

Molluskizid wirksame Spiro- α -methylen- γ -butyrolactone

G. Rücker^{a)*}, K. Hostettmann^{b)}, W. Gajewski^{a)}, M. Löbber^{a)1)} und P. Böken^{a)2)}

a) Pharmazeutisches Institut der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn, Kreuzbergweg 26, 53115 Bonn

b) École de Pharmacie, Université de Lausanne, BEP, CH-1015 Lausanne, Schweiz

Eingegangen am 9. November 1992

α -Methylene- γ -butyrolactones with Molluscicidal Activity

Die α -Methylen- γ -butyrolactone **1-28** wurden auf molluskizide Wirkung gegen *Biomphalaria glabrata* untersucht. Die racem. Verbindung **25** ist am wirksamsten. Die Synthese erfolgte durch modifizierte Reformatzky-Reaktion aus den entspr. Carbonylverbindungen und Brommethylacrylsäureethylester. **7-10**, **17** und **22-27** wurden erstmalig synthetisiert.

The α -methylene- γ -butyrolactones **1-28** were tested *in vitro* for molluscicidal activity against *Biomphalaria glabrata*. The racemic compound **25** shows the best activity. The synthesis was carried out by modified Reformatzky reaction of the corresponding carbonyl compounds and bromomethylacrylic acid ethyl ester. **7-10**, **17** and **22-27** have been synthesized for the first time.

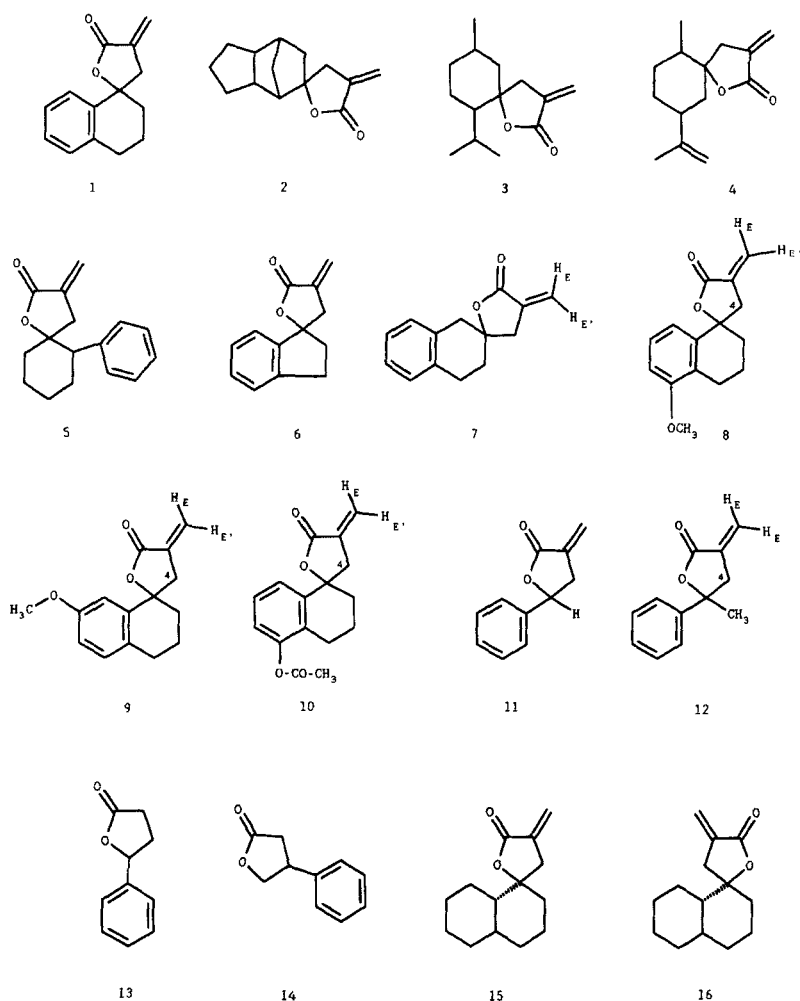
Vor einiger Zeit berichteten wir über die Synthese einiger Spiro- α -methylen- γ -butyrolactone und ihre Untersuchung auf cytotoxische Eigenschaften^{3,4)}. In Fortführung dieser Arbeiten haben wir, ausgehend von den molluskiziden Eigenschaften natürlicher Sesquiterpenlactone⁵⁾ - die Spiro-Lactone **1-5**^{3,4)} auf molluskizide Wirkung gegen *Biomphalaria glabrata*, Zwischenwirt der Bilharziose, untersucht (Tab. 1)⁶⁾. Während **2** sehr schwach wirksam und **3-5** nicht aktiv waren, zeigte das Racemat **1** eine nur um eine Zehnerpotenz schwächere Wirkung als Niclosamid. **1** wurde daher systematisch abgewandelt. So wurde der cycloaliphatische Ring verkleinert (**6**), die Spiro-Verknüpfungsstelle variiert (**7**) und der Benzol-Ring in verschiedenen Positionen methoxyliert und acetoxyliert (**8, 9, 10**). Jedoch zeigt keine der Verbindungen eine stärkere molluskizide Wirkung als **1**.

Weiter zeigte sich (Tab.), daß zwar auf die Spiro-Verknüpfung des Lactons und auf den Cyclohexan-Ring verzichtet werden kann (**11, 12**), daß aber der Verzicht auf die semicyclische Doppelbindung (**13, 14**), die Hydrierung des Aromaten (**15, 16**) bzw. das Weglassen des Aromaten (**17**) zu unwirksamen Verbindungen führt. Ebenso ergab die Einführung zusätzlicher Aromaten (**18, 19, 20, 21**) keine aktiven Verbindungen, eventuell begründet in der höheren Lipophilie und damit schlechteren Wasserlöslichkeit. Eine Vergrößerung des carbocyclischen Ringes (**22**) führte ebenfalls nicht zum Erfolg. Die Einführung einer Methylgruppe in **11** zu **12** und von Halogenalkyl-Substituenten (**23, 24**) ergab keine Verbesserung bzw. sogar eine Verschlechterung der Aktivität. Erst eine Verschiebung des Phenyl-Restes in die β -Position des Lactons erbrachte eine erhebliche Verbesserung. Verbindung **25** stellt die bisher am stärksten wirksame Substanz dieses Typs dar. Die entspr. Verbindung **14** ohne Exomethylen-Gruppe ist unwirksam. Eine "Maskierung" der Exomethylen-Gruppe in **11** zu einer

Mannich-Base, die, als Salz eingesetzt, besser wasserlöslich wäre, und in einer retro-Mannich-Reaktion die Exomethylen-Doppelbindung freisetzen könnte (**26, 27**), führte zum Aktivitätsverlust. Die Einführung eines acetylierten Stickstoffs in die wirksame Verbindung **1** führte zum Tetrahydrochinolin-Derivat **28**, welches mit 10 ppm eine mittlere molluskizide Wirkung besitzt.

Über die Synthese der Verbindungen **1-5** durch Modifikation der von Öhler und Mitarb.⁷⁾ beschriebenen Reformatzky-Reaktion entspr. Carbonyl-Verbindungen (**I**) und Brommethylacrylsäureethylester (**II**) wurde berichtet^{3,4)}. Analog wurden **6-10**, **15**, **16**¹⁾ und **12** sowie **17-22**²⁾ durch Umsetzung der entspr. Ketone dargestellt. Die Verbindungen **6**, **15** und **16**⁸⁾ sowie **12**⁷⁾, **18**⁹⁾, **19**¹⁰⁾, **20**¹⁰⁾ und **21**¹¹⁾ waren schon auf andere Weise synthetisiert worden. **11**¹⁰⁾ ist durch Umsetzung von Benzaldehyd mit α -Brommethylacrylsäureethylester zugänglich. Die Darstellung der chloralkylsubstituierten Lactone **23** und **24** verlief in der gleichen Weise ausgehend von den entspr. Chloralkylphenylketonen. Chlormethylphenylketon reagierte nicht mit α -Brommethylacrylsäureethylester.

Zur Synthese der phenylsubstituierten Lactone **13** und **14**¹²⁾ wurde nach Lit.¹³⁾ Styroloxid mit Malonsäurediethylester umgesetzt, die isomeren Lactonester **29** und **30** so getrennt, verseift¹³⁾ und die Säuren **31** und **32** zu **13** und **14** decarboxyliert¹²⁾. Aus der Lactoncarbonsäure **32** ließ sich nach Lit.¹⁰⁾ das Lacton **25** über eine nicht isolierte Mannich-Base darstellen. Ausgehend von **11** wurden nach Lehmann und Mitarb.¹⁴⁾ die *cis,trans*-Isomeren Mannich-Basen **26** und **27** gewonnen, die so getrennt wurden. Das Tetrahydrochinolin-Derivat **28** wurde aus N-Acetyl-1,2,3,4-Tetrahydrochinolinon-4 durch Umsetzung mit α -Brommethylacrylsäureethylester erhalten. Eine Desacetylierung gelang nicht. Alle Verbindungen mit Chiralitätszentren wurden als Racemate geprüft.

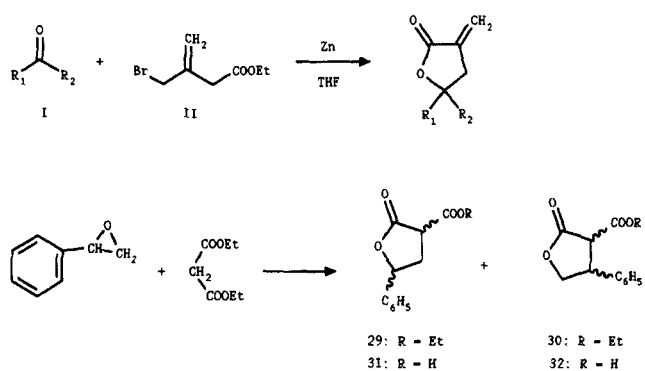


Schema 1

Tab. 1: Minimale letale Konzentration der Verbindungen **1-28** an *Biamphalaria glabrata* (LC 100: vollständige Abtötung innerhalb 24 h bei 25°C)⁶⁾

Verbindung	LC 100 [ppm]	Verbindung	LC 100 [ppm]
<u>1</u>	8	<u>15</u>	-
<u>2</u>	40	<u>16</u>	-
<u>3</u>	-	<u>17</u>	-
<u>4</u>	-	<u>18</u>	-
<u>5</u>	-	<u>19</u>	-
<u>6</u>	50	<u>20</u>	-
<u>7</u>	20	<u>21</u>	-
<u>8</u>	-	<u>22</u>	-
<u>9</u>	-	<u>23</u>	15
<u>10</u>	50	<u>24</u>	50
<u>11</u>	10	<u>25</u>	5
<u>12</u>	10	<u>26</u>	-
<u>13</u>	-	<u>27</u>	-
<u>14</u>	-	<u>28</u>	10

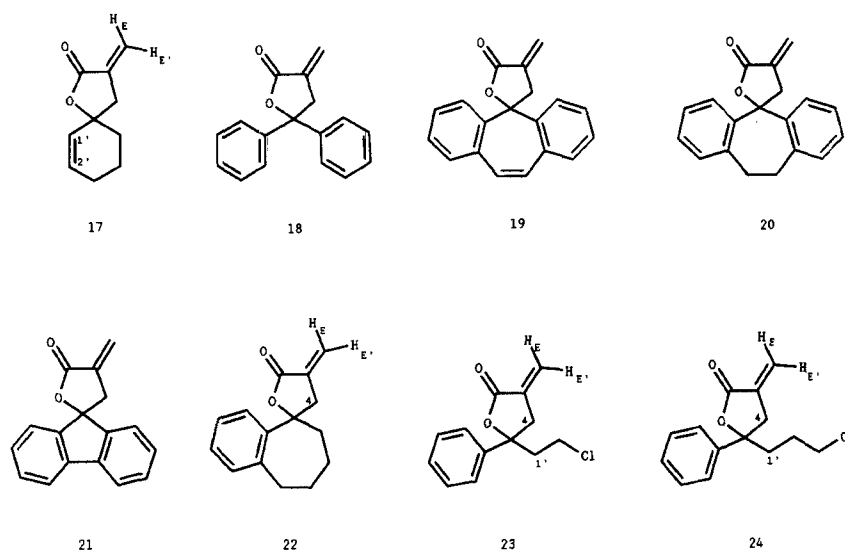
-: nicht aktiv



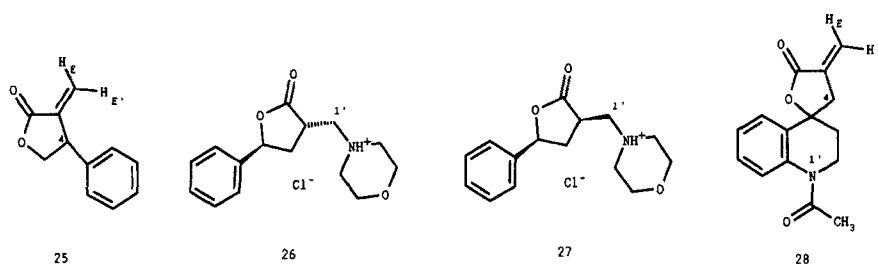
Schema 2

Experimenteller Teil

Schmp.: Gallenkamp, uncorr.- IR: Perkin-Elmer-Spektrophotometer 298.- NMR (CDCl₃): Varian EM 360 A; Varian XL 300.- (¹H-NMR: 300 MHz; ¹³C-NMR: 75 MHz, wenn nicht anders angegeben in CDCl₃ bei Raumtemp.- MS: Kratos MS 50 (70 eV). DC: Kieselgel 60 F₂₅₄ (Merck).- SC: Kieselgel 60, Korngröße 0.063-0.200 mm (Merck).- MPLC: Kieselgel 60 Korngröße 0.063-0.200 mm (Merck); Säulen B685 (Büchi).



Schema 3



Schema 4

Spiro- α -methylen- γ -butyrolactone (allgemeine Vorschrift)

Vgl. Lit.^{3,4)}. Zur Ausschüttlung der Lactone wurde statt Ether Ethylacetat bzw. CH_2Cl_2 verwendet.

5'-Methoxy-3-methylen-1',2',3',4'-tetrahydro-spiro[naphthalin-1',5-tetrahydrofuran]-2-on (8)

Aus 1.76 g (0.01 mol) 5-Methoxytetralon-1 in 4 h. Die Reaktionslösung wurde auf Eis/ NH_4Cl -Lösung gegossen, 14 h gerührt, zweimal mit Ethylacetat extrahiert, die org. Phase mit H_2O gewaschen, filtriert, eingedampft, erneut in Ethylacetat aufgenommen, mit Petroläther (PAe) versetzt und bei -20°C kristallisiert, Ausb. 0.85 g (35%), Schmp. $60-62^\circ\text{C}$ (PAe-Ethylacetat).- $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_3$ (244.0) Ber. C 73.7 H 6.56 Gef. C 73.3 H 6.67.- IR (KBr): 1760 ($\text{C}=\text{O}$); 1663 ($\text{C}=\text{C}$); 1610, 1578, 1500 (Aromat) cm^{-1} .- ^1H -NMR: δ (ppm) = 6.9-7.3 (m; 3H, arom.), 6.30 (t; $J = 2.0$ Hz, 1H, H-E), 5.70 (dd; $J = 2$ Hz, 2.25 Hz, 1H, H-E'), 3.75 (s; 3H, CH_3), 3.10 (t; $J = 3.0$ Hz, 2H, H-4), 2.80 (m; 2H), 2.00 (m; 4H).

7'-Methoxy-3-methylen-1',2',3',4'-tetrahydro-spiro[naphthalin-1',5-tetrahydrofuran]-2-on (9)

Aus 1.76 g (0.01 mol) 7-Methoxytetralon-1 in 4 h und SC des Rohproduktes mit PAe-Ethylacetat (4:1) (Rf 0.24). Farbloses Öl, Ausb. 0.98 g (40%).- IR (Film): 1760 ($\text{C}=\text{O}$); 1660 ($\text{C}=\text{C}$); 1610, 1577, 1495 (Aromat) cm^{-1} .- ^1H -NMR: δ (ppm) = 6.6-7.1 (m; 3H, arom.), 6.30 (t; $J = 2.0$ Hz; 1H, H-E), 5.60 (t; $J = 2.0$ Hz, 1H, H-E'), 3.70 (s; 3H, CH_3), 3.05 (t; $J = 2.0$ Hz, 1H, H-4), 2.75 (m; 2H), 1.9-2.1 (m; 4H).

5'-Acetyloxy-3-methylen-1',2',3',4'-tetrahydro-spiro[naphthalin-1',5-tetrahydrofuran]-2-on (10)

Aus 0.2 g (1 mmol) 5-Acetyloxytetralon-1 in 4 h und SC des Rohproduktes mit PAe-Ethylacetat (2:1) (Rf 0.46). Weiße Kristalle, Ausb. 0.13 g (48%), Schmp. $90-92^\circ\text{C}$ (PAe-Ethylacetat 2:1).- IR (KBr): 1760, 1740 ($\text{C}=\text{O}$); 1663 ($\text{C}=\text{C}$); 1587, 1470 (Aromat) cm^{-1} .- ^1H -NMR (CD_3OD): δ (ppm) = 6.6-7.1 (m; 3H, arom.), 6.25 (t; $J = 3.0$ Hz, 1H, H-E), 5.65 (t; $J = 2.5$ Hz, 1H, H-E'), 4.40 (s; 3H, CH_3), 3.10 (t; $J = 2.5$ Hz, 2H, H-4), 2.75 (m; 2H), 1.6-2.1 (m; 4H).

3-Methylen-1',2',3',4'-tetrahydro-spiro[naphthalin-2',5-tetrahydrofuran]-2-on (7)

Aus 1.46 g (0.01 mol) Tetralon-2 in 4 h und SC des Rohproduktes mit PAe-Aceton (5:1) (Rf 0.33). Farbloses Öl, Ausb. 0.35 g (18%).- IR (KBr): 1760 ($\text{C}=\text{O}$); 1663 ($\text{C}=\text{C}$); 1493, 1432 (Aromat) cm^{-1} .- ^1H -NMR: δ (ppm) = 7.1 (m; 4H, arom.), 6.2 (dd; $J = 3.1$ Hz, 3.0 Hz, 1H, H-E), 5.72 (dd; $J = 2.5$ Hz, 2.4 Hz, 1H, H-E'), 2.8-3.1 (m; 6H), 2.0 (m; 2H).

3-Methylen-5-methyl-5-phenyltetrahydrofuran-2-on (12)⁷⁾

Aus 0.36 g (3 mmol) Acetophenon und SC des Rohproduktes mit PAe-Ethylacetat (6:1). Farbloses Öl, Ausb. 0.29 g (52%).- IR (Film): Lit.⁷⁾.- ^1H -NMR: δ (ppm) = 7.25-7.40 (m; 5H, arom.), 6.27 (t; $J = 2.8$ Hz, 1H, H-E), 5.64 (t; $J = 2.5$ Hz, 1H, H-E'), 3.19 (ddd; $J = 16.0$ Hz, 2.8 Hz, 2.5 Hz, 1H, H-4), 3.13 (ddd; $J = 16.0$ Hz, 2.8 Hz, 2.5 Hz, 1H, H-4a), 1.73 (s; 3H, CH_3).

3-Methylen-5,5-diphenyltetrahydrofuran-2-on (18)⁹⁾

Aus 0.36 g (2 mmol) Benzophenon und SC des Rohrproduktes mit PAe-Ethylacetat (6:1). Farblose Kristalle, Ausb. 0.35 g (70%), Schmp. IR (KBr) und ¹H-NMR vgl. Lit.⁹⁾.

3-Methylen-spiro[benzocycloheptan-1'-5-tetrahydrofuran]-2-on (22)

Aus 0.22 g (2 mmol) Benzosuberone und SC des Rohproduktes mit PAe-Ethylacetat (6:1). Farblose Kristalle, Ausb. 0.22 g (48%), Schmp. 108°C (t-Butylmethylether).- C₁₅H₁₆O₂ (228.3) Ber. C 79.0 H 7.06 Gef. C 78.8 H 7.01.- IR (KBr): 1755 (C=O); 1668 (C=C) cm⁻¹.- ¹H-NMR: δ (ppm) = 7.41-7.46 (m; 1H, arom.), 7.10-7.22 (m; 3H, arom.), 6.23 (t; J = 2.8 Hz, 1H, H-E), 5.59 (t; J = 2.5 Hz, 1H, H-E'), 3.40 (ddd; J = 16.5 Hz, 2.8 Hz, 2.5 Hz, 1H, H-4), 3.05 (ddd; J = 16.5 Hz, 2.8 Hz, 2.5 Hz, 1H, H-4a), 2.72-2.91 (m; 2H), 1.81-2.20 (m; 5H), 1.35-1.53 (m; 1H).

3-Methylen-spiro[dibenzo[a,d]cyclohepten-5'-5-tetrahydrofuran]-2-on (19)

Aus 0.618 g (3 mmol) Dibenzo[a,d]cyclohepten-5-on und SC mit PAe-Ethylacetat (6:1). Farblose Kristalle, Ausb. 0.283 g (35%), Schmp. 168°C (EtOAc/PAe), IR- und ¹H-NMR-Spektrum vgl. Lit.²⁾¹⁰⁾.

3-Methylen-spiro[dibenzo[a,d]cycloheptan-5'-5-tetrahydrofuran]-2-on (20)

Aus 0.344 g (1.7 mmol) Dibenzosuberone und SC des Rohproduktes mit n-Hexan-Ethylacetat (9:1). Farblose Nadeln, Ausb. 0.37 g (79%), Schmp. 173-175°C (MeOH), IR- und ¹H-NMR-Spektrum vgl. Lit.²⁾¹⁰⁾.

3-Methylen-spiro[cyclohex-1'-en-3'-5-tetrahydrofuran]-2-on (17)

Aus 0.192 g (2 mmol) Cyclohex-2-en-1-on und SC des Rohproduktes mit PAe-Ethylacetat (9:1). Farbloses Öl.- C₁₀H₁₂O₂ Ber. Mol.-Masse 164.0838 Gef. 164.0842.- IR (Film): 1760 (C=O); 1665 (C=C) cm⁻¹.- ¹H-NMR: δ (ppm) = 6.22 (t; J = 2.8 Hz, 1H, H-E), 5.62 (t; J = 2.5 Hz, 1H, H-E'), 5.90 (dt; J = 8 Hz, 4 Hz, 1H, H-2'), 5.52 (dt; J = 8 Hz, 2 Hz, 1H, H-1'), 1.54-2.10 (m; 6H), 2.79 (dd; J = 2.8 Hz, 2.5 Hz, 2H, H-4).- ¹³C-NMR: δ (ppm) = 169.5 (C=O), 135.2 (C=CH₂), 132.5 (C-2'), 128.3 (C-1'), 121.7 (C=CH₂), 80.4 (C-5), 40.8 (C-4'), 35.2, 24.3 19.0 (C-4', C-5', C-6'; Zuordnung unsicher).- MS: m/z (%) = 164 (25), 136 (22), 119 (9), 108 (6), 105 (8), 91 (10), 80 (6), 79 (15), 78 (5), 77 (8), 68 (100), 41 (9), 40 (31), 39 (13).

3-Methylen-spiro[fluoren-5'-5-tetrahydrofuran]-2-on (21)

Aus 0.72 g (4 mmol) Fluoren-5-on und SC des Rohproduktes mit PAe-Ethylacetat (6:1). Farblose Kristalle, Schmp., IR- und ¹H-NMR-Spektrum vgl. Lit.¹¹⁾.

3-Methylen-5-phenyl-tetrahydrofuran-2-on (11)

Aus 0.53 g (5 mmol) Benzaldehyd und SC des Rohproduktes mit PAe-Ethylacetat (6:1). Farblose Kristalle, Schmp., IR- und ¹H-NMR-Spektrum vgl. Lit.¹⁰⁾.

3-Methylen-5-phenyl-5-(2'-chlorethyl)-tetrahydrofuran-2-on (23)

Aus 1.00 g (5.8 mmol) β-Chlorpropionphenon und aufeinanderfolgende SC des Rohproduktes mit PAe-Ethylacetat (9:1) und Isopropylchlorid. Farblose Kristalle, Ausb. 0.7 g (51%), Schmp. 56°C (n-Hexan).- C₁₃H₁₃ClO₂ (236.7) Ber. C 66.0 H 5.65 Gef. C 65.7 H 5.53.- IR (KBr): 1770 (C=O); 1668 (C=C) cm⁻¹.- ¹H-NMR: δ (ppm) = 7.25-7.47 (m; 5H, arom.), 6.27 (t; J = 2.8 Hz, 1H, H-E), 5.66 (t; J = 2.5 Hz, 1H, H-E'), 3.26 (ddd; J = 16.5 Hz, 2.8 Hz, 2.5 Hz, 1H, H-4), 3.16 (ddd; J = 16.5 Hz, 2.8

Hz, 2.5 Hz, 1H, H-4a), 3.56 (ddd; J = 10.5 Hz, 10.5 Hz, 5.5 Hz, 1H, H-2'), 3.15 (ddd; J = 10.5 Hz, 10.5 Hz, 5.5 Hz, 1H, H-2'a), 2.51 (ddd; J = 14 Hz, 10.5 Hz, 5.5 Hz, 1H, H-1'), 2.42 (ddd; J = 14 Hz, 10.5 Hz, 5.5 Hz, 1H, H-1'a).- ¹³C-NMR: δ (ppm) = 169.0 (C=O), 141.6 (C, arom.), 133.6 (C=CH₂), 128.8 (2 x CH, arom.), 128.0 (1 x CH, arom.), 124.2 (2 x CH, arom.), 123.2 (C=CH₂), 84.6 (C-5), 46.6, 41.9, 38.7 (3 x CH₂, Zuordnung unsicher).- MS: m/z (%) = 238 (0.3), 237 (0.2), 236 (1.0), 174 (21), 173 (100), 129 (3), 128 (5), 117 (11), 115 (6), 106 (5), 105 (67), 77 (30), 68 (27), 51 (11), 40 (20), 39 (6).

3-Methylen-5-phenyl-5-(3'-chlorpropyl)-tetrahydrofuran-2-on (24)

Aus 0.91 g (5 mmol) ω-Chlorbutyrophenon und SC des Rohproduktes mit PAe-Ethylacetat (9:1). Farbloses Öl, Ausb. 0.584 g (47%).- C₁₄H₁₅ClO₂ Ber. Mol.-Masse [³⁵Cl] 250.0760 Gef. 250.0762 (ms).- IR (Film): 1763 (C=O); 1664 (C=C) cm⁻¹.- ¹H-NMR: δ (ppm) = 7.26-7.40 (m; 5H, arom.), 6.24 (t; J = 2.8 Hz, 1H, H-E), 5.63 (t; J = 2.5 Hz, 1H, H-E'), 3.21 (ddd; J = 16.5 Hz, 2.8 Hz, 2.5 Hz, 1H, H-4), 3.14 (ddd; J = 16.5 Hz, 2.8 Hz, 2.5 Hz, 1H, H-4a), 3.45 (t; J = 6.0 Hz, 1H, H-3'), 2.19 (ddd; J = 14.0 Hz, 11.0 Hz, 4.9 Hz, 1H, H-1'), 2.07 (ddd; J = 14.0 Hz, 11.0 Hz, 4.9 Hz, 1H, H-1'a), 1.86 (dddd; J = 14.0 Hz, 11.0 Hz, 6.0 Hz, 6.0 Hz, 4.9 Hz, 1H, H-2'), 1.55 (dddd; J = 14.0 Hz, 11.0 Hz, 6.0 Hz, 6.0 Hz, 4.9 Hz, 1H, H-2'a).- ¹³C-NMR: δ (ppm) = 169.4 (C=O), 142.7 (C, arom.), 134.3 (C=CH₂), 128.6 (2 x CH, arom.), 127.7 (CH, arom.), 124.4 (2 x CH, arom.), 122.8 (C=CH₂), 85.6 (C-5), 44.7, 41.9, 40.2, (3 x CH₃, Zuordnung unsicher), 26.8 (CH₂-CH₂-CH₂).- MS: m/z (%) = 252 (0.5), 251 (0.2), 250 (1.4), 174 (16), 173 (100), 117 (8), 105 (49), 77 (20), 68 (18), 40 (13).

cis,trans-4-Phenyl-3-carbethoxy-tetrahydrofuran-2-on (30)

Durch Umsetzung von 24 g (0.2 mol) Styroloxid mit 32 g Malonsäurediethylester nach Lit.¹³⁾ und MPLC-Trennung von 10 g Rohprodukt mit PAe-Ethylacetat (5:1). Fraktionen mit Rf 0.18 im DC (PAe-Ethylacetat 5:1) wurden eingedampft. Weiße Kristalle, Ausb. 5.5 g, Schmp. 53-54°C (PAe-Ethylacetat).- IR (KBr): 1780 (Lacton); 1730 (Ester) cm⁻¹.

cis,trans-5-Phenyl-3-carbethoxy-tetrahydrofuran-2-on (29)

Wie 30. Fraktionen mit Rf 0.13 geben eine halb feste, farblose Substanz.- IR (KBr): 1780 (Lacton); 1735 (Ester) cm⁻¹.

cis,trans-3-Carboxy-4-phenyl-tetrahydrofuran-2-on (32)

Durch Verseifung von 30 nach Lit.¹³⁾. Physikalische und spektroskopische Daten identisch mit denen in Lit.¹³⁾.

cis,trans-3-Carboxy-5-phenyl-tetrahydrofuran-2-on (31)

Durch Verseifung von 29 nach Lit.¹³⁾. Physikalische und spektroskopische Daten identisch mit denen in Lit.¹³⁾.

5-Phenyl-tetrahydrofuran-2-on (13)

Durch thermische Decarboxylierung von 31. Die physikalischen und spektroskopischen Daten entsprechen Lit.¹⁶⁾.

4-Phenyl-tetrahydrofuran-2-on (14)

32 wird unter Wasserstrahlvakuum 5 min auf 170°C erwärmt und der Rückstand sc getrennt (PAe-Ethylacetat 3:1). Die physikalischen und spektroskopischen Daten entsprechen denen in Lit.¹⁶⁾.

3-Methylen-4-phenyl-tetrahydrofuran-2-on (25)

0.74 g (3.5 mmol) 32 wurden mit 0.27 g Diethylamin und 0.6 ml Formalddehydlösung (30%) 15 min auf dem Wasserbad erhitzt. Es wurde drei-

mal mit je 20 ml CHCl_3 extrahiert, die Extrakte wurden mit H_2O , verd. HCl und H_2O gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und sc gereinigt (PAe-Ethylacetat 9:1). Farbloses Öl, Ausb. 0.3 g (48%).- IR (Film): 1765 ($\text{C}=\text{O}$); 1665 ($\text{C}=\text{CH}_2$) cm^{-1} .- $^1\text{H-NMR}$: δ (ppm) = 7.19-7.42 (m; 5H, arom.), 6.38 (m; 1H, H-E), 5.48 (m; 1H, H-E'), 4.66-4.77 (m; 1H), 4.21-4.32 (m, 2H).- $^{13}\text{C-NMR}$: δ (ppm) = 170.1 ($\text{C}=\text{O}$), 139.5 (C, arom.), 138.8 ($\text{C}=\text{CH}_2$), 129.1 (2 x CH, arom.), 127.8 (2 x CH, arom.), 127.7 (1 x CH, arom.), 123.9 ($\text{C}=\text{CH}_2$), 72.7 (C-5), 45.6 (C-4).

trans-3-Morpholinomethyl-5-phenyl-tetrahydrofuran-2-on (26)

Zu 0.52 g (3 mmol) **12** in 5 ml absol. Et_2O wurden bei Raumtemp. 0.35 g (4 mmol) Morpholin getropft, dann wurde 12 h bei Raumtemp. gerührt, das Lösemittel i.Vak. abdestilliert und durch MPLC mit PAe-Ethylacetat-EtOH (50:15:2) getrennt. Fraktionen mit 0.21 im DC (PAe-Ethylacetat-EtOH 50:15:2) wurden eingedampft. Farbloses Öl.- IR (Film): 1768 ($\text{C}=\text{O}$) cm^{-1} .- $^1\text{H-NMR}$: δ (ppm) = 7.26-7.43 (m; 5H, arom.), 3.67 (m; 4H, Morpholin), 2.47 (m; 4H, Morpholin), 5.60 (dd; $J = 7.4$ Hz, 4.8 Hz, 1H, H-5), 2.86 (dddd; $J = 9$ Hz, 9 Hz, 7.5 Hz, 4 Hz, 1H, H-3), 2.64 (ddd; $J = 13$ Hz, 7.9 Hz, 7.5 Hz, 1H, H-4), 2.37 (ddd; $J = 13$ Hz, 9 Hz, 4.8 Hz, 1H, H-4a), 2.78 (dd; $J = 12.5$ Hz, 4.5 Hz, 1H, H-1'), 2.62 (dd; $J = 12$ Hz, 9 Hz; 1H, H-1'a).- $^{13}\text{C-NMR}$: δ (ppm) = 178 ($\text{C}=\text{O}$), 139.7 (C, arom.), 128.6 (2 x CH, arom.), 128.1 (CH, arom.), 124.8 (2 x CH, arom.), 79.0 (C-5), 37.7 (C-3), 35.5 (C-4), 66.8, 58.5, 53.8 (Morpholin).

26-Hydrochlorid

Schmp. 187°C .- $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{NO}_3\text{Cl}$ (297.8) Ber. C 60.5 H 6.77 N 4.7 Gef. C 60.4 H 6.69 N 5.0.

cis-3-Morpholinomethyl-5-phenyl-tetrahydrofuran-2-on (27)

Wie **26**. Fraktionen mit R_f 0.15 gaben ein farbloses Öl.- IR (Film): 1768 ($\text{C}=\text{O}$) cm^{-1} .- $^1\text{H-NMR}$: δ (ppm) = 7.28-7.43 (m; 5H, arom.), 3.64 (m; 4H, Morpholin), 2.47 (m; 4H, Morpholin), 5.36 (dd; $J = 10.5$ Hz, 5.5 Hz, 1H, H-5), 2.96 (dddd; $J = 11$ Hz, 8.5 Hz, 8.5 Hz, 4.5 Hz, 1H, H-3), 2.78 (ddd; $J = 12.7$ Hz, 8.5 Hz, 5.5 Hz, 1H, H-4), 2.06 (ddd; $J = 12.7$ Hz, 11.5 Hz, 10.5 Hz, 1H, H-4a), 2.80 (dd; $J = 12.5$ Hz, 4.5 Hz, 1H, H-1'), 2.56 (dd; $J = 12.5$ Hz, 8.5 Hz, 1H, H-1'a).- $^{13}\text{C-NMR}$: δ (ppm) = 177.3 ($\text{C}=\text{O}$), 138.8 (C, arom.), 128.4 (2 x CH, arom.), 128.3 (CH, arom.), 125.3 (2 x CH, arom.), 79.5 (C-5), 40.0 (C-3), 37.2 (C-4), 66.8, 58.4, 53.7 (Morpholin).

27-Hydrochlorid

Schmp. 195°C .- $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{NO}_3\text{Cl}$ (297.8) Ber. C 60.5 H 6.77 N 4.7 Gef. C 60.4 H 6.76 N 4.9.

N-Acetyl-3-methylen-1',2',3',4'-tetrahydro-spiro[chinolin-4'-5-tetrahydrofuran]-2-on (28)

Aus 0.25 g (1.3 mmol) *N*-Acetyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-4-on¹⁵⁾ und SC des Rohproduktes mit PAe-Ethylacetat (1:1). Farbloses Öl, Ausb. 0.32 g (94%).- $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{NO}_3$ (257.1) Ber.Mol.-Masse 257.1052 Gef. 257.1060 (ms).- IR (Film): 1760 (Lacton); 1655 (Amid) cm^{-1} .- $^1\text{H-NMR}$ (50°C): δ (ppm) = 7.13-7.33 (m; 4H, arom.), 6.30 (t; $J = 2.8$ Hz, 2H, H-E), 5.68 (t; $J = 2.5$ Hz, 1H, H-E'), 4.20 (ddd; $J = 13.0$ Hz, 7.0 Hz, 6.9 Hz, H-2'), 3.62 (ddd; $J = 13.0$ Hz, 7.0 Hz, 5.5 Hz, 1H, H-2'a), 3.09 (ddd; $J = 17.0$ Hz, 2.8 Hz, 2.5 Hz, 1H, H-4), 3.02 (ddd; $J = 17.0$ Hz, 2.8 Hz, 2.5 Hz, 1H, H-4a), 2.27 (ddd; $J = 13.5$ Hz, 7.0 Hz, 6.0 Hz, 1H, H-3'), 2.19 (ddd; $J = 13.5$ Hz, 7.0 Hz, 6.0 Hz, 1H, H-3'a), 2.22 (s; 3H, CH_3).- $^{13}\text{C-NMR}$ (50°C): δ (ppm) = 169.5 ($\text{C}=\text{O}$), 168.7 ($\text{C}=\text{O}$), 137.5, 134.4, 132.9 (quart.C), 128.6, 125.6, 125.0, 124.6 (CH, arom.), 122.9 ($\text{C}=\text{CH}_2$).- MS: m/z (%): 258 (9, M+H), 257 (56), 216 (11), 215 (75), 214 (25), 171 (11), 170 (52), 169 (6), 168 (9), 167 (5), 131 (11), 130 (100), 68 (44), 43 (34), 40 (25).

Literatur

- 1) Aus der Dissertation M. Löbber, Universität Bonn, **1987**.
- 2) Aus der Dissertation P. Böken, Universität Bonn, **1991**.
- 3) W. Gajewski, G. Rücker, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **1983**, 316, 256-263.
- 4) G. Rücker, W. Gajewski, *Eur. J. Med. Chem. - Chem. Ther.* **1985**, 20, 87-89.
- 5) K. Hostettmann, A. Marston in *Plant Molluscicides* (Hrsg. K.E. Mott), John Wiley, Chichester, **1987**, S. 299.
- 6) A. Marston, K. Hostettmann in *Assays for Bioactivity* (Hrsg. K. Hostettmann), Academic Press, London, **1991**, S. 153.
- 7) E. Öhler, K. Reininger, U. Schmidt, *Angew. Chem.* **1970**, 82, 480-481.
- 8) G. Schlewer, J.L. Stampf, C. Benezra, *J. Med. Chem.* **1980**, 23, 1031-1038.
- 9) A. Rosowsky, N. Papathanasopoulos, H. Lazarus, G.E. Foley, E.J. Modest, *J. Med. Chem.* **1974**, 17, 672-676.
- 10) L.K. Dalton, B.C. Elmes, *Aust. J. Chem.*, **1972**, 25, 625-632.
- 11) L.K. Dalton, B.C. Elmes, B.V. Kloczynski, *Aust. J. Chem.* **1972**, 25, 633-634.
- 12) R.R. Russel, C.A. Van der Werf, *J. Am. Chem. Soc.* **1947**, 69, 11-13.
- 13) S.A.M.T. Hussain, W.D. Ollis, C. Smith, J.F. Stoddart, *J. Chem. Soc. Perkin Trans I.* **1975** II, 1480-1492.
- 14) J. Lehmann, G. Wolf, G. Gajewski, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **1985**, 318, 769-776.
- 15) G. Bendz, C.C.J. Culvenor, L.J. Goldsworthy, K.S. Kirby, Sir Robert Robinson, *J. Chem. Soc.* **1950**, 1130-1138.
- 16) P.M.G. Bavin, D.P. Hansell, R.G.W. Spickett, *J. Chem. Soc.* **1964**, 4535-4538.

[Ph120]