

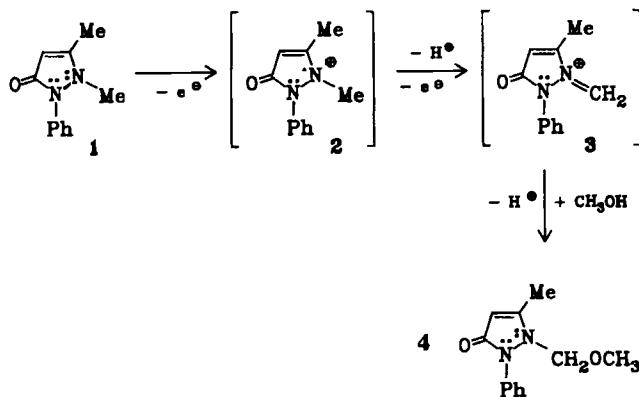
[2] E. Weber, F. Vögtle, *Chem. Ber.* 109 (1976) 1803.
 [3] K. Böckmann, F. Vögtle, *Chem. Ber.* 114 (1981) 1065.
 [4] R. M. Kellogg, T. J. van Bergen, H. van Doren, D. Hedstrand, J. Kool, W. M. Kruizinga, C. B. Troostwijk, *J. Org. Chem.* 45 (1980) 2854.
 [5] R. T. Gray, D. N. Reinhoudt, C. J. Smit, I. Veenstra, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* 95 (1976) 258.
 [6] M. Newcomb, S. S. Moore, D. J. Cram, *J. Am. Chem. Soc.* 99 (1977) 6405.
 [7] M. A. McKervey, D. L. Mulholland, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1977, 438.
 [8] IR (KBr): ν (C=O) = 1130, 1250, ν (N=N) = 1580 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 3.64 (t), 3.82 (t), 4.97 (d) und 5.49 (d) (OCH_2); 3.74 (s, OCH_3); 6.78-7.52 (m, arom. Protonen). Korrekte Elementaranalyse.
 [9] J. A. Mollica, Jr., K. A. Connors, *J. Am. Chem. Soc.* 89 (1967) 308.
 [10] E. Weber, F. Vögtle, *Top. Curr. Chem.* 98 (1981) 1.
 [11] J. Emert, R. Breslow, *J. Am. Chem. Soc.* 97 (1975) 670.

Elektrochemische Methoxylierung von Antipyrin**

Von Gerd Kaupp*, Fatih Köleli und Eleonore Gründken
 Professor Hans-Jürgen Bestmann
 zum 60. Geburtstag gewidmet

Anodische Methoxylierungen von Alkyl- und Arylaminen sowie Amiden sind seit langem bekannt und für organische Synthesen genutzt, obwohl sich die Regioselektivitäten häufig nicht vorhersehen lassen^[1]. Wir berichten über die elektrochemische Methoxylierung von Antipyrin 1, einem *N*-Methyl-Heterocycle mit delokalisierten π -Elektronen. Antipyrin (1,2-Dihydro-1,5-dimethyl-2-phenyl-3-pyrazolone) hat unter anderem als Schmerzmittel^[2], Reagens für Schwermetall-Ionen sowie Nitrit^[3] und Substrat für Pharmakokinetik-Studien^[4] vielseitige Bedeutung. Trotz der hohen Funktionalität von 1 wird selektiv 4 gewonnen.

Wird 1 in methanolischer Kalilauge in einer ungeteilten Becherzelle an der Platinanode oxidiert, so bildet sich – vermutlich über das Radikalkation 2 mit delokalisierten π -Elektronen – offenbar hochselektiv das instabile Methylenammonium-Ion 3, welches zum an der *N*-Methylgruppe methoxylierten Derivat 4 solvolytiert. Bei 87% Umsatz von

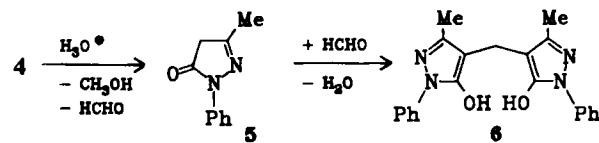


1 beträgt die $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch ermittelte Ausbeute an 4 85%, nach vollständigem Umsatz werden 71% kristallines 4 isoliert^[5]. Es konkurrieren keine Reaktionen an der C-Methylgruppe oder am unsubstituierten Ring-C-Atom von 1, obwohl diese Möglichkeiten bei chemischen Oxidationen weit bevorzugt sind^[6] und beim Metabolismus

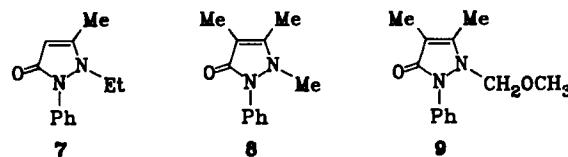
im menschlichen Körper (neben der Entmethylierung am Stickstoff) überwiegend wahrgenommen werden^[7]. Auch die Phenylgruppe bleibt intakt.

Obwohl die anodische Oxidation von 1 mit der Oxidation des Lösungsmittels konkurriert (nachgewiesen wurde Formaldehyd) und daher mit verhältnismäßig geringer Stromausbeute (28% bei 87% Umsatz) verläuft^[8], ist sie besonders einfach und präparativ ergiebig und liefert das an der *N*-Methylgruppe funktionalisierte Derivat 4.

Verbindung 4 ist als Modellsubstanz für die zur Entmethylierung führende Metabolisierung von 1 (vermutlich über das *N*-Hydroxymethyl-Derivat von 1, das ist 4 mit OH anstelle von OCH_3)^[7] anzusehen. Salzsäurebehandlung von 4 bewirkt solvolytische Abspaltung von Methanol und Formaldehyd. Es bildet sich Norphenazon 5^[9] und hieraus durch Kondensation mit dem abgespaltenen Formaldehyd das methylenverbrückte 6 (zusammen 99%)^[10].



Die *N*-Methyl-Methoxylierung von Antipyrin 1 führt ohne Potentialkontrolle selektiv zu 4. Eine Weiteroxidation der Methylengruppe zum Dimethoxy-Derivat scheitert in Methanol/Kalilauge an dem zu hohen Oxidationspotential von 4^[8]. Auch die ersten anodischen Peakpotentiale der Cyclovoltammogramme (200 mV/s, CH_3CN , 0.1 M LiClO_4 , Pt vs. SCE) von 1 und 4 sowie den verwandten Derivaten 7^[11], 8^[11] und 9 (1.22, 1.36, 1.22, 1.09 bzw. 1.24 V) sprechen für diese Deutung. Allerdings bestimmt nicht nur das Potential über das Gelingen der elektroche-



mischen Methoxylierung. So kann 7 (gleiches erstes Peakpotential wie 1) weder unter den Bedingungen der Arbeitsvorschrift für 1 (überwiegend Rückgewinnung von 7) noch durch verfeinerte Ladungsdurchfluss zu einem an der *N*-Methylengruppe methoxylierten Derivat (analog 4) umgesetzt werden. Es scheint, daß einer der chemischen oder/und elektrochemischen Folgeschritte (vgl. Formelschema) nicht möglich ist^[12].

Die *N*-Methyl-Selektivität bleibt das hervorstechende Kriterium unserer Synthese, sofern das primär entstehende Radikalkation (vgl. 2) nicht durch zusätzliche Dialkylamino-Gruppen^[13] besonders nachhaltig stabilisiert wird. So erhält man aus 8^[11] nahezu quantitativ 9, wenn wie bei 1 elektrolysiert wird.

Die einfache Gewinnung der Verbindungen 4 und 9 legt es nahe, das Synthesepotential von *N*-(α -Methoxyalkyl)amiden^[1] auch bei diesen cyclischen vinylogen Derivaten zu nutzen (Lewis-Säure-katalysierte Umsetzung mit Nucleophilen).

Arbeitsvorschrift

5.8 g (0.031 mol) 1, 6 g KOH und 300 mL Methanol werden in einem Becherglas an einer zylindrischen Platinanode (50 cm², Drahtstärke 0.125 mm, Maschenweite 1.00 mm) unter Verwendung einer zylindrischen V4A-Stahlnetz-Kathode (100 cm², Elektrodenabstand 9.1 mm) 4.5 h bei 2 A mit magnetischer Rührung bis zum vollständigen Umsatz (DC-Kontrolle) elektrolysiert.

[*] Prof. Dr. G. Kaupp, F. Köleli, E. Gründken
 Fachbereich Chemie – Organische Chemie – der Universität
 Postfach 25 03, D-2900 Oldenburg

[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie unterstützt. Wir danken Dr. D. Hunkler, Freiburg, für die Messung von Hochfeld-NMR-Spektren, und Herrn J. A. Döhle für die der Cyclovoltammetrie.

Die Klemmenspannung beträgt dabei 5.7 V. Man verdampft das Lösungsmittel rotierend im Vakuum, setzt 50 mL Wasser zu und extrahiert fünfmal mit jeweils 50 mL Diethylether. Nach Chromatographie an basischem Al_2O_3 (Aktivitätsstufe III) mit Essigester und Kristallisation der Produktfraktion aus *n*-Heptan werden 4.8 g (71%) 4 mit $\text{Fp} = 67\text{--}68^\circ\text{C}$ erhalten.

1.00 g 4 werden in 6 mL Methanol gelöst und mit 4 mL 1 N HCl versetzt. Nach 10 min Rückflußkochen kristallisieren aus der abgekühlten Lösung 0.43 g (53%) 6 mit $\text{Fp} = 149\text{--}151^\circ\text{C}$. Bei pH 7 lassen sich aus der Mutterlauge 0.37 g (46%) 5 isolieren.

Eingegangen am 29. April,
ergänzt am 2. Juli 1985 [Z 1280]

[1] Übersicht: T. Shono, *Tetrahedron* 40 (1984) 811.

[2] Siehe z. B. *rote Liste: Verzeichnis von Fertigarzneimitteln der Mitglieder des Bundesverbands der Pharmazeutischen Industrie*, Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie, Aulendorf 1984.

[3] Siehe z. B. B. Lenarcik, M. Wisniewski, M. Gabryszewski, *Pol. J. Chem.* 54 (1980) 1869; B. F. Abdullin, G. G. Sadikov, M. G. Lutfullina, T. A. Malikova, M. A. Porai-Koshits, *Kristallografiya* 25 (1980) 397; *Chem. Abstr.* 93 (1980) 35323e; N. S. Rukk, G. P. Kuznetsova, A. P. Belousova, L. Y. Alikberova, B. D. Stepin, *Zh. Neorg. Khim.* 28 (1983) 1623; *Chem. Abstr.* 99 (1983) 44 177m, zit. Lit.; Nitrit (auch Bromat): K. G. Weiss, D. F. Boltz, *Anal. Chim. Acta* 55 (1971) 77; M. Qureshi, S. Z. Qureshi, N. Zehra, *Mikrochim. Acta* 1970, 831.

[4] Siehe z. B. G. C. Khan, A. R. Boobis, S. Murray, D. S. Davies, *Xenobiotica* 12 (1982) 509; J. A. Holme, A. Eek-Hansen, K. F. Jervell, *Acta Pharmacol. Toxicol.* 50 (1982) 272, zit. Lit.

[5] Verbindung 4 ist durch zutreffende Elementaranalysen belegt. 4: $^1\text{H-NMR}$ (80 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.6\text{--}7.15$ (m, 5 H), 5.48 (q, 1 H, $J = 1$ Hz), 4.81 (s, 2 H), 3.23 (s, 3 H), 2.31 (d, 3 H, $J = 1$ Hz; bei 1 wird dieselbe allylische Kopplung beobachtet); $^{13}\text{C-NMR}$ (20.1 MHz, CDCl_3): $\delta = 166.6$, 155.6, 135.1, 129.0 (2 C), 126.7, 124.3 (2 C), 100.7, 76.6, 57.7, 12.3; UV (CH_3OH): $\lambda_{\text{max}}(\epsilon) = 240$ (10150), 262 (9600) nm; IR (KBr): $\nu = 1660$ cm^{-1} (C=O); MS (70 eV): m/z 218 (14%, M^{+}), 187 (6), 186 (6), 45 (100).

[6] Beispieldweise ausschließliche Reaktion am unsubstituierten Ring-C-Atom und am $\text{C}-\text{CH}_3$ von 1 bei Bromierungen mit *N*-Bromsuccinimid: H. De Geraef, J. Ledrut, G. Combès, *Bull. Soc. Chim. Belg.* 61 (1952) 331; tiefgreifende Oxidationen mit Ce^{IV} oder $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$ oder H_2O_2 : H. Tomankova, J. Zyka, *Microchem. J.* 19 (1974) 86; 20 (1975) 132, 367; S. Saxena, J. D. Pandey, *Z. Anal. Chem.* 262 (1972) 368.

[7] A. R. Boobis, M. J. Brodie, G. C. Kahn, E. L. Toverud, I. A. Blair, *Br. J. Clin. Pharmacol.* 12 (1981) 771; M. Danhof, A. van Zuijen, J. K. Boeijenga, D. D. Breimer, *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 21 (1982) 433; H. Uchino, T. Inaba, W. Kalow, *Xenobiotica* 13 (1983) 155; Hydroxylierung der Phenylgruppe von 1: J. Boettcher, H. Baesemann, R. Schueppel, *Dev. Biochem.* 23 (1982) 329; 13 (1980) 81.

[8] Strom-Spannungs-Kurven gegen die Ag/AgCl/ges. KCl-Elektrode ergeben unter den präparativen Bedingungen (2% KOH in CH_3OH , Pt) Potentiale von 1.43 V für das basische Solvens (auch bei Gegenwart von 0.10 M 4) und 1.30 für eine 0.10 M Lösung von 1 bei Strömen von 2 A (Δ ca. 40 mA/cm²).

[9] Tautomerie von 5: A. R. Katritzky, F. W. Maine, *Tetrahedron* 20 (1964) 299.

[10] 6: $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3 , 22°C): $\delta = 7.8\text{--}7.65$ (m, 4 H), 7.4–7.15 (m, 6 H), 3.90 (≥ 2 H, sehr br. s, $\Delta\nu_{1/2}$ ca. 180 Hz), 3.27 (2 H, br. s, $\Delta\nu_{1/2} = 5$ Hz), 2.32 (6 H, br. s, $\Delta\nu_{1/2} = 5$ Hz); UV (CH_3OH): $\lambda_{\text{max}} = 242$, 260 nm (sh); IR (KBr): $\nu = 3340$ (OH), 1620 (sh), 1610 (sh), 1600, 1550, 1505 cm^{-1} (C=N, C=C); MS (70 eV): m/z 360 (1%, M^{+}), 358 (3), 187 (13), 186 (67), 185 (44), 174 (64), 157 (12), 105 (32), 91 (53), 77 (100); für Verbindung 6 wurde bisher die Diketoform (4,4'-Methylenbis(5-methyl-2-phenyl-2H,4H-pyrazol-3-on)) postuliert: U. Wrzeciono, *Justus Liebigs Ann. Chem.* 1975, 2293, zit. Lit.

[11] L. Knorr, *Justus Liebigs Ann. Chem.* 238 (1887) 137; 293 (1896) 1; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 7: $\delta = 7.5\text{--}7.2$ (m, 5 H), 5.36 (q, 1 H, $J = 1$ Hz), 3.52 (q, 2 H, $J = 7$ Hz), 2.20 (d, 3 H, $J = 1$ Hz), 0.85 (t, 3 H, $J = 7$ Hz); 8: $\delta = 7.5\text{--}7.2$ (m, 5 H), 2.93 (s, 3 H), 2.14 (q, 3 H, $J = 1$ Hz), 1.84 (q, 3 H, $J = 1$ Hz); 9: $\delta = 7.5\text{--}7.2$ (m, 5 H), 4.78 (s, 2 H), 3.23 (s, 3 H), 2.25 (q, 3 H, $J = 1$ Hz), 1.87 (q, 3 H, $J = 1$ Hz); $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch bestimmte Ausbeute von 9 bei 53% Umsatz von 8: 96%.

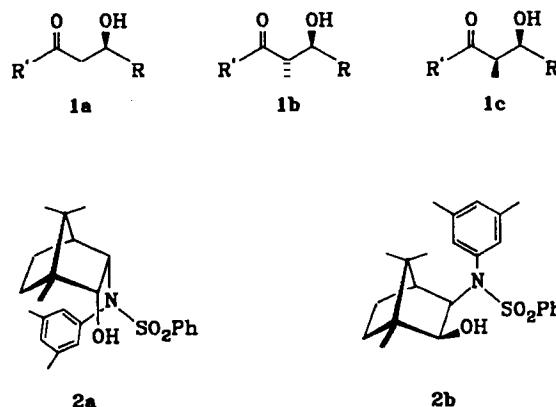
[12] Eine auffällige Parallel ergibt sich zur elektrochemischen Methoxylierung von Amiden. So sind in der Übersicht [1] keine Methoxylierungen von *N*-Ethylamiden beschrieben; die zahlreichen Beispiele betreffen *N*-Methyliamide, cyclische acylierte Amine und Lactame.

[13] H. Sayo, M. Masui, *Chem. Pharm. Bull.* 24 (1976) 2137; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* 1973, 1640: Durch Cyclovoltammetrie (6 V/s, CH_3CN , 0.1 M NaClO_4 vs. SCE) wurden für 1 anodische Potentiale von 1.22 und 1.65 V gemessen; dagegen liegen die anodischen Potentiale von 4-Dimethylamino- sowie 4-Diethylamino-antipyrin erwartungsgemäß niedriger (0.34, 0.85, 1.32 bzw. 0.39, 0.88, 1.18, 1.38 V), und es konnten die blau-violetten Radikalkationen spektroskopisch nachgewiesen werden, aus denen, jetzt unter Beteiligung der C-Methylgruppe (aber nicht der *N*-Methylgruppe), die Zersetzungsprodukte Acetaldehyd und Diethylamin in geringer Ausbeute gebildet wurden.

Enantio- und *anti*-diastereoselektive Aldoladditionen von Acetaten und Propionaten über *O*-Silylketenacetale**

Von Günter Helmchen*, Ulrich Leikauf und Irmtraud Taufer-Knöpfel

Die Strukturelemente in 1a–c kommen in Naturstoffen häufig vor. Ihr direkter Aufbau durch enantio- und diastereoselektive Aldoladdition, in der Regel über Carbonsäurederivate, gelingt ausgezeichnet für 1c^[1]. Für 1a^[2] und 1b^[3] sind direkte Verfahren erst in Ansätzen bekannt; in der Regel werden Umwege gewählt, die langwierig sein können^[4]. Im Zuge unserer Arbeiten über asymmetrische Synthesen mit Enolaten von Estern der Alkohole 2a und 2b^[5] haben wir nun gefunden, daß sich die Aldol-Gruppierungen von 1a und, allerdings nur anhand eines repräsentativen Beispiels beurteilt, von 1b durch TiCl_4 -katalysierte Addition von Aldehyden an *O*-Silylketenacetale (Mukaiyama-Reaktion)^[6] hochselektiv erhalten lassen.



Durch Umsetzung der Acetate 3, $\text{R}^*-\text{OH} = 2\text{a}$ oder 2b , mit Lithiumcyclohexylisopropylamid (LICA) in Tetrahydrofuran (THF) zu Lithiumenolaten 4 und deren Reaktion mit *tert*-Butyldimethylsilylchlorid (TBSCl) resultieren in guter Ausbeute *O*-Silylketenacetale 5^[7]. Diese ergeben mit TiCl_4 -Komplexen achiraler Aldehyde die kristallinen β -Hydroxycarbonsäureester 6 und 7 mit der Diastereoselektivität $> 93 : 7$ (Ausbeute: 50–70%)^[8], während die Lithiumenolate 4 mit Aldehyden unselektiv reagieren (Tabelle 1). Die Diastereomere 6 und 7 können flüssigkeitschromatographisch getrennt werden, was die Bestimmung des Diastereomerenverhältnisses durch Hochdruck(HPLC)- und die Reinisolierung durch Mitteldruckflüssigkeitschromatographie ermöglicht. Im Falle der Mukaiyama-Reaktion läßt sich das Hauptprodukt 6 auch durch Umkristallisieren weitgehend rein erhalten. Die Hydrolyse der Ester 6 (1.25 N methanolische KOH, Raumtemperatur) liefert in quantitativer Ausbeute die Carbonsäuren 8a–d mit bekannter absoluter Konfiguration. Wie zu erwarten war^[5],

[*] Prof. Dr. G. Helmchen [†], Dipl.-Chem. U. Leikauf [†], Dipl.-Chem. I. Taufer-Knöpfel
Institut für Organische Chemie der Universität
Am Hubland, D-8700 Würzburg

[†] Neue Adresse: Organisch-chemisches Institut der Universität
Im Neuenheimer Feld 270, D-6900 Heidelberg

[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie unterstützt. Wir danken Herrn F. Lippert für einige Versuche, Prof. R. Baker, Southampton, für die Mitteilung der optischen Drehung von 19 und Prof. B. Ganem, Cornell University, für 20. Zur Definition der Deskriptoren *syn* und *anti* siehe [4a].