

FERDINAND BOHLMANN und WOLFGANG SUCROW

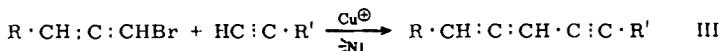
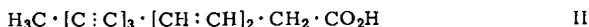
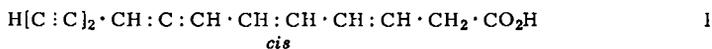
Polyacetylenverbindungen, LIX¹⁾Synthese des *trans.trans*-Mycomycins

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Technischen Universität Berlin-Charlottenburg
(Eingegangen am 30. Januar 1964)

Der Aufbau des *trans.trans*-Mycomycins, ausgehend von Triin-trien-carbonsäureestern, wird beschrieben. Der kristallin erhaltene Methylester zeigt weitgehende Ähnlichkeit mit dem Methylester des Naturstoffs, der *cis.trans*-Konfiguration besitzt. Bemerkenswert sind lediglich die größere Alkalistabilität des *trans.trans*-Mycomycins und die Alkalilabilität seines Methylesters.

Der Pilzwirkstoff *Mycomycin* (I) aus der Actinomycete *Norcardia acidophilus* ist 1952 von W. D. CELMER und J. A. SOLOMONS²⁾ in seiner Struktur aufgeklärt worden. Insbesondere konnten die Autoren durch spektroskopische Untersuchungen zeigen³⁾, daß die 5-Doppelbindung *cis*-Konfiguration besitzt. *Mycomycin* ist infolge der starken Anhäufung ungesättigter Bindungen außerordentlich empfindlich. Es ist nur in Lösung begrenzte Zeit haltbar und zersetzt sich beim Erwärmen auf 75° explosionsartig. Alkalien bewirken leicht Umlagerung zu *Isomycomycin* (II)⁴⁾, das von F. BOHLMANN und H. G. VIEHE⁵⁾ synthetisiert wurde.

Bei einer Synthese dieses Naturstoffes muß man also jede Reaktion unter alkalischen Bedingungen ausschließen, sobald die Allengruppierung vorhanden ist. Für die Einführung dieser Gruppe gibt es nur wenige Möglichkeiten. Kürzlich wurde über die Synthese von Verbindungen des Typs III berichtet, die durch eine modifizierte CADJOT-CHODKIEWICZ-Kupplung zugänglich sind⁶⁾.



Die Bedingungen dieser Reaktion sind jedoch so, daß man mit einer Isomerisierung rechnen muß, wenn man die Methode auf den Aufbau des *Mycomycins* übertragen will. Eine andere Möglichkeit besteht in der Alanat-Reduktion von Pentin-en-ol-Derivaten⁷⁾. Wie wir durch Modelluntersuchungen zeigen konnten⁸⁾, verläuft diese Reduktion sehr rasch und läßt sich grundsätzlich auf Systeme vom Typ VI übertragen:

1) LVIII. Mitteil.: F. BOHLMANN und W. SUCROW, Chem. Ber. 97, 1839 [1964], vorstehend.

2) J. Amer. chem. Soc. 74, 1870, 2245 [1952].

3) J. Amer. chem. Soc. 75, 1372, 3430 [1953].

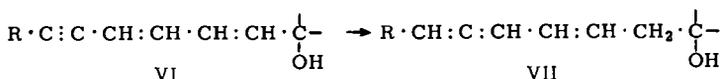
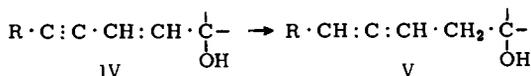
4) W. D. CELMER und J. A. SOLOMONS, J. Amer. chem. Soc. 74, 3838 [1952].

5) Chem. Ber. 87, 712 [1954].

6) C. S. L. BAKER, P. D. und S. R. LANDOR, Proc. chem. Soc. [London] 1963, 340.

7) E. B. BATES, E. R. H. JONES und M. C. WHITING, J. chem. Soc. [London] 1954, 1854.

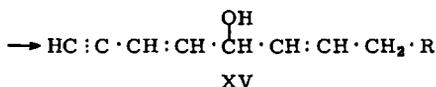
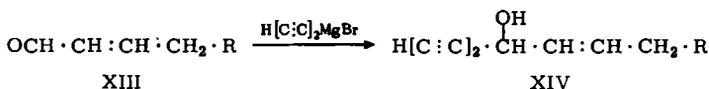
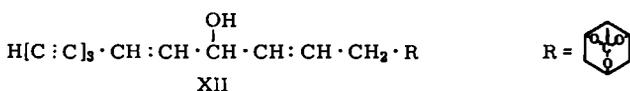
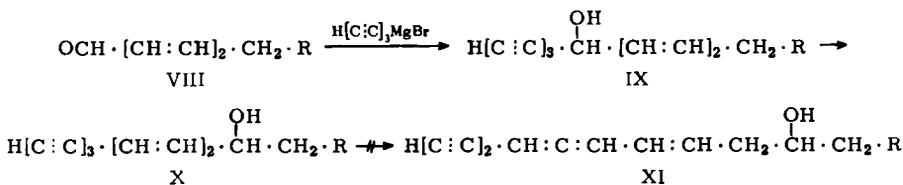
8) F. BOHLMANN, H. JASTROW, G. ERTINGSHAUSEN und D. KRAMER, Chem. Ber. 97, 801 [1964].



Um mit dieser Reaktion das Mycomycin darstellen zu können, ist es notwendig, die Carboxylgruppe so zu schützen, daß sie von Alanat nicht angegriffen wird, aber durch saure Hydrolyse wieder freigelegt werden kann. Wie in der vorstehenden Mitteilung gezeigt wird, ist für diesen Zweck eine *cis*-Phloroglucit-orthoester-Gruppierung geeignet.

Der beschriebene Aldehyd VIII¹⁾ reagiert mit Triacetylenmagnesiumbromid zum Carbinol IX, das mit Bortrifluorid in feuchtem Dioxan einer Allylumlagerung zum Alkohol X unterliegt. X läßt sich jedoch mit Lithiumalanat auch nicht spurenweise zu XI umsetzen, obwohl die Modellverbindungen zu Allenverbindungen reduzierbar sind.

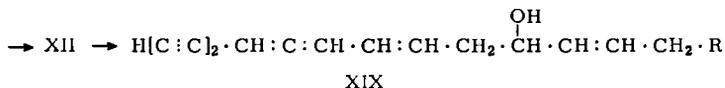
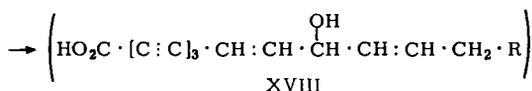
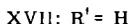
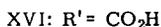
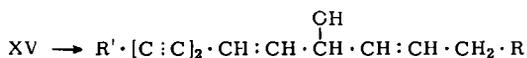
Da die Ausbeuten bei der Reduktion einfacher Systeme des Typs IV wesentlich höher liegen, haben wir die Verbindung XII synthetisiert. Der Aldehyd XIII¹⁾ wird mit Diacetylenmagnesiumbromid zum Carbinol XIV umgesetzt und dieses mit Lithiumalanat zu XV reduziert.



Von hier aus wäre der übliche Weg zu XII die Bromierung von XV und anschließende CADIOT-CHODKIEWICZ-Kupplung mit Diacetylen⁹⁾ gewesen, die aber erfahrungsgemäß schwer zu reinigende Produkte und schlechte Ausbeuten liefert. Deshalb ist es hier zweckmäßiger, einen Umweg in Kauf zu nehmen. Die Verlängerung von Ver-

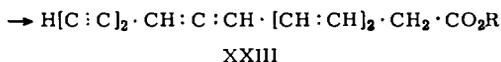
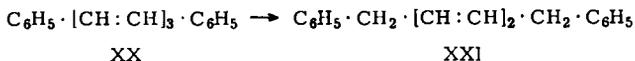
⁹⁾ F. BOHLMANN, P. HERBST und H. GLEINIG, Chem. Ber. 94, 948 [1961].

bindungen mit endständiger Dreifachbindung um eine Acetylen-Einheit gelingt durch Kupplung mit Brompropionsäure¹⁰⁾ und anschließende Decarboxylierung der erhaltenen Acetylen-carbonsäure mit Kupferbronze in siedendem Dioxan oder Kupfer-tetrammsulfat in siedendem Aceton. Selbstverständlich kann man durch Wiederholung dieser Operation eine Verlängerung um zwei Acetylen-Einheiten erreichen und erhält so aus XV über die nicht isolierte Hydroxysäure XVI zunächst das Diin-en-carbinol XVII und daraus über XVIII das gesuchte XII in insgesamt 52-proz. Ausbeute.



Das Triin-en-carbinol XII wird in mäßiger Ausbeute mit Lithiumalanat zu XIX reduziert, das sogar die Hoffnung eröffnet, bei der Wasserabspaltung gewisse Anteile mit 5-*cis*-Konfiguration zu erhalten. Entgegen allen Erwartungen ist aber mit den bekannten sauren und neutralen Reagenzien keine Wasserabspaltung zu erzielen.

Der nach diesen Fehlschlägen in Angriff genommene Syntheseweg geht zurück auf die Reduktion von ω, ω' -Diphenyl-polyenen mit Aluminiumamalgam in feuchtem Äther durch R. KUHN und A. WINTERSTEIN¹¹⁾. Dabei lagert sich der Wasserstoff unter Verschiebung der verbleibenden Doppelbindungen an den Enden des olefinischen Systems an, z. B.: XX \rightarrow XXI.



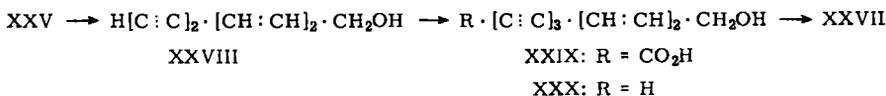
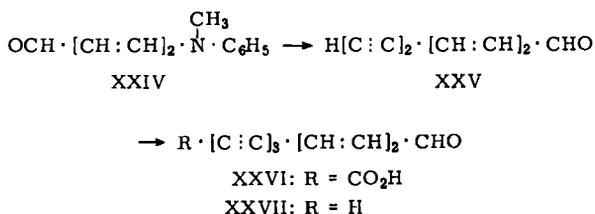
Sollte die Wasserstoffanlagerung an einen für unsere Zwecke geeigneten Ester, nämlich XXII, an den Positionen 2 und 9 erfolgen, so käme man, ohne eine Schutzgruppe zu benötigen, direkt zum System des *trans.trans*-Mycomycins (XXIII).

¹⁰⁾ W. CHODKIEWICZ, Ann. Chimie [13] 2, 819 [1957].

¹¹⁾ Helv. chim. Acta 11, 123 [1928].

Zur Synthese von XXII ($R=CH_3$) wird der ZINCKE-Aldehyd XXIV mit Lithiumdiacetylid in mäßiger Ausbeute zu XXV kondensiert, das nach Abtrennen geringer *cis*-Anteile als kristallisationsfreudige *trans.trans*-Verbindung isoliert wird. XXV läßt sich mit Brompropionsäure zur nicht isolierten Aldehydsäure XXVI kuppeln, die leicht zu XXVII decarboxyliert wird.

XXVII, das auch sehr gut kristallisiert, aber schon äußerst empfindlich ist und auf der Kofler-Bank bei etwa 110° mit Stichflamme detoniert, entsteht aus XXV in 53-proz. Ausbeute. Der Umweg über die Alkohole XXVIII (durch Boranat-Reduktion von XXV) und XXX mit anschließender Mangandioxid-Oxydation gibt insgesamt nur eine Ausbeute von 38%:



XXVII läßt sich nach WITTIG glatt mit Triphenylphosphin-methoxycarbonylmethylen zu den sehr unbeständigen Isomeren *2-cis*- und *trans.trans*-XXII ($R=CH_3$) umsetzen, von denen besonders die *trans*-Verbindung starke Kristallisationstendenz besitzt. Beide werden von Aluminiumamalgam in etwa 50-proz. Ausbeute zum kristallinen Ester XXIII ($R=CH_3$) reduziert, der in seinen spektralen Eigenschaften dem von W. D. CELMER und J. A. SOLOMONS²⁾ aus natürlichem Mycomycin dargestellten Methylester weitgehend gleicht. Während für den Methylester des natürlichen Mycomycins UV-Absorptionsbanden bei 281 und 267 $m\mu$ angegeben werden, finden wir für den *trans.trans*-Ester 280 und 266 $m\mu$. Hier wie dort sind die Extinktionen beider Banden praktisch gleich intensiv. Unterschiede treten indessen in den IR-Spektren auf. Im Gebiet von 1000–900/cm beobachtet man, wie zu erwarten, bei der *trans.trans*-Verbindung nur die Deformationsschwingung der Wasserstoffe an einem *trans.trans*-Dien. Im übrigen sind jedoch praktisch alle Banden die gleichen.

Zur Darstellung des *trans.trans*-Mycomycins selbst wird der Aldehyd XXVII mit Triphenylphosphin-[*tert.*-butyloxycarbonylmethylen] zum *tert.*-Butylester XXII ($R=$ *tert.*-Butyl) umgesetzt, den man in den kristallinen *2-cis*- und *trans.trans*-Formen isoliert.

Die Stabilität der *tert.*-Butylester übertrifft die der Methylester, wohl wegen des abschirmenden Effekts der sperrigen *tert.*-Butylgruppe. Auf das Amalgam-Reduktionsprodukt der beiden Ester trifft das offenbar nicht mehr zu, auch ist der *tert.*-Butylester XXIII ($R=$ *tert.*-Butyl) nicht zur Kristallisation zu bringen. Durch Verseifung in Dioxan/Schwefelsäure erhält man in schlechter Ausbeute Lösungen von *trans.trans*-Mycomycin, das jedoch auch nach der von W. D. CELMER und J. A. SOLOMONS²⁾

beschriebenen Reinigungsmethode durch CRAIG-Verteilung nicht zur Kristallisation gebracht werden kann. Die spektralen Daten sind wieder, unter den gleichen Einschränkungen wie oben, denen des Naturstoffs gleich. Während für natürliches Mycomycin UV-Absorptionsbanden bei 281, 267 und 256 $m\mu$ angegeben werden, finden wir beim *trans.trans*-Syntheseprodukt 280, 266.5 und 256 $m\mu$. Die Beständigkeit gegen Alkali ist größer als die des 5-*cis*-konfigurierten Naturstoffs. Während Mycomycin in einer Lösung vom pH 7.5 mit einer Halbwertszeit von 3 Stdn. zersetzt wird, hat das Syntheseprodukt unter den gleichen Bedingungen eine Halbwertszeit von ca. 115 Stdn., und in $n/10$ NaOH dauert die Umlagerung zu Isomycomycin ca. 2 Stdn.

Demgegenüber sei auf die Beobachtung hingewiesen, daß die Ester XXIII mit Alkali äußerst leicht isomerisieren, jedoch nicht zu den Isomycomycinestern, sondern zu Verbindungen mit Absorptionsbanden bei etwa 372, 353, 336 $m\mu$, die den Diin-tetraen-estern XXXI zugeordnet werden.



Der Methylester XXIII ($R = CH_3$) wird in 0.001 n NaOH mit einer Halbwertszeit von ca. 2 Min. isomerisiert und gibt präparativ mit Natriumcarbonatlösung den Ester XXXI ($R = CH_3$) in 60-proz. Ausbeute. Die Ursache für das verschiedene Verhalten von Säuren und Estern gegenüber Alkali liegt offenbar in der unterschiedlichen Aktivierung der α -Methylengruppe, die bei der Säure soviel geringer ist, daß Protonen leichter von den C-Atomen 7 oder 9 abgespalten werden als vom C-Atom 2.

Die Ester XXXI ($R = CH_3$ und tert.-Butyl) werden aus dem Aldehyd XXV und den Triphenylphosphin-[3-alkoxycarbonyl- Δ^2 -propenylene] synthetisiert. Man erhält die 4-*cis*- und *all-trans*-Ester, von denen, wie für $R = CH_3$ gezeigt wird, die letzteren mit den Isomerisierungsprodukten von XXIII identisch sind.

Abschließende Versuche, durch UV-Bestrahlung den Methylester XXIII zu isomerisieren, haben leider keinen Mycomycinmethylester ergeben, so daß die Synthese des Naturstoffs selbst nach wie vor ein offenes Problem ist. Zur Zeit sehen wir auch rein theoretisch keinen Weg, der erfolgreich sein könnte.

Dem ERP-SONDERVERMÖGEN und der DEUTSCHEN FORSCHUNGSGEMEINSCHAFT danken wir für die Förderung dieser Arbeit.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Die UV-Spektren wurden mit dem Beckman DK 1 in Äther, die IR-Spektren, wenn nicht anders angegeben, mit dem Beckman IR 4 in Tetrachlorkohlenstoff oder Chloroform gemessen. „Übliche Aufarbeitung“ bedeutet im Folgenden: Zersetzen mit Ammoniumchloridlösung, Ausäthern, Trocknen und Eindampfen i. Vak. Für die Chromatographien verwandte man Aluminiumoxyd „Guilini“, und zwar neutrales der Akt.-St. III bis V für die *cis*-Phloroglucitester und saures der Akt.-St. II bis III für die anderen Verbindungen. Bei instabilen Produkten wurden die Ausbeuten durch UV-Extinktionsmessungen ermittelt. Die Schmelz- und Zersetzungspunkte bestimmte man auf der Kofler-Bank. Die Analysen verdanken wir unserer mikroanalytischen Abteilung unter Leitung von Frau Dr. U. FAASS. Frau I. DOHRMANN danken wir für geschickte experimentelle Mitarbeit bei der Durchführung dieser Arbeit.

Versuche zur Darstellung von XI: Triacetylen wurde aus 3.7 g 1.6-Dichlor-hexadiin-(2.4) mit Natriumamid (2.3 g Natrium) in 75 ccm Ammoniak bei -80° dargestellt¹²⁾ und nach NH_4Cl -Zusatz mit 4 mal 40 ccm flüssigem Butan extrahiert. Man engte den Extrakt auf ca. 20 ccm ein, trocknete mit einem Körnchen Calciumchlorid und ersetzte das Butan durch 22.5 ccm abs. THF. Die Lösung enthielt nach Titration¹³⁾ 170 mg Triacetylen (2.36 mMol). Dazu tropfte man unter Rühren bei 0° in 20 Min. 4.54 mMol Äthylmagnesiumbromid in 5.2 ccm Äther, rührte 10 Min. bei 0° , gab dann tropfenweise 190 mg Aldehyd VIII¹⁾ in 5 ccm abs. THF zu und rührte 15 Min. bei Raumtemperatur. Nach üblicher Aufarbeitung chromatographierte man an 20 g Al_2O_3 und eluierte mit Petroläther/35% Äther 160 mg eines sehr empfindlichen Öls (IX). IR-Spektrum: $-\text{OH}$ 3650; $\equiv\text{C}-\text{H}$ 3300; $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 2250; Phloroglucitester 1320, 1140, 1065, 1020, 955, 918; $-\text{CH}=\text{CH}-$ 990/cm.

98 mg IX wurden in 100 ccm Dioxan gelöst, mit 0.2 ccm Wasser und 1.5 ccm Bortrifluorid-ätherat versetzt und 9 Stdn. bei Raumtemperatur sich selbst überlassen. Danach versetzte man mit viel Wasser, ätherte aus und chromatographierte den Ätherrückstand an 7 g Al_2O_3 . Mit Petroläther/30% Äther eluierte man 28.6 mg Alkohol X. λ_{max} 346, 324, 304, 268, 257 m μ ; IR-Spektrum: $-\text{OH}$ wasserstoffbrückengebunden 3570; $\equiv\text{CH}$ 3300; $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 2180, 2050; $-\text{CH}=\text{CH}-$ 1600, 993; Phloroglucitester 1325, 1140, 1075, 1020, 952, 923/cm.

28.6 mg X wurden in 20 ccm THF gelöst und bei -40° mit 0.42 ccm einer 2.64-proz. Lithiumalanat-Lösung versetzt. Man rührte 4 Min. und arbeitete sofort mit verd. Salzsäure/Äther auf. Nach dem UV-Spektrum enthielt das Produkt noch 3.3 mg des Ausgangsmaterials X, jedoch nicht eine Spur des Chromophors von XI.

Darstellung von XII und XIX, Dehydratisierungsversuche mit XIX: Zu 1.86 g Diacetylen (37.2 mMol) in 28 ccm THF ließ man unter Rühren bei 0° innerhalb von einer Stde. 29.2 mMol Äthylmagnesiumbromid in 77 ccm THF tropfen. Man hielt 30 Min. bei Raumtemp., ließ dann rasch die Lösung von 1.62 g XIII¹⁾ in 41 ccm THF zutropfen und rührte 30 Min. Nach üblicher Aufarbeitung und Chromatographie an 55 g Al_2O_3 mit Petroläther/40% Äther erhielt man farblose Kristalle des Carbinols XIV, Schmp. 126° (aus Äther/Petroläther), Ausb. 71% d. Th. IR-Spektrum: $-\text{OH}$ 3620, 3450; $\equiv\text{CH}$ 3300; $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 2090; Phloroglucitester 1325, 1140, 1065, 1018, 950, 923, 915; $-\text{CH}=\text{CH}-$ 970/cm.

137 mg XIV wurden in 65 ccm abs. Äther mit 3.6 ccm einer 1.46-proz. Lithiumalanat-Lösung 10 Min. gekocht. Nach üblicher Aufarbeitung chromatographierte man an 7 g Al_2O_3 . Petroläther/40% Äther eluierten 110 mg XV (80%), Schmp. 98° (aus Äther). UV-Spektrum: λ_{max} 225 m μ ($\epsilon = 14300$); IR-Spektrum: $-\text{OH}$ 3620, 3500; $\equiv\text{CH}$ 3300; $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 2135; Phloroglucitester 1325, 1138, 1065, 1020, 925, 915; $-\text{CH}=\text{CH}-$ 975/cm.

Zu 224 mg XV in 1.8 ccm Methanol gab man 1.3 mg Cu_2Cl_2 , 20 mg Hydroxylamin-HCl und dann in rascher Folge 0.18 ccm 40-proz., wäbr. Äthylamin-Lösung und eine Lösung aus 140 mg Brompropionsäure und 0.11 ccm der Äthylaminlösung in 1.8 ccm Wasser. Man rührte 15 Min. bei Raumtemperatur, gab dann in viel Wasser und ätherte nichtumgesetzte Neutralteile und nach Ansäuern mit wenig Schwefelsäure die Kupplungssäure XVI aus. UV-Spektrum: λ_{max} 305.5, 288, 272, 223 m μ . Der Ätherrückstand wurde ohne weitere Reinigung in 35 ccm Dioxan gelöst und unter Rühren in einem 105° -Ölbad 15 Min. mit 7 g Kupferbronze decarboxyliert. Nach Filtration und Einengen wurde der Rückstand über 10 g Al_2O_3 mit Äther filtriert. Man erhielt 204 mg Carbinol XVII (83% d. Th., bez. auf XV) mit sauber aus-

¹²⁾ J. B. ARMITAGE, C. L. COOK, E. R. H. JONES und M. C. WHITING, J. chem. Soc. [London] 1952, 2010.

¹³⁾ R. A. RAPHAEL, Acetylenic Compounds in Organ. Synthesis, S. 207, Butterworths Scient. Publ., London 1955.

geprägtem Diin-en-Spektrum: λ_{\max} 281, 265, 251, 238 $m\mu$; IR-Spektrum: —OH 3610, 3500; $\equiv\text{CH}$ 3300; —C \equiv C— 2210; Phloroglucitester 1328, 1140, 1068, 1023, 925, 915; —CH=CH— 976/cm.

154 mg Diin-en-carbinol XVII wurden wie vorstehend mit *Brompropionsäure* umgesetzt, die man hier besser in Methanol als in Wasser löste. (UV-Spektrum der *Hydroxysäure XVIII*: λ_{\max} 352, 327, 306, 288 $m\mu$). Decarboxylierung erfolgte wie oben in 22 ccm Dioxan mit 3.3 g *Kupferbronze* (12 Min.). Das Reaktionsprodukt filtrierte man in Äther über 7.5 g Al_2O_3 und erhielt 105 mg *Carbinol XII* (63%) mit sauber ausgeprägtem Triin-en-Spektrum: λ_{\max} 328, 307, 288.5, 272, 256.5 (Sch.), 243, 232 $m\mu$; IR-Spektrum: —OH 3600, 3450, 1020; $\equiv\text{CH}$ 3300; —C \equiv C— 2200; Phloroglucitester 1325, 1140, 1065, 1020, 955, 925, 915; —CH=CH— 972/cm.

10 mg Carbinol XII wurden in 5 ccm absol. THF gelöst und mit 0.11 ccm einer 4.1-proz. äther. *Lithiumalanat*-Lösung 2.5 Min. bei Raumtemperatur reduziert. Nach üblicher Aufarbeitung erhielt man 3.3 mg *XIX* (33%). UV-Spektrum: λ_{\max} 281, 265, 251 $m\mu$.

Wegen der großen Empfindlichkeit der Verbindung wurde das Rohprodukt für die Dehydratisierungs-Versuche eingesetzt. Reagenzien: Schwefelsäure in Eisessig, *p*-Toluolsulfonsäure in Benzol und Eisessig, Bortrifluorid in Äther, Eisessig und Eisessig/Acetanhydrid, Thionylchlorid in Benzol, Jod in Benzol und Toluol, Phenylisocyanat, Dicyclohexylcarbodiimid und Carbonyldiimidazol in Benzol. Mit allen Reagenzien wurden die Reaktionsbedingungen bis zur merklichen Zersetzung des Ausgangsmaterials vorangetrieben und die UV-Spektren des Produktes und des Umlagerungsproduktes mit Alkali kontrolliert. Anzeichen für eine Wasserspaltung wurden nicht festgestellt.

Nonadien-(2.4)-diin-(6.8)-al-(1) (XXV): In die *Lithiumamid*-Lösung aus 3.0 g Lithium in 700 ccm flüssigem Ammoniak ließ man unter Rühren 16.2 g *1.4-Dichlor-butin-(2)* tropfen, rührte 15 Min., gab dann tropfenweise 8.2 g *ZINCKE-Aldehyd XXIV*¹⁴⁾ in 45 ccm absol. THF zu und rührte weitere 45 Min. Nach Neutralisation mit Ammoniumchlorid und Ersatz des Ammoniaks durch Äther fügte man 10-proz. Schwefelsäure zu und schüttelte 2 Std. zur Allylumlagerung des Kupplungsproduktes. Nach Waschen und Abdampfen der Ätherlösung chromatographierte man 2mal an je 200 g Al_2O_3 und eluierte zunächst mit Petroläther eine *cis*-Verbindung, UV-Spektrum: λ_{\max} 328, 308 $m\mu$; IR-Spektrum: $\equiv\text{CH}$ 3300; —C \equiv C— 2220, 2075; —CH=O 2750, 1690; —CH=CH— 1620, 986, 951/cm; dann mit Petroläther/1% Äther 1.78 g *XXV* (31%), Schmp. 157° (Zers.) (aus Chloroform). UV-Spektrum: λ_{\max} 325.5, 306.5, 293 (Sch.), 242.5, 233 $m\mu$ ($\epsilon = 41\,500, 42\,500, 27\,400, 19\,200, 11\,600$); IR-Spektrum: $\equiv\text{CH}$ 3310; —CH=O 2835, 2750, 1700; —C \equiv C— 2210, 2070; —CH=CH— 1628, 1614, 985/cm.

$\text{C}_9\text{H}_6\text{O}$ (130.1) Ber. C 83.05 H 4.65 Gef. C 82.41 H 4.60

Undecadien-(2.4)-triin-(6.8.10)-al-(1) (XXVII): Zu einer Lösung von 330 mg des *Aldehyds XXV* in 6.6 ccm Methanol/THF (1 : 1) gab man 5 mg Cu_2Cl_2 , 66 mg Hydroxylamin·HCl und rührte das Gemisch in einem 35°-Bad. Dann fügte man unmittelbar hintereinander 0.5 ccm 40-proz. *Äthylamin*-Lösung und die Lösung von 415 mg *Brompropionsäure* und 0.34 ccm der *Äthylamin*-Lösung in 5 ccm des obigen Lösungsmittels zu. Man rührte 5 Min., goß in viel Wasser, ätherte nichtumgesetzte Neutralteile aus und nach Ansäuern mit verd. Schwefelsäure die *Aldehydcarbonsäure XXVI* (λ_{\max} 365, 343, 324, 308, 290, 280, 269 $m\mu$) im Gemisch mit wenig Dimethylacetal-carbonsäure. Die Decarboxylierung des Rückstandes erfolgte innerhalb 8 Min. mit 660 mg *Kupfer-tetramminsulfat* in 33 ccm siedendem Aceton. Zur Zerstörung

¹⁴⁾ Methoden der organ. Chemie (Houben-Weyl), IV. Aufl., Bd. VII/1, S. 267, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1954.

beigemengten Acetals versetzte man das Aceton-Filtrat mit 22 ccm Wasser und 0.22 ccm halbkonz. Schwefelsäure. Nach kurzem Stehenlassen arbeitete man mit Wasser und Äther auf, chromatographierte den Ätherrückstand an 25 g Al_2O_3 und eluierte mit Petroläther/3% Äther 209 mg *XXVII* (54%). Aus CCl_4 Kristalle, die sich bei 110° unter Feuererscheinung zersetzen. UV-Spektrum: λ_{max} 357, 347.5, 333, 324 (Sch.), 312, 293.5, 278, 266 $\text{m}\mu$ ($\epsilon = 33000, 21200, 38400, 22400, 24700, 12400, 69100, 34500$); IR-Spektrum: $\equiv\text{CH}$ 3290; $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 2200; $-\text{C}=\text{O}$ 1680; $-\text{CH}=\text{CH}-$ 1620, 983/cm. Wegen der großen Instabilität konnte keine einwandfreie Analyse erhalten werden.

Nonadien-(2.4)-diin-(6.8)-ol-(1) (XXVIII): 1.33 g *XXV* wurden in 120 ccm Methanol mit 355 mg Natriumborhydrid in 4 ccm Methanol versetzt. Man rührte 15 Min. bei Raumtemperatur, arbeitete mit Wasser/Äther auf und wusch die Ätherphase mit verd. Schwefelsäure. Der Ätherrückstand wurde an 100 g Al_2O_3 chromatographiert. Petroläther/10% Äther eluierte 1.31 g kristallines Produkt (97%), Schmp. 80° (aus CCl_4). UV-Spektrum: λ_{max} 297 (Sch.), 286, 233, 223.5 $\text{m}\mu$ ($\epsilon = 28200, 31200, 33600, 22400$); IR-Spektrum: $-\text{OH}$ 3620, 3430, 1088; $\equiv\text{CH}$ 3300; $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 2205; $-\text{CH}=\text{CH}-$ 1645, 992/cm.

$\text{C}_9\text{H}_8\text{O}$ (132.2) Ber. C 81.79 H 6.10 Gef. C 81.60 H 6.05

Undecadien-(2.4)-triin-(6.8.10)-ol-(1) (XXX): 400 mg *XXVIII* wurden genau entsprechend dem Aldehyd *XXV* bei der Darstellung von *XXVII* umgesetzt. UV-Spektrum der Hydroxysäure *XXIX*: λ_{max} 369, 347, 328, 309, 280, 270 $\text{m}\mu$. Sie wurde in 90 ccm siedendem Aceton mit 1.84 g Kupfer-tetramminsulphat 15 Min. decarboxyliert. Nach Filtration chromatographierte man den Rückstand an 40 g Al_2O_3 und eluierte mit Petroläther/10% Äther etwa 210 mg Kristalle von *XXX* (ca. 44%), die so zersetzlich waren, daß die molare Extinktion nicht exakt bestimmt werden konnte. UV-Spektrum: λ_{max} 346, 335, 324, 316.5 (Sch.), 305, 298.5 (Sch.), 288.5, 281.5, 267.5, 256 $\text{m}\mu$ ($\epsilon \sim 31000, 13600, 35900, 21100, 23700, 18400, 13600, 12800, 96500, 52800$); IR-Spektrum: $-\text{OH}$ 3630, 3450, 1090; $\equiv\text{CH}$ 3300; $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 2185; $-\text{CH}=\text{CH}-$ 1650, 990/cm.

Dehydrierung von XXX zu XXVII: 161 mg *XXX* wurden in 36 ccm Methylenchlorid mit 1.75 g aktivem Mangandioxid¹⁵⁾ 15 Min. gerührt. Nach Filtration chromatographierte man den Rückstand des Filtrats an 15 g Al_2O_3 und eluierte mit Petroläther/3% Äther 140 mg (89%) eines Aldehyds, dessen spektrale Daten mit denen von *XXVII* übereinstimmen.

Tridecatrien-(2.4.6)-triin-(8.10.12)-säure-(1)-methylester (XXII, R=CH₃): 6.0 g Methoxycarbonylmethyl-triphenyl-phosphoniumbromid wurden in 42 ccm Methanol gelöst. Man gab 13.2 ccm 1 n NaOCH_3 zu und rührte 15 Min. Zur Vermeidung von Acetalbildung suspendierte man erst dann 740 mg *XXVII* in 50 ccm Methanol und gab die Mischung in einem Schuß zu der Ylen-Lösung, worauf der Aldehyd klar in Lösung ging. Nach 20 Min. Rühren wurde aufgearbeitet. Rohausb. 830 mg. Aus dem Ätherrückstand wurden an 120 g Al_2O_3 mit reinem Petroläther 400 mg *A²-cis-Ester* eluiert, nach Kristallisation aus CCl_4 etwa 200 mg (20%) äußerst zersetzlichen Materials. UV-Spektrum: λ_{max} 365, 345.5, 326.5, 293.5, 280.5 $\text{m}\mu$ ($\epsilon \sim 70000, 70000, 40000, 57000, 29000$); IR-Spektrum: $\equiv\text{CH}$ 3300; $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 2180; $-\text{CO}_2\text{R}$ 1720; $-\text{CH}=\text{CH}-$ 1620, 1004, 972/cm. Mit Petroläther/3% Äther eluierte man sehr langsam wegen der Schwerlöslichkeit der Verbindung 180 mg *trans.trans-Ester*, nach Kristallisation aus Chloroform 145 mg (14% d. Th.). Der *trans-* ist stabiler als der *cis-*Ester, die Kristalle detonieren aber bei ca. 160° unter Feuererscheinung. UV-Spektrum: λ_{max} 365, 345, 325.5, 292.5, 280 $\text{m}\mu$ ($\epsilon = 68300, 66000, 37700, 62600, 29800$) (in Äther/10% THF); IR-Spektrum: $\equiv\text{CH}$ 3310; $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 2200; $-\text{CO}_2\text{R}$ 1720; $-\text{CH}=\text{CH}-$ 1630, 1005/cm.

¹⁵⁾ J. ATTENBURROW, A. F. B. CAMERON, J. H. CHAPMAN, R. M. EVANS, B. A. HEMS, A. B. A. JANSEN und T. WALKER, J. chem. Soc. [London] 1952, 1104.

trans.trans-Mycomycin-methylester (XXIII, R=CH₃)

a) 87 mg *2-cis-Ester XXII* ($R=CH_3$) wurden in 40 ccm Äther mit einigen Spatelspitzen *Aluminiumamalgame*¹⁶⁾ unter laufender spektroskopischer Kontrolle gerührt. Nach 11 Min. betrug die spektrale Ausb. 77% d. Th. Man filtrierte, nahm das Produkt mit Petroläther auf und filtrierte über 10 g Al₂O₃. Das Filtrat (45.5 mg oder 53% d. Th.) wurde eingengt und der Rückstand 3 mal aus Petroläther bei -40° kristallisiert. Die extreme Instabilität des Produktes führte zu einem konstant durch Zersetzungsprodukte verunreinigten Präparat. UV-Spektrum: λ_{\max} 280, 266, 254 m μ ($\epsilon = 50\,500, 50\,000, 30\,800$); IR-Spektrum: $\equiv CH$ 3314; $-C\equiv C-$ 2222, 2194; $-CH=C=CH-$ 1931; $-CO_2R$ 1746; $-CH=CH-$ 989/cm (in CCl₄, Beckman IR 9).

b) 100 mg *trans.trans-Ester XXII* ($R=CH_3$) wurden in 50 ccm THF mit einigen Spatelspitzen *Aluminiumamalgame* unter Kontrolle der Veränderung des Chromophors gerührt. Nach 4 Min. betrug die spektrale Ausb. 57 mg (57%). Man filtrierte, ersetzte das Lösungsmittel durch Petroläther und filtrierte über 6 g Al₂O₃. Das Filtrat (41.5 mg oder 41% d. Th.) wurde eingengt und das Produkt 3 mal aus Petroläther bei -40° kristallisiert. UV-Spektrum: λ_{\max} 280, 266, 254 m μ ($\epsilon = 50\,200, 49\,200, 29\,200$); IR-Spektrum übereinstimmend mit dem des unter a) erhaltenen Produktes.

Alkali-Isomerisierung von trans.trans-Mycomycin-methylester (XXIII, R=CH₃)

a) Eine Lösung von 20 mg *XXIII* ($R=CH_3$) in 10 ccm Methanol wurde nach Zusatz von 0.1 ccm gesätt., wäbr. *Natriumcarbonat*-Lösung 15 Min. stehengelassen. Man arbeitete mit Äther/Wasser auf und eluierte vom Ätherrückstand an 5 g Al₂O₃ mit Petroläther/1% Äther 12 mg (60%) *Diin-tetraen-ester XXXI* ($R=CH_3$, *all-trans*), der aus CCl₄ gelborange kristallisierte. Zers.-P. ca. 160°. UV-Spektrum: λ_{\max} 372, 353.5, 337 (Sch.) m μ ($\epsilon = 88\,400, 86\,300, 52\,500$); IR-Spektrum: $\equiv CH$ 3300; $-C\equiv C-$ 2200; $-CO_2R$ 1720; $-CH=CH-$ 1630, 1010/cm.

b) 1.4 mg *XXIII* ($R=CH_3$) wurden in 10 ccm Methanol von Raumtemperatur gelöst, mit 0.1 ccm 0.1 *n NaOH* versetzt und der Verlauf der Isomerisierung am UV-Spektrum kontrolliert. Halbwertszeit ca. 2 Min., nach 15 Min. war die Reaktion praktisch beendet.

Versuch der Photoisomerisierung von trans.trans-Mycomycin-methylester (XXIII, R=CH₃):

Eine Lösung von 2.5 mg *XXIII* ($R=CH_3$) in 5.5 ccm Äther/Petroläther mit einer Spur Jod wurde 100 Min. mit UV-Licht bestrahlt. Nach dieser Zeit war die Extinktion der UV-Bande λ_{\max} 280 m μ auf etwa die Hälfte gefallen. Zu den IR-Banden von *XXIII* (3314, 2224, 1746, 1166 und 989/cm) traten zusätzlich neue bei 938 und 850/cm auf (Beckman IR 9), nicht jedoch bei den für den Methylester des natürlichen Mycomycins angegebenen Wellenzahlen (1020, 985 und 950/cm³).

Tridecatrien-(2.4.6)-triin-(8.10.12)-säure-(1)-tert.-butylester (XXII, R = tert.-Butyl): Zur Lösung von 7.05 g *tert.-Butyloxycarbonylmethyl-triphenyl-phosphoniumbromid* in 48 ccm Methanol gab man 14.2 ccm 1 *n NaOCH₃* und rührte 15 Min. Zur Vermeidung von Acetalbildung übergab man erst dann 780 mg *Aldehyd XXVII* mit 60 ccm Methanol, gab die Suspension in einem Schuß zu der Ylen-Lösung und rührte 15 Min. Nach Aufarbeitung mit verd. Schwefelsäure/Äther chromatographierte man das Rohprodukt (ca. 1.06 g) an 175 g Al₂O₃ und eluierte mit Petroläther zunächst 470 mg *Δ^2 -cis-Ester XXII* ($R = \text{tert.-Butyl}$), aus Petroläther bei -40° 280 mg gelbe Kristalle (22%), die sich bei ca. 115° zersetzten. UV-Spektrum: λ_{\max} 365, 345.5, 327, 293, 280 m μ ($\epsilon = 61\,900, 58\,600, 33\,900, 48\,900, 25\,400$); IR-Spektrum: $\equiv CH$ 3300; $-C\equiv C-$ 2180; $-CO_2R$ 1720; $-CH=CH-$ 1620, 1004, 971/cm. Anschließend erhielt man 500 mg *all-trans-Ester XXII* ($R = \text{tert.-Butyl}$), aus Petroläther bei

¹⁶⁾ P. KARRER und A. RÜEGGER, *Helv. chim. Acta* **23**, 955 [1940].

–20° 418 mg stabile gelbe Kristalle (33%) vom Schmp. 94°. UV-Spektrum: λ_{\max} 363.5, 344.5, 325, 308, 292.5, 279.5 μ ($\epsilon = 73\,000, 69\,500, 39\,400, 19\,700, 66\,600, 32\,100$); IR-Spektrum: $\equiv \text{CH}$ 3300; $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 2130; $-\text{CO}_2\text{R}$ 1710; $-\text{CH}=\text{CH}-$ 1625, 1004/cm.

trans.trans-Mycomycin-tert.-butylester (XXIII, $R = \text{tert.-Butyl}$): Je 140 mg XXII ($R = \text{tert.-Butyl}$) (*cis* bzw. *trans*) wurden in 65 ccm Äther mit einer Spatelspitze Aluminiumamalgam¹⁶⁾ unter laufender Kontrolle der Änderung des Chromophors gerührt. Nach 9 Min. betrug die spektrale Ausb. 86 mg (61%). Man filtrierte, ersetzte den Äther durch Petroläther und filtrierte über 7 g Al_2O_3 . XXIII ($R = \text{tert.-Butyl}$) ist genauso empfindlich wie der Methyl-ester und konnte aus dem eingeeingten Filtrat nicht kristallin abgeschieden werden. UV-Spektrum: λ_{\max} 280.5, 266.5, 256 μ (ϵ des Rohproduktes $\sim 30\,000, 29\,000, 18\,000$); IR-Spektrum: $\equiv \text{CH}$ 3300; $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 2230; $-\text{CH}=\text{C}=\text{CH}-$ 1930; $-\text{CO}_2\text{R}$ 1735; $-\text{CH}=\text{CH}-$ 992/cm. Eine Probe wurde mit einer Spur Alkali isomerisiert. UV-Spektrum: λ_{\max} 372, 354, 337 μ .

trans.trans-Mycomycin (XXIII, $R = \text{H}$): Je 30 mg des *tert.-Butylesters* XXIII wurden in dem Gemisch von 115 ccm Dioxan und 55 ccm 20-proz. Schwefelsäure 10 Min. gekocht. Man goß auf 200 g Eis und Äther und extrahierte die gewaschene Ätherlösung mit 2-proz. Natriumhydrogencarbonatlösung, die nach Waschen mit Äther angesäuert und ausgeäthert wurde. Rohausb. je 8.7 mg (38%). Größere Ansätze gaben schlechtere Ausbb.; 80 mg des Rohproduktes aus 10 Ansätzen verteilte man über 95 Stufen zwischen Petroläther/Äther 3 : 1 als Ober- und *m/15* Phosphatpuffer vom pH 6.67 als Unterphase. Die Hauptfraktion enthielt nach dem UV-Spektrum 15.2 mg äußerst zersetzliches *trans.trans-Mycomycin*, das nicht kristallisiert werden konnte. Die Verunreinigungen scheinen saure Zersetzungsprodukte zu sein.

UV-Spektrum: λ_{\max} 280, 266.5, 255.5 μ ; IR-Spektrum: $\equiv \text{CH}$ 3310; $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 2225; $-\text{CH}=\text{C}=\text{CH}-$ 1932; $-\text{CO}_2\text{H}$ 1720; $-\text{CH}=\text{CH}-$ 994/cm in Chloroform (Beckman IR 9).

Alkali-Isomerisierung von XXIII ($R = \text{H}$): Je 2 mg XXIII ($R = \text{H}$) wurden gelöst in je 10 ccm folgender Lösungen:

- m/15* Phosphatpuffer, pH 7.5; Halbwertszeit nach UV-Spektrum ca. 115 Stdn. bei Raumtemperatur.
 - 0.1 *n* NaHCO_3 ; $t_{1/2}$ ca. 75 Stdn. bei Raumtemperatur.
 - 0.01 *n* NaOH ; Isomerisierung praktisch beendet nach 10 Stdn. bei Raumtemperatur.
 - 0.1 *n* NaOH ; Isomerisierung praktisch beendet nach 2 Stdn. bei Raumtemperatur.
- b) und d) führen zu Isomycomycin; UV-Spektrum: λ_{\max} 347, 334.5 (Sch.), 324, 314 (Sch.), 304, 286, 268.5, 258 μ .

Tridecatetraen-(2.4.6.8)-diin-(10.12)-säure-(1)-methylester (XXXI, $R = \text{CH}_3$): Zur Lösung von 1.32 g [*3-Methoxycarbonyl-allyl*]-triphenyl-phosphoniumbromid in 8 ccm Methanol gab man 2.8 ccm 1 *n* NaOCH_3 und rührte 10 Min. Man übergoß 130 mg Aldehyd XXV mit 9 ccm Methanol, gab die Suspension in einem Schuß zur Ylen-Lösung und rührte weitere 10 Min. Nach Aufarbeitung mit verd. Schwefelsäure/Äther chromatographierte man den Ätherrückstand an 20 g Al_2O_3 und eluierte mit Petroläther den Δ^4 -*cis*-Ester XXXI ($R = \text{CH}_3$); gelbe Kristalle aus Petroläther, Ausb. 54 mg (30%). Aus CCl_4 Zers.-P. ca. 145°. UV-Spektrum: λ_{\max} 371, 352, 336, 270, 258, 227 μ ($\epsilon = 76\,500, 80\,000, 50\,300, 7800, 7300, 7800$); IR-Spektrum: $\equiv \text{CH}$ 3300; $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 2200; $-\text{CO}_2\text{R}$ 1720; $-\text{CH}=\text{CH}-$ 1625, 1008, 980, 870/cm. Mit Petroläther/1% Äther eluierte man den *all-trans*-Ester XXXI ($R = \text{CH}_3$), gelbe Kristalle aus Äther, die bei ca. 160° mit Stichflamme detonierten, Ausb. 15.6 mg (9% d. Th.). Für das UV-Spektrum wurde nochmals aus CCl_4 kristallisiert: λ_{\max} 372.5, 353.5, 336 μ ($\epsilon = 97\,800, 96\,500, 57\,300$); IR-Spektrum: $\equiv \text{CH}$ 3300; $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 2200; $-\text{CO}_2\text{R}$ 1720; $-\text{CH}=\text{CH}-$ 1630, 1009/cm. In allen spektralen Daten übereinstimmend mit dem Isomerisierungsprodukt von XXIII ($R = \text{CH}_3$).

Tridecatetraen-(2.4.6.8)-diin-(10.12)-säure-(1)-tert.-butylester (XXXI, R = tert.-Butyl): Zur Lösung von 300 mg [*3-tert.-Butyloxycarbonyl-allyl*]-triphenyl-phosphoniumbromid in 5 ccm Methanol gab man 0.56 ccm 1 *n* NaOCH₃, rührte 15 Min., suspendierte dann in 3 ccm Methanol 50 mg Aldehyd XXV und gab das Gemisch zur Ylen-Lösung. Nach 8 Min. wurde mit Äther/Wasser aufgearbeitet und der Ätherrückstand an 15 g Al₂O₃ chromatographiert. Mit Petroläther eluierte man den Δ^4 -*cis*-Ester XXXI (R = *tert.-Butyl*) vor dem Gemisch aus *trans*-Ester und nichtumgesetztem Aldehyd. Aus Petroläther 5 mg gelbe Kristalle des Δ^4 -*cis*-Esters, Schmp. 93° (Zers.). UV-Spektrum: λ_{\max} 370, 352.5, 335, 269, 257.5, 226.5 m μ ($\epsilon = 86600, 86100, 51600, 8400, 7000, 6500$); IR-Spektrum: \equiv CH 3300; $-C\equiv C-$ 2195; $-CO_2R$ 1715; $-CH=CH-$ 1625, 1008, 981/cm.