

Cyclit-Reaktionen, II¹⁾**Darstellung von Bausteinen zur Synthese carbocyclischer Furanose-Analoga***Hans Paulsen* und Uwe Maaß*

Institut für Organische Chemie und Biochemie der Universität Hamburg,
Martin-Luther-King-Platz 6, D-2000 Hamburg 13

Eingegangen am 21. April 1980

Alle vier isomeren Hydroxycyclopentenmethanole **6a** bis **9a** sind durch Allylhydroxylierung der Epoxide **2** und **4** mit Phenylselenid gut zugänglich. Das Paar **8a** und **9a** wurde auf einem zweiten Weg aus **11** über **15** synthetisiert. **6a** bis **9a** sind zu carbocyclischen Furanosen funktionalisierbar, wie die Gewinnung von **20** zeigt. Aus den Dicarbonsäure-diethylestern **23** und **33** sind Modelle für carbocyclische Ketofuranosen darstellbar.

Cyclitol Reactions, II¹⁾**Preparation of Building Units for Synthesis of Carbocyclic Furanose Analoga**

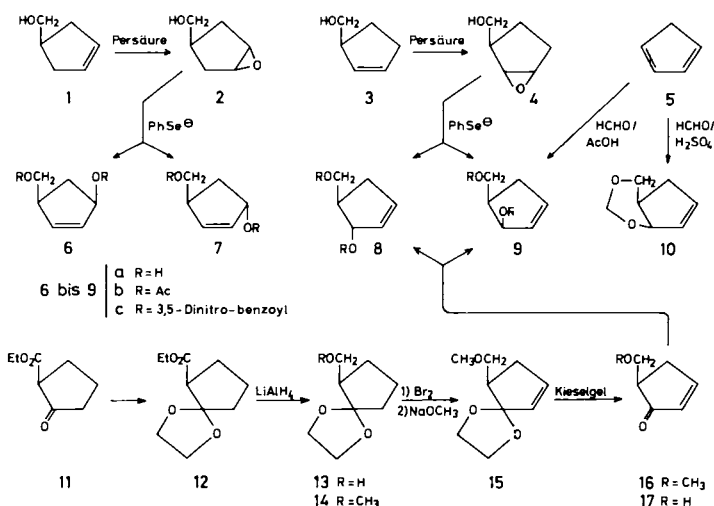
The four isomeric hydroxycyclopentenmethanols **6a** to **9a** can easily be made by allylhydroxylation of the epoxides **2** and **4** with phenyl selenide. In a second way the pair **8a** and **9a** has been synthesized from **11** via **15**. As the preparation of **20** demonstrates, the functionalisation of **6a** to **9a** to carbocyclic furanoses is possible. The dicarboxylic diethyl esters **23** and **33** can be converted into models for carbocyclic ketofuranoses.

Carbocyclische Strukturanaloga von Sacchariden, bei denen der Sauerstoff des Furanose- oder Pyranoserings durch eine Methylen-Gruppe ersetzt ist, haben in letzter Zeit verstärktes Interesse gefunden^{2,3,4)}. Wegen der sterischen Ähnlichkeit, aber unterschiedlichen Reaktivität am anomeren Zentrum, sind Inhibierungswirkungen im Vergleich mit den natürlichen Verbindungen zu erwarten. So weist das Aristeromycin⁵⁾, ein carbocyclisches Analogon des Adenosins, eine starke antibiotische Wirksamkeit auf⁶⁾. Eine Reihe von carbocyclischen Analoga, insbesondere Nucleosidanaloga, wurden bisher synthetisiert und erwiesen sich größtenteils als biologisch aktive Substanzen.

In den vorliegenden Untersuchungen werden reaktive Cyclopenten-Derivate synthetisiert, die sich zur weiteren Funktionalisierung zu carbocyclischen Furanose-Analoga eignen.

Eine Funktionalisierung zu den verschiedensten Isomeren sollte besonders gut bei den 4 isomeren Cyclopenten-Derivaten **6a** bis **9a** möglich sein, die bereits eine gewünschte Hydroxymethyl-Seitenkette enthalten. Die Cyclopenten-Derivate sind durch einfache *Prins*-Reaktion aus Cyclopentadien und Formaldehyd in Essigsäure zugänglich⁷⁾. Es gelang, diese Reaktion so zu optimieren, daß die Diacetate **6b** bis **9b** nach Destillation in 30% Ausbeute erhalten werden können. Man erhält allerdings ein Isomereengemisch, das zum Gemisch der Diole **6a** bis **9a** hydrolysiert werden kann.

Das Isomerenverhältnis wird gaschromatographisch wie folgt bestimmt: **6a:7a:8a:9a** wie 38:37:13:12. Durch Chromatographie lassen sich leicht die *cis*-Dirole **6a** + **9a** von den *trans*-Diolen **7a** + **8a** trennen. Die weitere Auftrennung der Paare ist schwierig. Sie gelingt jedoch chromatographisch über die 3,5-Dinitrobenzoate **6c** bis **9c**. Auf diesem Wege konnten alle vier Isomeren eindeutig charakterisiert und zugeordnet werden. Bei der *Prins*-Reaktion von **5** mit Formaldehyd bei Gegenwart von Schwefelsäure ist das Acetal **10** zu isolieren⁸⁾. Bei der Hydrolyse von **10** erhält man aber keineswegs reines **9a**, sondern infolge von Isomerisierungen bei der Hydrolyse werden wiederum alle Isomeren **6a** bis **9a** gebildet.

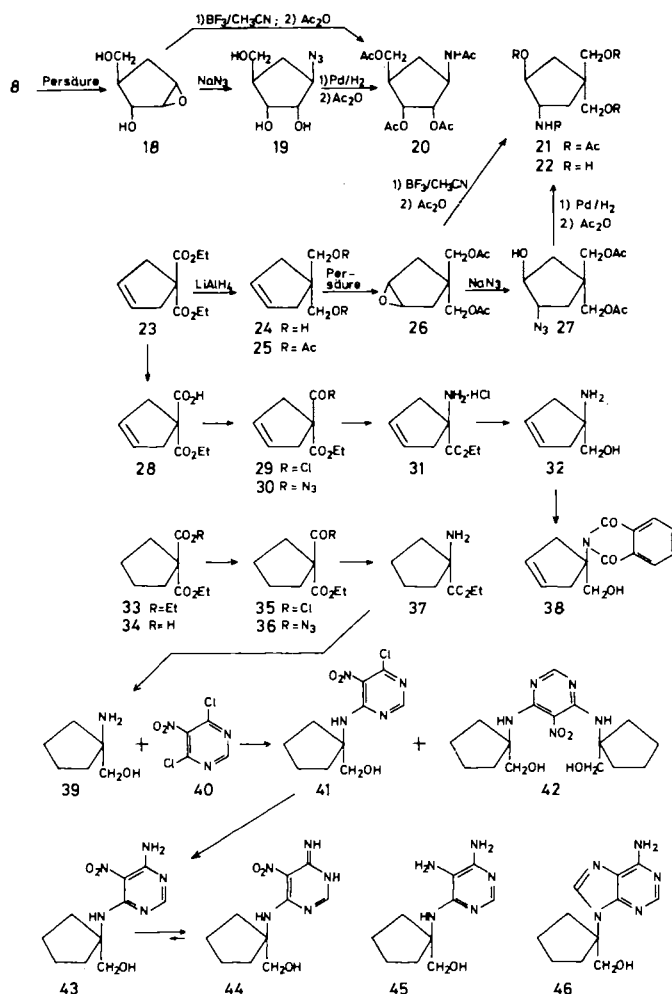


Eine Synthese, die auf besserem Wege zu einheitlichen Produkten führt, geht von den bekannten Cyclopenten-Derivaten **1**^{9,10)} und **3**¹¹⁾ aus. Die Epoxidierung von **1** und **3** mit *m*-Chlorperbenzoesäure liefert in beiden Fällen ein *cis-trans*-Gemisch der Epoxide **2** und Epoxide **4**. Nach *Sharpless*¹²⁾ lassen sich Epoxid-Gruppierungen mit Phenylselenid unter milden Bedingungen in Allylalkohol-Gruppierungen umwandeln. Diese Reaktion gelingt in befriedigender Weise auch mit **2** und **4**. Mit Phenylselenid, das durch Reduktion von Diphenyl-diselenid mit Natriumborhydrid freigesetzt wird, und anschließende Oxidation mit H₂O₂ erhält man aus dem *cis-trans*-Gemisch **2** das Gemisch **6** + **7** und entsprechend aus den *cis-trans*-Formen von **4** das Gemisch **8** + **9**. Das Phenylselenid öffnet bei **2** und bei **4** offenbar selektiv den Epoxidring. Durch H₂O₂ wird die eingeführte Phenylseleno-Gruppe oxidiert, und es kommt zur spontanen Abspaltung von Phenylselenoxid unter Ausbildung der neuen allylischen Doppelbindung. Durch überschüssiges H₂O₂ wird das Phenylselenoxid zu phenylseleniger Säure weiter oxidiert.

Da *cis*- und *trans*-Dirole, wie bereits gezeigt wurde, gut zu trennen sind, ist eine leichte chromatographische Auftrennung von **6** und **7**, sowie von **8** und **9** möglich. Damit stehen alle Isomeren **6a** bis **9a** in reiner Form in ausreichender Menge zur Verfügung.

Für die Darstellung des besonders interessierenden Isomerenpaares **8a** + **9a** wurde noch ein zweiter Syntheseweg aufgefunden. Dieser ging von dem leicht zugänglichen

Oxocyclopentan-carbonsäureester **11** aus, der zunächst in das cyclische Acetal **12** übergeführt und zum Alkohol **13** reduziert wurde. Die freie Hydroxylgruppe mußte jetzt durch Methylierung zu **14** geschützt werden. Durch Bromierung von **14** in Ethylen-glycol¹³⁾ ergab sich ein Bromid, aus dem ohne weitere Reinigung mit Natriummethylat in DMSO Bromwasserstoff eliminiert wurde. Man erhielt so in guter Ausbeute das ge-wünschte ungesättigte Acetal **15**, das sich leicht mit feuchtem Kieselgel zum Enon **16** hydrolysieren ließ. Die schwierige Etherspaltung in **16** gelingt mit Trimethylsilyliodid¹⁴⁾ und führt in 90% Ausbeute zu **17**. Bei der Reduktion von **17** mit Lithiumaluminiumhy-drid erhält man das Gemisch **8a** + **9a** im Verhältnis 1:1, das, wie bereits ausgeführt, chromatographisch gut zu trennen ist.



Ein Beispiel für die weitere Funktionalisierung sei mit dem Diol **8** gegeben. Die Umsetzung von **8** mit *m*-Chlorperbenzoesäure führt stereoselektiv zum Epoxid **18**. Dieses kann wiederum selektiv mit Natriumazid zum carbocyclischen Ribofuranosylazid **19** geöffnet werden. Reduktion von **19** und anschließende Acetylierung ergibt **20**. Ein günstigerer Weg ist noch die Epoxidöffnung von **18** mit $\text{BF}_3/\text{CH}_3\text{CN}^{15)}$ und anschließende Acetylierung, wobei gleichfalls die Komponente **20** erhalten wird, die die wichtige Zwischenstufe in der Synthese von *Shealy* und *Clayton*³⁾ zum carbocyclischen Adenosin darstellt.

Im weiteren wurden Cyclopentan-Derivate synthetisiert, die zwei funktionelle Gruppen an einem Ring-C-Atom besitzen. Diese Verbindungstypen können als Ausgangsprodukte für die Gewinnung carbocyclischer Ketofuranosen oder verwandter Modellsubstanzen dienen. Ketofuranose-Ringe sind in den Antibiotika Nucleocidin¹⁶⁾ und Angustmycin¹⁷⁾ aufgefunden worden.

Der Dicarbonsäureester **23**⁹⁾ läßt sich mit LiAlH_4 zum Diol **24** reduzieren. Dessen Diacetat **25** liefert mit *m*-Chlorperbenzoesäure das Epoxid **26**. Die Epoxidöffnung mit Natriumazid ergibt **27**, das zu **21** reduziert und acetyliert wird. Auch hier ist es günstiger, die Epoxidöffnung von **26** mit $\text{BF}_3/\text{CH}_3\text{CN}^{15)}$ durchzuführen, um direkt zu **21** zu gelangen. Die alkalische Spaltung von **21** liefert **22**, das eine Modellsubstanz für eine carbocyclische Ketofuranose darstellt.

Aus **23** wurde ferner der Monoester **28** hergestellt, aus dem das Säurechlorid **29** erhältlich ist. Nach Überführung in das Säureazid **30** und anschließendem Curtius-Abbau gelangt man zum Aminoester **31**, der bei sorgfältiger Einhaltung der Reaktionsbedingungen praktisch rein erhalten werden kann. Reduktion mit Lithiumalanat führt dann zum Aminoalkohol **32**. Zur weiteren Funktionalisierung und Einführung einer Hydroxymethyl-Seitenkette sollte **32** einer *Prins*-Reaktion unterworfen werden. Hierfür wurde das aus **32** erhältliche geschützte Phthalimido-Derivat **38** eingesetzt. Die Umsetzung von **38** mit Formaldehyd verlief jedoch unbefriedigend.

Um die Reaktivität der tertiären Aminogruppe in **32** zu überprüfen, wurde in einer parallelen, analogen Reaktionsfolge aus dem gesättigten Dicarbonsäureester **33**¹⁸⁾ über **35** und **37** der Aminoalkohol **39** hergestellt. Es zeigte sich, daß die Aminogruppe in **39** für die Anknüpfung einer Nucleobase nur eine sehr geringe Reaktivität aufwies. 4-Amino-6-chlor-5-nitropyrimidin und 5-Amino-4,6-dichlorpyrimidin, die mit Cyclopentylamin sehr leicht reagieren, waren mit **39** nicht zur Reaktion zu bringen. Nur das äußerst reaktive 4,6-Dichlor-5-nitropyrimidin (**40**) reagierte zum Addukt **41**. Als Nebenprodukt wird in kleiner Menge hierbei auch das Disubstitutionsprodukt **42** erhalten.

Durch Umsetzung von **41** mit Ammoniak ergibt sich das Amin **43**, das nach den NMR- und IR-Daten ungewöhnlicherweise in der tautomeren Iminoform **44** vorliegt. Die Reduktion von **44** liefert **45**, mit dem durch Reaktion mit Orthoameisensäure-triethylester der Ringschluß zum Adenin-System in **46** vollzogen werden kann.

Dem *Fonds der Chemischen Industrie* sind wir für die Unterstützung der Untersuchungen zu Dank verpflichtet.

Experimenteller Teil

Alle Reaktionen wurden dünnsschichtchromatographisch auf Aluminiumfolie (Kieselgel Merck 60F₂₅₄) verfolgt. Schichtchromatographie: DC-Fertigplatten (Kieselgel 60F₂₅₄, 2 mm). Säulenchromatographie: Kieselgel 60F₂₅₄ (70 – 230 mesh, ASTM). Laufmittel: Methylenchlorid/Methanol 90:10, 95:5 und 99:1; Methylenchlorid/Aceton 95:5. Anfärbung: Alkalische KMnO₄/NaIO₄-Lösung, konz. H₂SO₄ (180 °C), UV-Licht und Ninhydrin. – IR: Perkin-Elmer 297 und 399. – ¹H-NMR: Perkin-Elmer R 32 und Bruker WH 270; innerer Standard TMS. – Gasschromatographie: Perkin-Elmer F 20.

Prins-Reaktion mit Cyclopentadien zu 6b bis 9b: In einem 500-ml-Dreihalskolben werden unter Rühren 31.3 g (1.04 mol) Paraformaldehyd und 135 mg *p*-Toluolsulfonsäure in 300 ml (5.25 mol) Eisessig suspendiert. Es wird bei 60 – 70 °C gerührt, bis eine klare Lösung entstanden ist. Nach dem Abkühlen wird eine Lösung von 91 g (1.38 mol) Cyclopentadien (frisch destilliert) in 200 ml (3.5 mol) Eisessig zugetropft, wobei die Temperatur nicht über 35 °C steigen soll. Nach Zugabe von 1.0 g NaHCO₃ wird die Essigsäure im Rotationsverdampfer (Heizbad max. 60 °C) abgezogen. Der Rückstand wird in Ether aufgenommen, filtriert, mit gesättigter NaHCO₃-Lösung entsäuert, mit wenig Wasser gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Abziehen des Ethers ergibt sich 159.9 g Öl, das in 200 ml absol. Pyridin gelöst, auf – 10 °C abgekühlt und tropfenweise mit 131 g (1.28 mol) Acetanhydrid versetzt wird (Temp. – 5 °C). Es wird 24 h bei Raumtemp. gerührt, eingengt und mehrfach mit Toluol abgezogen. Der dunkelbraune, flüssige Rückstand (158 g) wird i. Hochvak. fraktionierend destilliert. Die Fraktionen von 58 – 76 °C/0.09 – 0.01 Torr werden vereinigt und erneut destilliert. Ausb. 59.9 g (29%). Sdp. 64 – 67 °C/0.05 – 0.06 Torr.

C₁₀H₁₄O₄ (198.2) Ber. C 60.59 H 7.12 Gef. C 60.13 H 7.24

Gemisch der Hydroxycyclopentenmethanole 6a bis 9a: 10 g (0.05 mol) des Diacetatgemisches der Prins-Reaktion 6b bis 9b werden mit 420 ml Methanol/Wasser/Triethylamin (5:4:1) versetzt und 48 h bei Raumtemp. stengelassen. Die Lösung wird eingengt und i. Hochvak. destilliert. Die Hauptfraktion geht bei 83 – 86 °C/0.1 – 0.2 Torr über. Ausb. 5.43 g (94%).

C₆H₁₃O₂ (114.1) Ber. C 63.14 H 8.83 Gef. C 62.56 H 8.86

Zur Bestimmung des Isomerenverhältnisses wird das Gemisch 6a bis 9a mit Pt-Katalysator zu den gesättigten Hydroxycyclopentanmethanolen hydriert. Diese werden in die Trifluoracetate übergeführt und gaschromatographisch analysiert (Kapillarsäule 50 m, QF1, 135 °C). Die Zuordnung der hydrierten Produkte erfolgt durch auf anderem Wege dargestellte Vergleichsproben. Das Verhältnis 6a:7a:8a:9a ergibt sich aus dieser Untersuchung zu 38:37:13:12.

Gewinnung der Bis-3,5-dinitrobenzoesäureester 6c bis 9c: Für die weitere Trennung wird das Diolgemisch 6a bis 9a eingesetzt. Durch Säulenchromatographie (CHCl₃/MeOH 9:1) lassen sich die *cis*-Verbindungen 6a + 9a (schnellere Substanz) von den *trans*-Verbindungen 7a + 8a trennen. Jeweils 200 mg der *cis*-Dirole und *trans*-Dirole werden mit 3,5-Dinitrobenzoylchlorid/Pyridin in Bis-3,5-dinitrobenzoesäureester übergeführt. Die Gemische 6c + 9c und 7c + 8c werden jeweils durch präparative Schichtchromatographie aufgetrennt. Es ist dreimalige Entwicklung in Cyclohexanon/CCl₄/Essigester (10:75:15) notwendig. Die vier reinen Ester werden aus Essigester umkristallisiert und NMR-spektroskopisch zugeordnet. Schmp.: 6c: 164.0 – 165.0 °C, 7c: 163.0 – 163.5 °C, 8c: 136.5 – 137.0 °C, 9c: 144.5 – 145.5 °C.

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃): 6c: δ = 1.94 sex u. 2.85 sex (4-H, 4'-H), 3.31 m (5-H), 4.49 q u. 4.58 q (CH₂OR), 6.07 m (3-H), 6.17 m (2-H), 6.25 m (1-H). 7c: δ = 2.21 – 2.44 m (4-H, 4'-H), 3.57 m (5-H), 4.45 q u. 4.52 q (CH₂OR), 6.21 – 6.09 m (2-H, 3-H), 6.77 m (1-H). 8c: δ = 2.30 m (5-H), 2.90 – 3.07 m (4-H, 5'-H), 4.47 q u. 4.64 q (CH₂OR), 5.96 m, 6.09 m u. 6.32 m (1-H, 2-H,

3-H). **9c**: δ = 2.54 m (5-H), 2.77 m (5'-H), 3.13 sex (4-H), 4.67 d (CH_2OR), 6.01 m, 6.23 m u. 6.34 m (1-H, 2-H, 3-H).

$\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_{12}$ (502.4) Ber. C 47.82 H 2.81 N 11.15

6c: Gef. C 47.90 H 2.85 N 10.93

7c: Gef. C 47.77 H 2.84 N 10.93

8c: Gef. C 47.83 H 2.93 N 10.79

9c: Gef. C 47.86 H 2.87 N 10.98

cis/trans-3,4-Epoxy-1-cyclopentanmethanol (**2**): Eine Lösung von 2.0 g (20.4 mmol) 3-Cyclopenten-1-methanol (**1**)^{9,10} in 4 ml absol. CH_2Cl_2 wird zu einer auf 0°C gekühlten Suspension von 4.3 g (24.9 mmol) *m*-Chlorperbenzoesäure in 40 ml CH_2Cl_2 getropft. Die Kühlung wird entfernt und 20 h bei Raumtemp. gerührt. Es wird filtriert und mit 10 ml einer 20proz. Natriumsulfatlösung 1 h kräftig gerührt. Die organische Phase wird abgetrennt und die wäßrige Phase viermal mit je 20 ml CH_2Cl_2 geschüttelt. Die organischen Phasen werden vereinigt, 1 h mit 3 g $\text{Ca}(\text{OH})_2$ gerührt, filtriert, über MgSO_4 getrocknet, i. Vak. eingeeengt und i. Hochvak. destilliert. Sdp. 55°C/0.1 Torr. Ausb. 2.1 g (90%); DC ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 10:1): Zwei Substanzen 1:1 (R_F 0.34 und 0.47).

$\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_2$ (114.1) Ber. C 63.14 H 8.83 Gef. C 63.29 H 9.05

cis/trans-2,3-Epoxy-1-cyclopentanmethanol (**4**): Die Darstellung erfolgt analog wie für **2** beschrieben, aus 2-Cyclopenten-1-methanol (**3**). Farblose Flüssigkeit: Sdp. 48°C/0.03 Torr. Ausb. 2.2 g (94%).

$\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_2$ (114.1) Ber. C 63.14 H 8.83 Gef. C 63.43 H 8.81

cis/trans-4-Hydroxy-2-cyclopenten-1-methanol (**6a**) und (**7a**): Eine Lösung von 1.2 g (4 mmol) Diphenyldiselenid in 10 ml absol. Ethanol wird im Stickstoffstrom portionsweise mit insgesamt 0.31 g (8.1 mmol) NaBH_4 versetzt. Nach beendeter Zugabe wird die gelbe Lösung entfärbt. Es wird 0.81 g (7.1 mmol) **2** zugegeben und 0.5 h unter Rückfluß erhitzt. Unter Eiskühlung werden dann langsam 7.6 ml 30proz. H_2O_2 -Lösung zugetropft, wobei die Temp. nicht über 15°C steigen soll. Es wird 1 h bei Raumtemp. gerührt und i. Hochvak. ohne zu heizen eingeeengt. Der Rückstand wird in 5 ml Wasser aufgenommen, mit NaCl gesättigt und mehrfach mit Ether extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt, mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und eingeeengt. Destillation des Rückstandes in einer Sublimationsapparatur liefert 380 mg (47%) des Diolgemisches, das chromatographisch ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 9:1) aufgetrennt wird. Ausb. 190 mg **6a** (24%), 180 mg **7a** (23%).

$\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_2$ (114.1) Ber. C 63.14 H 8.83

6a: Gef. C 62.70 H 8.50

7a: Gef. C 62.90 H 8.70

trans/cis-2-Hydroxy-3-cyclopenten-1-methanol (**8a**) und (**9a**)

a) Die Darstellung erfolgt analog wie bei **6a** und **7a** beschrieben aus **4**. Ausb. 480 mg (56%), die chromatographisch in **8a** und **9a** aufgetrennt werden.

b) Aus **17**: Eine Lösung von 1.4 g (12.5 mmol) **17** in 50 ml absol. Ether wird langsam zu einer Suspension von 0.4 g (10.5 mmol) LiAlH_4 in 100 ml absol. Ether getropft, die im Eis/Kochsalz-Bad auf -15°C gekühlt wird. Es wird 4 h bei 0°C gerührt und dann unter Eiskühlung 1 ml einer 15proz. NaOH-Lösung zugetropft, die mit Na_2SO_4 gesättigt ist. Die Etherphase wird dekantiert und der Rückstand wird viermal mit je 100 ml Ether in der Wärme extrahiert. Die Etherphasen werden vereinigt, über MgSO_4 getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wird chromatographisch getrennt ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 9:1). Ausb. 400 mg (28%) **8a** und 450 mg (32%) **9a**.

$\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_2$ (114.1) Ber. C 63.13 H 8.83

8a: Gef. C 62.80 H 8.50

9a: Gef. C 62.85 H 8.60

2-Oxo-1-cyclopentancarbonsäure-ethylester-ethylenacetal (12): 2-Oxo-1-cyclopentancarbonsäure-ethylester (**11**) wird nach *Eschenmoser*¹⁹⁾ mit Ethylenglycol und *p*-Toluolsulfonsäure in Benzol umgesetzt, wobei das Wasser azeotrop abdestilliert wird. Ausb. 56%; Sdp. 82–83°C/0.1 Torr. – ¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃): δ = 1.27 t (OCH₂CH₃), 1.55–2.20 m (CH₂, 6H), 2.27–2.39 m (CH, 1H), 3.93 m (CH₂, 4H, Acetal), 4.16 q (OCH₂CH₃).

C₁₀H₁₆O₄ (200.2) Ber. C 59.98 H 8.05 Gef. C 59.81 H 8.31

2-Hydroxymethyl-1-cyclopentanon-ethylenacetal (13): Zu einer Suspension von 6.6 g (173.9 mmol) LiAlH₄ in 500 ml absol. Ether werden 43.1 g (215 mmol) **12**, gelöst in 300 ml absol. Ether, langsam getropft. Die Temperatur wird hierbei auf –5°C gehalten. Es wird 2 h bei –5°C und 10 h bei Raumtemp. gerührt. Unter Eiskühlung werden 18 ml 15proz. NaOH-Lösung, die mit Na₂SO₄ gesättigt ist, zugetropft. Die Etherphase wird abgetrennt, der Rückstand dreimal mit je 150 ml Ether extrahiert, die organischen Phasen vereinigt, über MgSO₄ getrocknet, eingengt und i. Vak. destilliert. Ausb. 31.1 g (91.5%); Sdp. 112–113°C/15 Torr. – ¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃): δ = 1.45–1.95 m (CH₂, 6H), 2.06–2.22 m (CH, 1H), 3.26 s (OH), 3.63 m (CH₂OH, 2H), 3.94 m (CH₂, 4H, Acetal).

C₈H₁₄O₃ (158.2) Ber. C 60.74 H 8.92 Gef. C 60.85 H 8.97

2-Methoxymethyl-1-cyclopentanon-ethylenacetal (14): 2.68 g (112 mmol) NaH werden in 50 ml absol. Benzol suspendiert und langsam eine Lösung von 13.67 g (86.4 mmol) **13** in 10 ml Benzol zugetropft. Es wird 2 h bei 35°C gerührt und unter Eiskühlung 21.3 g (150 mmol) Methyljodid zugetropft. Nach 1 h Rühren bei Raumtemp. wird in 150 ml Eiswasser gegeben. Die organische Phase wird abgetrennt und die wäßrige dreimal mit je 100 ml Ether ausgeschüttelt. Die organischen Phasen werden zweimal mit je 15 ml Wasser und mit 50 ml gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und i. Vak. eingengt. Nach Destillation ergeben sich 9.34 g (62.8%) einer farblosen Flüssigkeit. Sdp. 94–97°C/10 Torr. – ¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃): δ = 1.41–2.07 m (CH₂, 6H), 2.27 m (CH, 1H), 3.32 q u. 3.51 q (CH₂OCH₃), 3.36 s (OCH₃), 3.94 m (CH₂, 4H, Acetal).

C₉H₁₆O₃ (172.2) Ber. C 62.77 H 9.36 Gef. C 62.70 H 9.22

5-Methoxymethyl-2-cyclopenten-1-on-ethylenacetal (15): 8.82 g (51.2 mmol) **14** werden in 70 ml Glycol suspendiert. Unter kräftigem Rühren werden 8.18 g (51.2 mmol) Brom so zugetropft, daß stets eine schwache Braunfärbung erhalten bleibt. Die Temp. wird durch Kühlen im Wasserbad auf 16–20°C gehalten. Es wird 15 min gerührt und dann schnell in eine Suspension von 13 g Na₂CO₃ in 100 ml Petrolether eingetropft. Nach 1 h intensiven Rührens werden 50 ml Wasser zugegeben. Die organische Phase wird abgetrennt, die wäßrige Phase 6mal mit je 50 ml Ether ausgeschüttelt. Die organischen Phasen werden vereinigt, über MgSO₄ getrocknet und ohne Heizung im Rotationsverdampfer i. Vak. eingengt. Ausb. 12.2 g (95%) farblose Flüssigkeit, die sich nach einiger Zeit violett färbt und daher unmittelbar weiter verarbeitet wird. 12 g (ca. 48 mmol) des Bromierungsproduktes werden in 10 ml absol. DMSO gelöst und zu einer Suspension von 8.0 g (148 mmol) CH₃ONa in 60 ml DMSO so zugetropft, daß die Temp. nicht über 20°C steigt. Es wird 8 h bei Raumtemp. gerührt. Der dunkelbraune Ansatz wird in 100 ml Eiswasser gegeben. Nach der Sättigung mit NaCl wird 6mal mit je 150 ml CH₂Cl₂ ausgeschüttelt. Die organische Phase wird eingengt und destilliert. Das bei 98–100°C/11 Torr übergehende Destillat enthält noch DMSO. Das Produkt wird daher an desaktiviertem Kieselgel chromatographisch gereinigt (CH₂Cl₂/MeOH 10:0.1; 1proz. Zusatz von NEt₃). Ausb. 5.67 g (65%); Sdp. 98–99°C/11 Torr. – ¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃): δ = 2.22 m (CH, 1H), 2.59 m (CH₂, 2H), 3.39 q u. 3.60 q (CH₂OCH₃), 3.39 s (OCH₃), 4.00 m (CH₂, 4H, Acetal), 5.70 dt u. 6.09 dt (Olefin-H).

C₉H₁₄O₃ (170.2) Ber. C 63.51 H 8.29 Gef. C 63.37 H 8.42

5-Methoxymethyl-2-cyclopenten-1-on (16): 15 g Kieselgel (KG 60, Merck) werden in 200 ml CH_2Cl_2 suspendiert. Nach Zugabe von 1.5 g einer 10proz. wäßrigen Oxalsäurelösung wird bis zum Verschwinden der Wasserphase gerührt (10 min). Es werden 5.67 g (33.3 mmol) **15** zugefügt und gerührt, bis im DC kein **15** mehr nachweisbar ist (1 h). Nach Zugabe von 0.5 g NaHCO_3 wird 15 min bei Raumtemp. gerührt und über eine Fritte abgesaugt. Die organische Phase wird eingeeengt und i. Vak. destilliert. Ausb. 4.1 g (97.6%); Sdp. $87-92^\circ\text{C}/15$ Torr. – $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.27-2.83$ m (CH_2 , CH, 3 H), 3.18 s (OCH_3), 3.48 m (CH_2OCH_3), 6.04 dt u. 7.63 dt (Olefin-H).

$\text{C}_7\text{H}_{10}\text{O}_2$ (126.2) Ber. C 66.64 H 7.99 Gef. C 66.71 H 8.25

5-Hydroxymethyl-2-cyclopenten-1-on (17): In einem Zweihalskolben werden 2.0 g (15.8 mmol) **16** in 50 ml CCl_4 gelöst. Es wird mit Stickstoff gespült und dann mit einem Septum verschlossen. Mit Hilfe einer Injektionsspritze werden langsam 3.4 g (17 mmol) Trimethylsilyliodid zugetropft. Es wird langsam auf 50°C erhitzt und bei 50°C 20 h gerührt. Unter Kühlung werden 10 ml gesättigte NaHCO_3 -Lösung zugetropft, ohne daß die Temp. über 5°C steigt. Die organische Phase wird abgetrennt und die wäßrige Phase 6mal mit je 50 ml CH_2Cl_2 ausgeschüttelt. Alle organischen Phasen werden vereinigt, mit 50 ml 10proz. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung gerührt, über MgSO_4 getrocknet und i. Vak. destilliert. Ausb. 1.6 g (90%); Sdp. $104-106^\circ\text{C}/15$ Torr. – $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.43-2.62$ m (CH_2 , 2 H), 2.86 dt (CH, 1 H), 3.11 breit (OH), 3.70 q u. 3.83 q (CH_2OH), 6.13 dt u. 7.72 dt (Olefin-H).

$\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_2$ (112.1) Ber. C 64.27 H 7.19 Gef. C 64.35 H 7.24

3*t*,4*t*-Epoxy-2*t*-hydroxy-1*r*-cyclopentanmethanol (18) 2.8 g (24.5 mmol) **8** werden, wie bei der Darstellung von **2** beschrieben, mit 6.1 g (35 mmol) *m*-Chlorperbenzoesäure umgesetzt. Man erhält 2.24 g (70.2%) eines hellgelben Sirups, der ohne weitere Reinigung nach Weg a) oder b) weiterverarbeitet wird.

2*t*,3*t*-Diacetoxy-1*r*-acetoxymethyl-4*c*-(acetylamino)cyclopentan (20)

a) 1.0 g (7.7 mmol) **18** werden mit 2.0 g (15.4 mmol) NaN_3 und 2.0 g NH_4Cl in 20 ml absol. Ethanol 16 h unter Rückfluß erhitzt. Es wird im Rotationsverdampfer i. Vak. eingeeengt. Der feste Rückstand wird in 5 ml Wasser aufgenommen und kontinuierlich mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die organische Phase wird abgetrennt, getrocknet und eingeeengt. Ausb. 0.31 g (23.2%) zähflüssiges Produkt, das im DC ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 9:1) einen Fleck zeigt. IR (Film): 2103 cm^{-1} (N_3). Der Rückstand wird in 50 ml Ethanol gelöst, mit 2 ml CHCl_3 und 0.5 g Pd/C (5%) versetzt und hydriert. Nach beendeter Wasserstoffaufnahme wird über Celite filtriert und i. Vak. eingeeengt. Ausb. 0.28 g (98%). Der Sirup wird in 10 ml Pyridin gelöst, mit 4 ml Acetanhydrid versetzt und 20 h gerührt. Es wird i. Vak. eingeeengt und der erhaltene Sirup säulenchromatographisch gereinigt ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 9.5:0.5). Die Fraktionen mit **20** werden eingeeengt, in wenig Ethanol gelöst, durch Watte filtriert und dann 24 h i. Hochvak. bei 30°C getrocknet. Ausb. 0.56 g (94%) Sirup.

b) Eine Lösung von 1.0 g (7.7 mmol) **18** (Rohprodukt) in 30 ml absol. Acetonitril wird mit 8 ml einer 50proz. BF_3 -Etherat-Lösung (Merck) versetzt und 20 h bei Raumtemp. gerührt. Es wird in 50 ml gesättigte NaHCO_3 -Lösung eingetropft und gerührt, bis die CO_2 -Entwicklung aufhört. Es wird 6mal mit je 100 ml Ether ausgeschüttelt. Die organischen Phasen werden vereinigt, über MgSO_4 getrocknet und i. Vak. eingeeengt. Ausb. 0.76 g (52%) Sirup. Der Rückstand wird wie unter a) beschrieben nachacetyliert und aufgearbeitet. Das Produkt ist mit dem nach a) erhaltenen identisch. Ausb. 1.18 g (93%). – IR: 3380, 3360, 3280, 3075, 2950, 2890, 1730, 1670, 1655, 1550, 1435, 1365, 1235, 1145, 1135, 1075, 1040, 920, 735 cm^{-1} .

$\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{NO}_7$ (315.3) Ber. C 53.33 H 6.71 N 4.44 Gef. C 53.27 H 6.43 N 4.32

3-Cyclopenten-1,1-dimethanol (24): Eine Lösung von 20.0 g (94.2 mmol) 3-Cyclopenten-1,1-dicarbonsäure-diethylester (**23**)⁹⁾ in 100 ml absol. THF wird zu einer auf 0°C gekühlten Suspension von 4.28 g (113 mmol) LiAlH₄ in 300 ml THF getropft. Es wird 2 h bei 0°C und 20 h bei Raumtemp. gerührt. Unter Eiskühlung werden 15 ml 15proz. NaOH-Lösung (gesättigt mit Na₂SO₄) zugetropft. Der Niederschlag wird dekantiert und dreimal mit je 150 ml THF extrahiert. Die organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und i. Vak. eingengt. Der Rückstand wird i. Hochvak. destilliert. Ausb. 10.3 g (85.5%); Sdp. 90–92°C/0.06 Torr. – ¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃): δ = 2.23 s (CH₂, 4H), 3.37 t (OH), 3.71 d (CH₂OH), 5.64 s (Olefin-H).

C₇H₁₂O₂ (128.2) Ber. C 65.59 H 9.44 Gef. C 65.28 H 9.34

4,4-Bis(acetoxymethyl)-1-cyclopenten (25): 10.32 g (80.5 mmol) **24** werden in 20 ml NEt₃ suspendiert. Nach Zugabe von 20.4 g (200 mmol) Acetanhydrid werden unter Eiskühlung portionsweise insgesamt 0.5 g (4 mmol) 4-(Dimethylamino)pyridin zugegeben und 16 h bei Raumtemp. gerührt. Es wird i. Hochvak. eingengt, mit 20 ml 2 N HCl versetzt und mehrfach mit CH₂Cl₂ ausgeschüttelt. Die organische Phase wird mit NaHCO₃ entsäuert, über MgSO₄ getrocknet und dann i. Hochvak. destilliert. Ausb. 16.76 g (98.1%); Sdp. 78–84°C/0.03 Torr. – ¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃): δ = 1.98 s (CH₂, 4H), 2.00 s u. 2.18 s (OAc), 3.96 s (CH₂OAc), 5.51 s (Olefin-H).

C₁₁H₁₆O₄ (212.3) Ber. C 62.25 H 7.60 Gef. C 62.18 H 7.63

1,1-Bis(acetoxymethyl)-3,4-epoxycyclopentan (26): Die Darstellung aus **25** erfolgt analog der von **2**. Ausb. 69%, farblose Flüssigkeit, Sdp. 102–103°C/0.03 Torr. – ¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃): δ = 1.91–2.13 m (CH₂, 4H), 2.03 s u. 2.06 s (OAc), 3.52 s (3-H, 4-H), 3.92 s u. 3.97 s (CH₂OAc).

C₁₁H₁₆O₅ (228.2) Ber. C 57.89 H 7.07 Gef. C 57.81 H 6.96

4c-Acetoxy-1r,1t-bis(acetoxymethyl)-3t-(acetylaminocyclopentan (21)

a) 1.2 g (5.3 mmol) **26** werden mit 1.5 g (23.1 mmol) NaN₃ und 1.5 g NH₄Cl in 15 ml Ethanol gelöst und 2 d unter Rückfluß erhitzt. Es wird i. Vak. eingengt, in 30 ml Wasser aufgenommen und viermal mit je 100 ml CH₂Cl₂ ausgeschüttelt. Die organische Phase wird über MgSO₄ getrocknet und i. Vak. eingengt. Ausb. 1.25 g (88%) gelbes Öl von **27**. IR (Film): 3440 (OH), 2103 (N₃), 1735 cm⁻¹ (C=O). Der Sirup wird in 50 ml Ethanol und 2 ml CHCl₃ gelöst und mit 0.5 g 5proz. Pd/C hydriert. Der Katalysator wird über Celite abfiltriert und die Lösung i. Vak. eingengt. Ausb. 1.08 g (95.6%) gelbes Öl, das ohne weitere Reinigung in 10 ml Pyridin gelöst, mit 2 ml Acetanhydrid versetzt und 20 h bei Raumtemp. gerührt wird. Es wird i. Vak. eingengt, der Rückstand in 10 ml Wasser gelöst und 6mal mit je 50 ml CH₂Cl₂ ausgeschüttelt. Die organischen Phasen werden vereinigt, über MgSO₄ getrocknet und i. Vak. eingengt. Der Rückstand wird über eine kurze Kieselgelsäule gereinigt (CH₂Cl₂/MeOH 10:1). Nach dem Einengen bleiben 1.03 g (59.4%) eines hellgelben Öls. Beim Destillieren i. Hochvak. erfolgt Zersetzung.

b) 1.1 g (4.8 mmol) **26** werden in 25 ml absol. Acetonitril gelöst, mit 4 ml einer 50proz. BF₃-Etherat-Lösung versetzt und 20 h bei Raumtemp. gerührt. Die Lösung wird in 40 ml gesättigte NaHCO₃-Lösung eingetropft und gerührt, bis die CO₂-Entwicklung aufhört. Es wird viermal mit je 100 ml Ether ausgeschüttelt. Die Etherphasen werden über MgSO₄ getrocknet und dann i. Vak. eingengt. Ausb. 1.14 g (82%) hellgelbes Öl. Dieses wird wie unter a) beschrieben nachacetyliert und aufgearbeitet. Nach der Säulentrennung erhält man 1.21 g (76%) eines Produktes, das mit dem nach a) erhaltenen identisch ist. – IR (Film): 1740 (C=O), 1660 (Amid I), 1545 cm⁻¹ (Amid II).

C₁₅H₂₃NO₇ (329.4) Ber. C 54.70 H 7.04 N 4.25 Gef. C 54.32 H 7.20 N 4.18

3t-Amino-4c-hydroxy-1r-1t-cyclopentandimethanol-hydrochlorid (22): 0.5 g (1.5 mmol) **21** werden in 100 ml Wasser mit 3.8 g (12 mmol) Ba(OH)₂ · 8H₂O 2 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird über eine Fritte abgesaugt. In das Filtrat wird CO₂ eingeleitet. Es wird durch

Celite filtriert und i. Vak. eingengt. Der Rückstand wird mit 10 ml 2 N HCl versetzt und eingengt. Umkristallisation aus Ethanol/Aceton. Ausb. 100 mg (42%) farblores Pulver.

$C_7H_{16}ClNO_3$ (197.7) Ber. C 42.53 H 8.16 Cl 17.94 N 7.09
Gef. C 42.66 H 8.38 Cl 18.06 N 7.14

3-Cyclopenten-1,1-dicarbonsäure-monoethylester (28): Zu einer Lösung von 118.9 g (0.56 mol) **23** in 250 ml absol. Ethanol wird unter Rühren und Eiskühlung eine Lösung von 33.7 g (0.6 mol) KOH in 560 ml absol. Ethanol getropft. Nach 20 h Rühren bei Raumtemp. wird i. Vak. eingengt, in 250 ml Wasser gelöst und zweimal mit 100 ml Ether ausgeschüttelt. Die Etherphase enthält das nicht umgesetzte **23**. Die Wasserphase wird dann mit halbkonz. Salzsäure bis pH 1 angesäuert. Es wird viermal mit je 150 ml Ether ausgeschüttelt. Die Etherphasen werden vereinigt und i. Vak. eingengt. Der Rückstand wird i. Hochvak. destilliert. Ausb. 67.8 g (65.7%); Sdp. 105 °C/0.03 Torr. Die farblose Flüssigkeit polymerisiert beim längeren Stehenlassen. — 1H -NMR (270 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.24 t (OCH_2CH_3), 3.00 m (CH_2 , 4H), 4.21 q (OCH_2CH_3), 5.59 s (Olefin-H), 11.16 breit (CO_2H).

$C_9H_{12}O_4$ (184.2) Ber. C 58.69 H 6.57 Gef. C 58.71 H 6.74

1-Chlorformyl-3-cyclopenten-1-carbonsäure-ethylester (29): Zu einer Lösung von 69.8 g (379 mmol) **28** in 100 ml Toluol werden 38 ml $SOCl_2$ gelöst in 100 ml Toluol, getropft. Es wird 2 h unter Rückfluß erhitzt und i. Vak. eingengt. Der Rückstand wird i. Hochvak. destilliert. Ausb. 68.6 g (89.4%); Sdp. 69–71 °C/0.25 Torr. — 1H -NMR (270 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.27 t (OCH_2CH_3), 3.08 m (CH_2 , 4H), 4.27 q (OCH_2CH_3), 5.60 s (Olefin-H).

$C_9H_{11}ClO_3$ (202.6) Ber. C 53.35 H 5.47 Cl 17.49 Gef. C 53.94 H 5.76 Cl 17.58

1-Amino-3-cyclopenten-1-carbonsäure-ethylester-hydrochlorid (31): Zu einer Lösung von 51.3 g (0.79 mol) NaN_3 in 160 ml Wasser werden unter Rühren und Eiskühlung 103.3 g (0.51 mol) **29** in 160 ml absol. Aceton getropft, wobei die Temp. 6 °C nicht übersteigen soll. Es wird 0.5 h bei 0 °C gerührt und viermal mit 200 ml Benzol ausgeschüttelt. Die Benzolphasen werden über $MgSO_4$ getrocknet und 0.5 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen werden 200 ml konz. Salzsäure zugegeben. Es wird nach Aufhören der CO_2 -Entwicklung 5 min unter Rückfluß erhitzt und i. Vak. zur Trockene eingengt. Der Rückstand wird mehrmals in Ethanol gelöst und eingengt, bis überschüssige Salzsäure entfernt ist. Der Rückstand wird mit absol. Aceton gewaschen und aus Aceton/Ethanol umkristallisiert. Nach dem Trocknen über P_4O_{10} werden 66.9 g (68.5%) des Hydrochlorids **31** erhalten. — 1H -NMR (270 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.30 t (OCH_2CH_3), 1.97 breit (NH_2), 2.25–2.40 m u. 2.92–3.08 m (CH_2 , 2H u. 2H), 4.21 q (OCH_2CH_3), 5.70 s (Olefin-H).

$C_8H_{14}ClNO_2$ (191.7) Ber. C 50.13 H 7.36 Cl 18.50 N 7.31
Gef. C 50.22 H 7.47 Cl 18.41 N 7.37

15 g des Hydrochlorids werden in 50 ml Ethanol suspendiert und mit der äquivalenten Menge NEt_3 versetzt. Es werden 200 ml Ether zugefügt, 2 h bei 0 °C gerührt und filtriert. Der Niederschlag wird mit Ether gewaschen. Die Filtrate werden mit der Etherphase vereinigt und ohne Heizung i. Vak. eingengt. Ausb. 98% der freien Base als farblose Flüssigkeit.

1-Amino-3-cyclopenten-1-methanol (32): 4.9 g (31.6 mmol) **31** (freie Base) werden in 30 ml absol. Ether gelöst und unter Eis-Kochsalz-Kühlung und Rühren zu einer Lösung von 1.9 g (50 mmol) $LiAlH_4$ in 450 ml absol. Ether getropft. Es wird 20 h bei Raumtemp. weitergerührt. Unter Kühlung werden 7.5 ml 15proz. NaOH (gesättigt mit Na_2SO_4) zutropft. Die Etherphase wird abgetrennt und der Rückstand dreimal mit 100 ml Ether extrahiert. Die vereinigten Etherphasen werden über $MgSO_4$ getrocknet, eingengt und i. Hochvak. destilliert. Ausb. 2.6 g (73%) einer farblosen Flüssigkeit, die teilweise erstarrt. Sdp. 55 °C/0.05 Torr. — 1H -NMR (270 MHz,

CDCl_3): $\delta = 2.10\text{--}2.24$ m u. $2.37\text{--}2.53$ m (CH_2 , 2H, 2H), 2.83 breit (NH_2 , OH), 3.45 s (CH_2OH), 5.63 s (Olefin-H).

$\text{C}_6\text{H}_{11}\text{NO}$ (113.1) Ber. C 63.68 H 9.80 N 12.38 Gef. C 63.61 H 9.87 N 11.97

1,1-Cyclopentandicarbonsäure-monoethylester (34): Die Darstellung von **34** erfolgt analog wie bei der Darstellung von **28** beschrieben aus 1,1-Cyclopentandicarbonsäure-diethylester (**33**)¹⁸. Ausb. 65.7% farblose Flüssigkeit; Sdp. $113^\circ\text{C}/0.06$ Torr. – $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.15$ t (OCH_2CH_3), 1.61 m u. 2.12 m (CH_2 , 4H), 4.11 q (OCH_2CH_3), 11.62 s (CO_2H).

$\text{C}_9\text{H}_{14}\text{O}_4$ (186.2) Ber. C 58.05 H 7.58 Gef. C 58.14 H 7.66

1-Chlorformyl-1-cyclopentancarbonsäure-ethylester (35): Die Darstellung von **35** erfolgt aus **34** analog zur Darstellung von **29**. Ausb. 85.7% farblose Flüssigkeit; Sdp. $65\text{--}68^\circ\text{C}/0.35$ Torr. – $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.28$ t (OCH_2CH_3), 1.73 m u. 2.27 m (CH_2 , 4H), 4.24 q (OCH_2CH_3).

$\text{C}_9\text{H}_{13}\text{ClO}_3$ (204.7) Ber. C 52.82 H 6.40 Cl 17.33 Gef. C 52.98 H 6.63 Cl 17.30

1-Amino-1-cyclopentancarbonsäure-ethylester (37): Die Darstellung erfolgt bis zur Stufe des Hydrochlorids von **37** aus **35** analog der Darstellung von **31**. 20.0 g (103 mmol) des Hydrochlorids werden in der Kälte in 50 ml Wasser gelöst, mit 15proz. NaOH bis zur alkalischen Reaktion versetzt und schnell 6mal mit je 200 ml Ether ausgeschüttelt. Die Etherphasen werden vereinigt, über MgSO_4 getrocknet und ohne zu heizen im Rotationsverdampfer eingengt. Der Rückstand wird i. Hochvak. unter guter Kühlung der Vorlage destilliert. Ausb. 14.3 g (88%); Sdp. $26\text{--}28^\circ\text{C}/0.04$ Torr. – $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.20$ t (OCH_2CH_3), 1.40–2.10 m (CH_2 , 8H), 1.59 s (NH_2), 4.09 q (OCH_2CH_3).

$\text{C}_8\text{H}_{15}\text{NO}_2$ (157.2) Ber. C 61.12 H 9.62 N 8.91 Gef. C 60.98 H 9.50 N 9.15

N-(1-Hydroxymethyl-3-cyclopenten-1-yl)phthalimid (38): Eine Lösung von 1.12 g (9.9 mmol) **32** in 12 ml Wasser wird mit 2.16 g (9.85 mmol) Phthalimid-*N*-carbonsäure-ethylester versetzt und 20 h gerührt. Der Niederschlag wird abfiltriert, mit Wasser gewaschen und aus Ethanol/Wasser umkristallisiert. Ausb. 2.1 g (87.2%) farbloses Pulver. – $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.81\text{--}3.08$ m (CH_2 , 4H), 3.20 breit (OH), 3.82 s (CH_2OH), 5.76 s (Olefin-H), 7.66–7.91 m (4H, Aromaten-H).

$\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{NO}_3$ (243.3) Ber. C 69.12 H 5.39 N 5.76 Gef. C 69.07 H 5.18 N 5.79

1-Amino-1-cyclopentanmethanol (39): Die Darstellung erfolgt aus **37** analog zur Darstellung von **32**. Ausb. 2.83 g (77.8%). Farblose Flüssigkeit mit Sdp. $45\text{--}47^\circ\text{C}/0.05$ Torr, die beim Stehenlassen in farblosen Kristallen erstarrt. Schmp. 22°C . – $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.33\text{--}1.92$ m (CH_2 , 8H), 2.82 breit (NH_2 , OH), 3.38 s (CH_2OH).

$\text{C}_6\text{H}_{13}\text{NO}$ (115.2) Ber. C 62.57 H 11.38 N 12.16 Gef. C 62.51 H 12.02 N 11.94

1-[(6-Chlor-5-nitro-4-pyrimidinyl)amino]-1-cyclopentanmethanol (41): Eine Lösung von 2.52 g (21.9 mmol) **39** in 30 ml Ether wird unter Eiskühlung zu einer Lösung von 4.3 g (22.2 mmol) 4,6-Dichlor-5-nitropyrimidin in 100 ml Ether getropft. Nach 3 h Rühren in der Kälte werden 3 ml NEt_3 zugegeben und 20 h bei Raumtemp. gerührt. Das ausgefallene $\text{NEt}_3 \cdot \text{HCl}$ wird abfiltriert und das Filtrat i. Vak. ohne zu heizen (!) eingengt. Der Rückstand wird an desaktiviertem Kieselgel getrennt ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 10:0.1). Vor der Trennung ist die Säule mit 250 ml Laufmittel, dem 10 ml NEt_3 zugesetzt sind, zu spülen und nachzuwaschen. Es werden 3 Fraktionen erhalten. Die erste enthält **39**, die zweite das Monosubstitutionsprodukt **41**, die dritte das Disubstitutionsprodukt **42**. Ausb. 4.1 g (68.7%) **41**. Gelbe Kristalle. Schmp. $67\text{--}72^\circ\text{C}$ (Zers.). – $^1\text{H-NMR}$

(270 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.48 - 2.22$ m (CH_2 , 8H), 3.48 s (OH), 3.81 s (CH_2OH), 7.79 breit (NH), 8.37 s (Pyrimidin).

$\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{ClN}_4\text{O}_3$ (272.7) Ber. C 44.04 H 4.81 Cl 13.00 N 20.55
Gef. C 44.17 H 4.90 Cl 12.27 N 19.39

1,1'-[(5-Nitro-4,6-pyrimidindyl)diamino]-1,1'-dicyclopentanmethanol (42): Ausb. 0.6 g gelbe Kristalle, Schmp. $99 - 103^\circ\text{C}$. – $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.58 - 2.24$ m (CH_2 , 16H), 3.74 s (CH_2OH , 4H), 5.45 breit (OH, 2H), 7.97 s (Pyrimidin, 1H), 9.82 breit (NH, 2H).

$\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_4$ (351.4) Ber. C 54.69 H 7.17 N 19.93 Gef. C 54.81 H 7.48 N 19.03

1-[(6-Amino-5-nitro-4-pyrimidinyl)amino]-1-cyclopentanmethanol (44): 0.8 g (2.9 mmol) **41** werden mit 50 ml kalt gesättigter methanolischer NH_3 -Lösung versetzt und 4 h gerührt, bis nach DC alles **41** umgesetzt ist. Es wird i. Vak. eingengt. Der teilweise kristalline Rückstand wird auf einer Kieselgelsäule ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 10:0.3) gereinigt. Nach Einengen der Fraktionen wird in Methanol aufgenommen, durch Watte filtriert und eingengt. Ausb. 0.68 g (91.5%) hellgelbe Kristalle. Schmp. $99 - 100^\circ\text{C}$. – IR (KBr): 3440, 3320 (NH), 1645 ($\text{C}=\text{N}-\text{H}$), 1585 cm^{-1} ($\text{C}-\text{N}$). – $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.50 - 2.25$ m (CH_2 , 8H), 3.75 s (CH_2OH), 5.72 u. 6.37 breit (NH, OH), 7.97, 8.62, 9.55 (Pyrimidin).

$\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_3$ (253.3) Ber. C 47.42 H 5.97 N 27.65 Gef. C 47.63 H 5.60 N 27.32

1-[(5,6-Diamino-4-pyrimidinyl)amino]-1-cyclopentanmethanol (45): 0.58 g (2.3 mmol) **44** werden in 60 ml Wasser suspendiert, mit 15 g Zinkpulver versetzt und 6 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird über Celite filtriert, i. Vak. eingengt und der Rückstand durch Säulenchromatographie gereinigt ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 10:1). Ausb. 0.41 g (80.2%) hygroskopisches hellgelbes Pulver. – $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$): $\delta = 1.40 - 2.00$ m (CH_2 , 8H), 3.16 s (OH), 3.53 s (CH_2OH), 3.63 – 4.29 breit (NH_2), 5.27 s (NH), 5.60 breit (NH_2), 7.51 s (Pyrimidin).

$\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}$ (223.3) Ber. C 53.79 H 7.67 N 31.37 Gef. C 53.37 H 7.30 N 31.06

1-(6-Amino-9-purinyl)-1-cyclopentanmethanol (46): 0.4 g (1.8 mmol) **45** in 20 ml absol. DMF werden mit 0.4 ml frisch destilliertem Orthoameisensäure-triethylester versetzt. Nach Zugabe von 20 mg *p*-Toluolsulfonsäure wird die rote, klare Lösung 20 h gerührt. Es wird mit Ionenaustauscher (IRA 400, OH^- -Form) neutralisiert, filtriert und i. Vak. eingengt. Der gelbe Rückstand wird aus MeOH/Petrolether (30:50)/ Et_2O umkristallisiert. Ausb. 0.26 g (59.8%); Schmp. $262 - 264^\circ\text{C}$. – IR (KBr): 3380, 3340 (NH_2), 3200 (OH), 1665 ($\text{C}=\text{N}$), 1600 cm^{-1} (NH_2). – $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$): $\delta = 1.54 - 2.44$ m (CH_2 , 8H), 3.69 d (CH_2OH), 4.95 t (OH), 7.05 s (NH_2), 8.03 s u. 8.06 s (Purin).

$\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}$ (233.3) Ber. C 56.64 H 6.48 N 30.02 Gef. C 56.84 H 6.39 N 29.16

¹⁾ I. Mitteil.: H. Paulsen und E. Sumfleth, Chem. Ber. **113**, 1723 (1980).

²⁾ K. C. Murdock und R. B. Angier, J. Org. Chem. **27**, 3317 (1962); J. Am. Chem. Soc. **84**, 3748, 3758 (1962).

³⁾ Y. F. Shealy und D. Clayton, J. Am. Chem. Soc. **88**, 3885 (1966); **91**, 3075 (1969).

⁴⁾ Y. F. Shealy und J. D. Clayton, J. Pharm. Sci. **62**, 858, 1252, 1432, (1973); Y. F. Shealy und C. Y. O'Dell, Tetrahedron Lett. **1969**, 2231; J. Heterocycl. Chem. **10**, 601 (1973); **13**, 1015, 1041, 1353 (1976); R. Vince und S. Daluge, J. Med. Chem. **20**, 612, 930 (1970); Tetrahedron Lett. **1976**, 3005; J. Org. Chem. **43**, 2311 (1978); T. Suami, K. Tadano, Y. Emori und M. Aya-be, Bull. Chem. Soc. Jpn. **50**, 1572 (1977); **51**, 855, 897 (1978); J. A. Montgomery und L. B. Holum, J. Am. Chem. Soc. **80**, 401, 409 (1958); H. J. Schaeffer und R. D. Weimar, J. Org. Chem. **25**, 774 (1969); A. J. Playtis und J. D. Fissekis, ebenda **40**, 2488 (1975).

⁵⁾ T. Kishi, M. Muroi, T. Kusaka, M. Nishikawa, K. Kamiya und K. Mizuno, Chem. Commun. **1967**, 852.

- ⁶⁾ T. Kusaka, H. Yamamoto, M. Shibata, M. Muroi, T. Kishi und K. Mizuno, *J. Antibiot.* **21**, 255 (1968).
- ⁷⁾ M. G. J. Beets und E. A. Drukker, *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas* **72**, 247 (1953).
- ⁸⁾ A. O. Brauer, Dissertation, Univ. Hamburg 1976.
- ⁹⁾ K. C. Murdock und R. B. Angier, *J. Org. Chem.* **27**, 2395 (1962).
- ¹⁰⁾ J. Meinwald, P. G. Gassman und J. K. Crandall, *J. Org. Chem.* **27**, 3366 (1962).
- ¹¹⁾ S. Branner-Jørgensen und A. Berg, *Acta Chem. Scand.* **20**, 2192 (1966).
- ¹²⁾ K. B. Sharpless und R. F. Lauer, *J. Am. Chem. Soc.* **95**, 2697 (1976).
- ¹³⁾ E. W. Garbisch, *J. Org. Chem.* **30**, 2109 (1965).
- ¹⁴⁾ G. A. Olah, S. C. Narang, B. G. Gupta und R. Malhotra, *J. Org. Chem.* **44**, 1247 (1979).
- ¹⁵⁾ J. J. Fox, U. Reichmann, D. Hollenberg, C. K. Chu und K. A. Watanabe, *J. Org. Chem.* **41**, 2042 (1976).
- ¹⁶⁾ J. G. Moffatt, I. D. Jenkins und J. P. H. Verheyden, *J. Am. Chem. Soc.* **98**, 3346 (1976).
- ¹⁷⁾ R. J. Suhadolnik, *Nucleoside Antibiotics*, S. 96, Wiley-Interscience, New York 1970.
- ¹⁸⁾ E. Haworth und W. H. Perkin, *J. Chem. Soc.* **1894**, 96.
- ¹⁹⁾ A. Eschenmoser und A. Frey, *Helv. Chim. Acta* **35**, 1660 (1952).

[126/80]