef. C 71.37 H 9.72

1-[5-(11-Acetoxydodecyl)-2-furyl]ethanol: Eine Lösung von 5.71 g (17.0 mmol) 5-(11-Acetoxydodecyl)-2-acetylfuran in 50 ml 2-Propanol wird bei Raumtemp. unter Rühren zu 3.23 g (85.0 mmol) Natriumborhydrid in 150 ml 2-Propanol getropft. Nach 40 min. Rühren werden unter Eiskühlung 80 ml 2 N H_2SO_4 zugegeben. Dann wird i. Vak. eingeeengt und mit Benzol extrahiert. Die organischen Phasen werden i. Vak. eingedampft, und der Rückstand (5.02 g) wird mit Hexan/Essigester 2:1 an 400 g Kieselgel chromatographiert: 4.79 g (83%) Produkt, die direkt weiterverarbeitet werden. – IR (CCl_4): 3620, 1740 cm^{-1} . – 1H -NMR (CCl_4): $\delta = 1.20$ (d, $J = 6$ Hz; 3 H), 1.2–1.8 (18H), 1.48 (d, $J = 6$ Hz; 3 H), 2.03 (s, 3H), 2.57 (t, $J = 7$ Hz; 2H), 4.79 (q, $J = 6$ Hz; 1H), 4.87 (m, 1H), 5.84 (d, $J = 3$ Hz; 1H), 6.00 (d, $J = 3$ Hz; 1H).

3-Hydroxy-5-(11-hydroxydodecyl)-2-methyl-4-pyron und 10 aus 1-[5-(11-Acetoxydodecyl)-2-furyl]ethanol: Eine Lösung von 4.60 g (13.6 mmol) 1-[5-(11-Acetoxydodecyl)-2-furyl]ethanol in 30 ml Methanol wird bei –10°C unter Rühren innerhalb von 30 min zu 140 ml Methanol und 30 ml Wasser getropft. Gleichzeitig werden 45 mmol Chlor eingeleitet, und anschließend wird noch 90 min bei Raumtemp. gerührt. Dann wird wie bei der Herstellung von 3 verfahren. Der Eindampfrückstand der Chloroformschichten (3.8 g) wird mit Aceton/Chloroform 3:1 an 300 g Kieselgel chromatographiert: 170 mg 3-Hydroxy-5-(11-hydroxydodecyl)-2-methyl-4-pyron mit $R_F = 0.4$, Sdp. 185°C/0.01 Torr. – IR ($CHCl_3$): 3620, 3400, 1640, 1610, 1580 cm^{-1} . – 1H -NMR ($CDCl_3$): $\delta = 1.18$ (d, $J = 6$ Hz; 3H), 1.2–1.8 (18H), 2.30 (s, 3H), 2.49 (t, $J = 7$ Hz; 2H), 3.80 (m, 1H), 6.12 (s, 1H). – Methylierung durch 4stdg. Kochen mit Methyljodid/Kaliumcarbonat in Aceton (vgl. die Herstellung von 4) ergibt 282 mg (80%) 10. – IR-, NMR- und Massenspektrum sowie R_F -Wert sind identisch mit denjenigen von einer Probe 10, die durch Hydrierung aus 9 gewonnen wurde (vgl. oben).

¹⁾ ^{1a)} E. Medina und G. Spiteller, Chem. Ber. **112**, 376 (1979). – ^{1b)} E. Medina und G. Spiteller, Chem. Ber. **114**, 814 (1981). – ^{1c)} E. Medina und G. Spiteller, Liebigs Ann. Chem. **1981**, 538.

²⁾ Natürliches Melochinin besitzt in Ethanol eine negative optische Drehung (vgl. Experimenteller Teil). Die Angaben in Lit. ^{1a)} sind sowohl im Vorzeichen wie auch im Drehwert zu korrigieren. Wir danken Dr. E. Medina und Prof. G. Spiteller für die Überlassung einer größeren Menge von natürlichem (–)-(R)-Melochinin.

³⁾ H. Breuer, E. Medina und M. Rangel, Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. **316**, R 24 (1981).

⁴⁾ B. E. Fisher und J. E. Hodge, J. Org. Chem. **29**, 776 (1964).

⁵⁾ Pfizer Inc. (Erf. T. M. Brennan, D. P. Brannegan, P. D. Weeks und D. E. Kuhla), D. O. S. 2728499 (9. Febr. 1978) [Chem. Abstr. **88**, 152428a (1978)]; P. D. Weeks, T. M. Brennan, D. P. Brannegan, D. E. Kuhla, M. L. Elliot, H. A. Watson, B. Wlodecki und R. Breitenbach; J. Org. Chem. **45**, 1109 (1980).

- ⁶⁾ Hergestellt nach Lit.^{7,8)} aus (–)-(R)- und (+)-(S)-Propan-1,2-diol.
- ⁷⁾ B. T. Golding, D. R. Hall und S. Sakrikar, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 **1973**, 1214.
- ⁸⁾ P. A. Levene und A. Walti, Org. Synth., Coll. Vol. II, 545 (1948).
- ⁹⁾ H. Breuer und M. Rangel, Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol., Publikation in Vorbereitung. – Wir danken Herrn Dr. H. Breuer, Institut für Pharmakologie und Toxikologie der Universität Göttingen, für die pharmakologische Untersuchung.
- ¹⁰⁾ N. P. Bun-Hoi, N. D. Xuong und B. K. Diêp, J. Org. Chem. **26**, 1673 (1964).
- ¹¹⁾ J. N. Collie und T. Tickle, J. Chem. Soc. **81**, 1004 (1902).
- ¹²⁾ Die Zuordnung der ¹³C-Signale bei $\delta = 14.23$ und 19.91 zu den Methylgruppen an C-2 und C-6 in **3** ergibt sich aus der experimentellen Beobachtung, daß das Signal der Methylgruppe von 3-Hydroxy-2-methyl-4-pyron (Maltol) bei $\delta = 14.05$ liegt.
- ¹³⁾ B. W. Cook, R. Miller und P. F. Todd, J. Organomet. Chem. **19**, 421 (1969).
- ¹⁴⁾ C. Subramaniam, P. Thomas, V. Mamdapur und H. Chadba, Synthesis **1978**, 468.
- ¹⁵⁾ T. A. Hase und E. L. Nylund, Tetrahedron Lett. **1979**, 2633.
- ¹⁶⁾ A. Ellin, S. Orrenius, A. Pilottii und C. G. Swahn, Arch. Biochem. Biophys. **158**, 597 (1973).

[38/82]