

243. Synthese der Phoracantholide K, O und M

von Hans Gerlach¹⁾ und Peter Künzler

Laboratorium für Organische Chemie der Eidgenössischen Technischen Hochschule Zürich,
CH-8092 Zürich

(19.IX.80)

Synthesis of Phoracantholide K, O and M

Summary

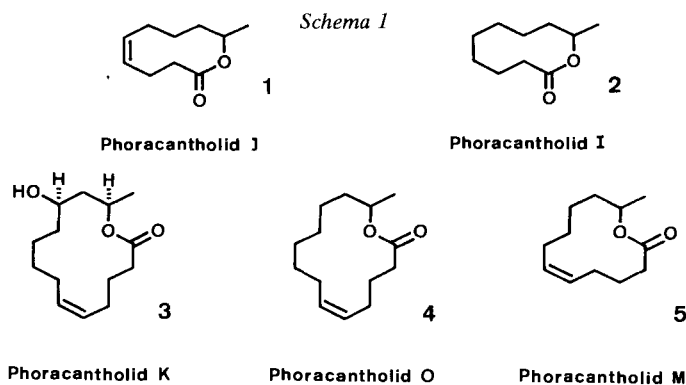
Two 14-membered ring lactones **3** and **4** and a 12-membered ring lactone **5** isolated from the metasternal secretion of the eucalypt longicorn *Phoracantha synonyma* have been synthesized as racemic mixtures by the following method. Reaction of the dilithium derivative of 5-hexynoic acid (**6**) with *threo*-8-bromo-2,4-isopropylidenedioxyoctane (**7**), followed by removal of the protecting group and esterification with diazomethane gave methyl-*threo*-11,13-dihydroxy-5-tetradecynoate (**8**) (s. *Scheme 2*). Partial hydrogenation of the triple bond in **8** with Lindlar Pd-catalyst, followed by saponification lead to (*threo,Z*)-11,13-dihydroxy-5-tetradecenoic acid (**10**). The dihydroxy acid **10** was converted into the *S*-(2-pyridyl) thioate and cyclized in diluted benzene solution under the influence of silver ions to yield the corresponding 12- and 14-membered lactones in approximately equal amounts. Isomerization of the mixture with *p*-toluenesulfonic acid in methylene chloride yielded the 14-membered lactone (*cis*-11,13-*5Z*)-11-hydroxy-5-tetradecen-13-olide almost exclusively. It proved to be identical in its properties with natural phoracantholide K (**3**). With 5-hexynoic acid and 7-tetrahydropyranyloxy-octyl bromide or 5-tetrahydropyranyloxy-hexyl bromide as starting materials (\pm)-phoracantholide O (**4**) and M (**5**) have been synthesized in an analogous manner.

Bei der Untersuchung des Metasternal-Drüsensekrets des australischen Eukalyptus Bockkäfers *Phoracantha synonyma* haben Moore & Brown [1] mehrere Lactone mit höhergliedrigen Ringen isoliert und ihre Struktur durch Abbaureaktionen teilweise bestimmt. Die Komponenten J und I sind 10gliedrige Lactone mit den Strukturen **1** und **2**, die durch mehrere Synthesen [2–5] bestätigt wurden. Für drei weitere Komponenten K, O und M haben Moore & Brown [1] Strukturen mit 14- bzw. 12-gliedrigen Lactonringen vorgeschlagen. Im folgenden werden durch stereospezifische Synthesen für die Phoracantholide K, O und M die in *Schema 1* angegebenen Strukturen **3**, **4** und **5** bestimmt.

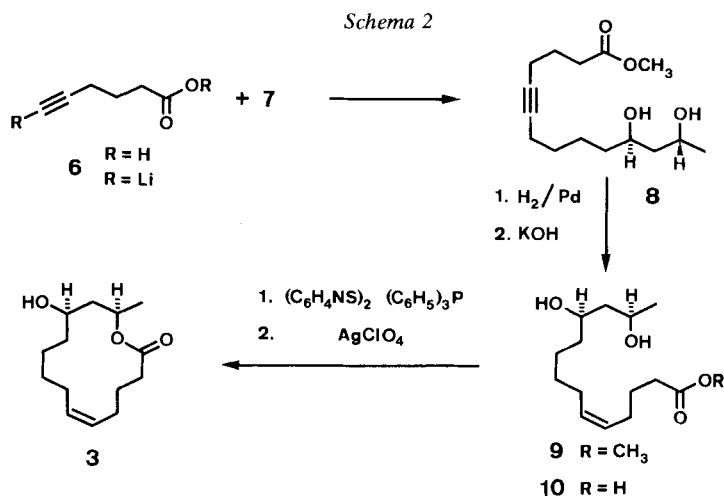
Als Ausgangsmaterial für die Synthese des Phoracantholids K (**3**) diente die 5-Hexinsäure (**6**). Sie wurde durch Überführung von 4-Pentanol ins Tosylat, Substitu-

¹⁾ Neue Adresse: Laboratorium für Organische Chemie der Universität Bayreuth, D-8580 Bayreuth.

tion der Tosyloxy- durch die Cyanogruppe und anschliessende Hydrolyse des gebildeten Nitrils synthetisiert (vgl. exper. Teil). Die Dilithiumverbindung der Hexinsäure, hergestellt durch Reaktion mit 2 Mol-Äquiv. Butyllithium in Tetrahydrofuran/



Hexamethylphosphorsäuretriamid bei -30° , wurde mit *threo*-8-Brom-2,4-isopropylidendioxyoctan (7) (vgl. unten) spezifisch am Acetylen-C-Atom alkyliert (vgl. Schema 2). Nach Entfernen der Diolschutzgruppe durch Methanolyse und Verestern der Säure mit Diazomethan, liess sich der *threo*-11,13-Dihydroxy-5-tetradecensäuremethylester (8) in 51% Ausbeute isolieren. Partielle Hydrierung der Dreifachbindung von 8 mit Lindlar-Katalysator ergab den (*threo*,*Z*)-11,13-Dihydroxy-5-tetradecensäuremethylester (9), der anschliessend zur Säure 10 verseift wurde.

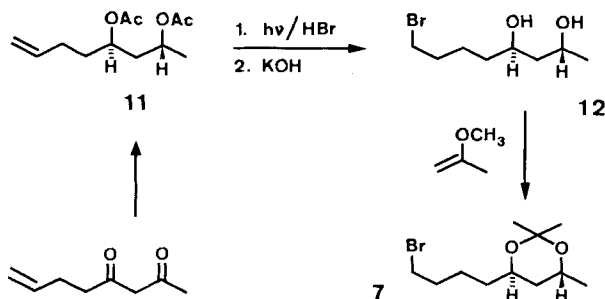


Die Herstellung der zur Alkylierung benutzten Verbindung 7 erfolgte folgendermassen: An *threo*-5,7-Diacetoxy-1-octen (11)²⁾ wurde in Pentan unter Belichtung mit einer UV.-Lampe Bromwasserstoff an die C, C-Doppelbindung im *anti*-Markovnikov-Sinn angelagert. Das gebildete *threo*-1-Brom-5,7-diacetoxy-octan liess sich mit

²⁾ Für die Herstellung und Konfigurationszuordnung von *threo*- und *erythro*-5,7-Diacetoxy-1-octen, s. [6].

Kaliumhydroxid/Methanol zum *threo*-Diol **12** verseifen und durch Reaktion mit 2-Methoxypropen/Pikrinsäure in das Isopropylidenderivat **7** mit geschützten Hydroxygruppen überführen (vgl. *Schema 3*).

Schema 3



Die Cyclisierung der (*threo,Z*)-11,13-Dihydroxy-5-tetradecensäure (**10**) erfolgte nach der von uns entwickelten Methode der Aktivierung von *S*-(2-Pyridyl)thiocarbonylsäureestern mit Ag^+ -Ionen [7]. Der Thioester bildet sich aus der freien Dihydroxycarbonylsäure durch Reaktion mit Di(2-pyridyl)disulfid und Triphenylphosphin in Benzol und wird direkt für die Cyclisierung mit Silberperchlorat in stark verdünnter Lösung in Benzol verwendet (vgl. exper. Teil).

Bei der Cyclisierung entstehen zwei Produkte im Verhältnis 1 : 1, die chromatographisch getrennt und in einer Gesamtausbeute von 70% isoliert wurden. Bei den Produkten handelt es sich um das gewünschte (*cis*-11,13-*Z*)-11-Hydroxy-5-tetradecen-13-olid (**3**) mit 14gliedrigem Ring und das dazu isomere Lacton mit 12gliedrigem Ring. Durch Lösen in Methylenchlorid und Behandeln mit einer katalytischen Menge *p*-Toluolsulfonsäure wurde das 12gliedrige Lacton in das erwünschte 14gliedrige Lacton **3** umgelagert³⁾ 4).

Die Konstitutionszuordnung für die beiden isomeren Lactone erfolgte aufgrund eines ¹H-NMR.-Doppelresonanzexperiments: Wird beim 14-gliedrigen Lacton beim Signal von H-C(13) eingestrahlt ($\delta = 5,18$ ppm), so vereinfacht sich das Dublett der Methylgruppe ($\delta = 1,25$ ppm) zu einem Singulett. Wird dagegen beim isomeren 12-gliedrigen Lacton beim entsprechenden Signal ($\delta = 5,00$ ppm) eingestrahlt, so erfolgt keine Veränderung des Dubletts der Methylgruppe. Erst die Einstrahlung beim Signal von H-C(13) neben der freien Hydroxygruppe ($\delta = 3,70$ ppm) führt zu einer Vereinfachung dieses Dubletts.

Im synthetischen (\pm)-(5*Z*)-11-Hydroxy-5-tetradecen-13-olid (**3**) müssen $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(13)$ und $\text{HO}-\text{C}(11)$ *cis*-Konfiguration besitzen, weil das 14-gliedrige Lacton aus der Dihydroxysäure **10** mit *threo*-Konfiguration der Hydroxylgruppen gewonnen wurde. Zum Vergleich mit dem Naturprodukt wurde aus *erythro*-5,7-Diacetoxy-1-octen²⁾ wie oben für das (*cis*-11,13)-Lacton beschrieben, auch das

³⁾ Wie die Analyse der Produkte zeigt, bilden sich bei der Cyclisierung das 12- und das 14-gliedrige Lacton etwa gleich schnell. Nach der Gleichgewichtseinstellung liegt das 14-gliedrige Lacton **3** jedoch zu über 90% im Gemisch vor, das 13-Hydroxy-5-tetradecen-11-olid mit 12-gliedrigem Lactonring ist demnach deutlich instabiler.

⁴⁾ Eine analoge Ringerweiterung wurde von *Corey et al.* [8] bei der säurekatalysierten Umlagerung des 11-Hydroxy-8-undecanolids in das 8-Hydroxy-11-undecanolid beobachtet.

(*trans*-11,13-5*Z*)-11-Hydroxy-5-tetradecen-13-olid hergestellt. Durch Vergleich der Massenspektren und des gas-chromatographischen Verhaltens der zwei synthetischen Produkte mit denjenigen des natürlichen Phoracantholids K konnte eindeutig festgestellt werden⁵), dass es sich beim Naturprodukt um das Lacton **3** mit (*cis*-11,13)-Konfiguration handelt.

Zur Synthese des Phoracantholids O (**4**) wurde die 5-Hexinsäure als Dilithiumverbindung **6** mit dem Tetrahydropyranyläther **14** des 8-Bromo-2-octanols in Tetrahydrofuran/Hexamethylphosphorsäuretriamid selektiv in 6-Stellung alkyliert. Entfernung der Alkoholschutzgruppe, Veresterung mit Diazomethan und partielle Hydrierung der Dreifachbindung mit Lindlar-Katalysator ergab den (*Z*)-13-Hydroxy-5-tetradecensäuremethylester (**17**), der anschliessend zur Säure verseift wurde. Das zur Alkylierung eingesetzte 8-Brom-2-octanol (**13**) liess sich folgendermassen herstellen: 7-Hydroxy-octansäuremethylester⁶) wurde in den Tetrahydropyranyläther übergeführt, dieser mit Lithiumaluminiumhydrid reduziert und die neu gebildete primäre Hydroxylgruppe nach Überführung in die Tosyloxygruppe mit Lithiumbromid gegen Brom ausgetauscht.

Die Cyclisierung der (*Z*)-13-Hydroxy-5-tetradecensäure zum Lacton erfolgte nach dem oben beschriebenen zweistufigen Verfahren und ergab das (\pm)-(5*Z*)-5-Tetradecen-13-olid (**4**) in 71% Ausbeute. Das Massenspektrum und das gas-chromatographische Verhalten des synthetischen Produkts stimmten mit denjenigen von natürlichem Phoracantholid O (**4**) völlig überein⁵).

Die Synthese der (*Z*)-11-Hydroxy-5-dodecensäure (**18**), deren Lacton dem Phoracantholid M (**5**) entspricht, wurde in analoger Weise durchgeführt: Die Dilithiumverbindung der 5-Hexinsäure wurde mit dem Tetrahydropyranyläther (**16**) des 6-Bromo-2-hexanols (**15**) alkyliert und ergab nach Entfernung der Alkoholschutzgruppe und Veresterung mit Diazomethan den 11-Hydroxy-5-dodecensäuremethylester (**19**) in 55% Ausbeute. *syn*-Addition von Wasserstoff an die Dreifachbindung (Lindlar-Katalysator) ergab nach Verseifung die (*Z*)-11-Hydroxy-5-dodecensäure (**20**), die beim Cyclisieren nach dem oben beschriebenen zweistufigen Verfahren das (\pm)-(Z)-5-Dodecen-11-olid (**5**) in 55% Ausbeute ergab. Das massenspektrometrische und gas-chromatographische Verhalten des synthetischen Produkts stimmen mit denjenigen des natürlichen Phoracantholids M (**5**) völlig überein⁵).

Diese Arbeit wurde vom Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung (Projekt 2.039–0.78) unterstützt.

Experimenteller Teil

Allgemeine Bemerkungen: s. [9].

threo-5,7-Diacetoxy-1-octen (**11**)²). Hergestellt durch Alkylierung von Acetylaceton mit Allylbromid. Das entstandene 1-Octen-5,7-dion wurde mit NaBH₄ reduziert und die entstandenen *threo*- und *erythro*-Dirole durch Chromatographie getrennt und acetyliert (vgl. [6] [9]).

threo-8-Brom-2,4-octandirol (**12**). Durch die Lösung von 2,75 g (12 mmol) *threo*-5,7-Diacetoxy-1-octen (Konfigurationszuordnung vgl. [6]) in 250 ml Pentan wurde während 10 Min. unter gleichzeitiger Belichtung (125 W Hg-Mitteldruckbrenner HPK, Philips) HBr durchgeblasen. Dann wurde während weiteren 10 Min. mit N₂ gespült, zwischen Pentan, 1N Na₂S₂O₃ und 2N KHCO₃ verteilt und das Lösungsmittel i. V. entfernt. Der Rückstand wurde mit 40 ml 1N KOH/CH₃OH während 5 Min.

⁵) Der Vergleich wurde in verdankenswerter Weise von Dr. B. P. Moore, Division of Entomology CSIRO, Canberra, durchgeführt.

bei RT. verseift. Nach Entfernen des Methanols i.V. wurde mit H₂O verdünnt, mit 2N H₂SO₄ angesäuert, zwischen Essigester und 2N KHCO₃ verteilt und die organischen Phasen i.V. eingedampft: 2,37 g **12** als Öl, das direkt für die nächste Stufe weiterverwendet wurde. Für die Analyse wurde an Kieselgel mit Hexan/Essigester 1 : 1 chromatographiert: Rf 0,20, Sdp. 110°/0,01 Torr. – IR. (CCl₄): u.a. 3610, 3370. – ¹H-NMR. (CCl₄): 1,20 (d, J = 6, 3H); 1,3–1,7 (br., 6H); 1,7–2,1 (br., 2H); 3,35 (t, J = 7, 2H); 3,6–4,2 (m, 2H); 4,09 (s, 2H). – MS.: 167/165 (32/42, M⁺–59), 89 (66), 85 (53), 71 (55), 55 (53), 45 (100), 43 (53), 41 (45).

C₈H₁₇BrO₂ (225,13) Ber. C 42,68 H 7,61 Br 35,50% Gef. C 42,39 H 7,48 Br 35,29%

threo-8-Brom-2,4-isopropylidendioxyoctan (**7**). Zur Lösung von 5 mg Pikrinsäure in 2,23 g (10 mmol) **12** wurden unter Eiskühlung 860 mg (12 mmol) 2-Methoxypropen gegeben. Nach 15 Min. bei RT. wurde mit Hexan verdünnt, durch eine 1 cm-Aluminiumoxidschicht filtriert, mit Hexan nachgewaschen und das Filtrat i.V. eingedampft: 2,34 g **7** als Öl, das direkt für die nächste Stufe verwendet wurde. Für die Analyse wurde an Kieselgel mit Hexan/Essigester 9 : 1 chromatographiert: Rf 0,37, Sdp. 73°/0,01 Torr. – IR (CCl₄): u.a. 1385, 1230, 1190, 1135. – ¹H-NMR. (CCl₄): 1,11 (d, J = 6, 3H); 1,24 (s, 6H); 1,3–1,6 (br., 6H); 1,7–2,0 (br., 2H); 3,32 (t, J = 7, 2H); 3,5–4,0 (m, 2H). – MS.: 251/249 (77/74, M⁺–15), 191 (30), 189 (35), 109 (70), 67 (21), 59 (100), 55 (52), 43 (82), 41 (27).

C₁₁H₂₁BrO₂ (265,19) Ber. C 49,82 H 7,98 Br 30,14% Gef. C 49,80 H 8,06 Br 29,91%

8-Brom-2-octanol (**13**). Das Gemisch aus 11,3 g (60 mmol) 7-Hydroxy-octansäuremethylester⁶⁾ und 137 mg Pikrinsäure wurde mit Wasser gekühlt und portionenweise mit 6 ml (65,4 mmol) Dihydropyran versetzt. Nach 30 Min. wurden 8 g neutrales Aluminiumoxid zugegeben, mit Hexan verdünnt, durch eine 2 cm-Aluminiumoxidschicht filtriert, das Filtrat i.V. eingedampft und der Rückstand direkt für die Reduktion mit LiAlH₄ verwendet: Zu 3,1 g (78 mmol) LiAlH₄ in 150 ml abs. Äther wurden 16,0 g (60 mmol) des Tetrahydropyranyläthers in 50 ml abs. Äther getropft. Nach 1 Std. Kochen unter Rückfluß wurden 36 ml gesättigte K₂CO₃-Lösung zugetropft, die Ätherphase abdekantiert und i.V. eingengt. Der Eindampfrückstand wurde dann auf einmal zu einer Lösung von 16,4 g (84 mmol) *p*-Toluolsulfonsäurechlorid in 95 ml Pyridin bei –10° gegeben. Nach 20 Min. Rühren bei –10° wurden tropfenweise 2 ml H₂O zugegeben, zwischen Benzol, 2N H₂SO₄ und H₂O verteilt und die organischen Phasen i.V. eingedampft. Das Tosylat wurde anschließend zu einer Lösung von 26,5 g (300 mmol) Lithiumbromid in 260 ml THF gegeben und 3 Std. unter Rückfluß gekocht. Dann wurde das Lösungsmittel i.V. entfernt und der Rückstand zwischen Benzol und H₂O verteilt und die Benzolphasen i.V. eingedampft. Der Rückstand (17,2 g gelbes Öl) wurde 15 Min. mit 180 ml Methanol und 225 mg *p*-Toluolsulfonsäure unter Rückfluss gekocht. Nach Entfernen des Methanols i.V. wurde zwischen Benzol und 2N KHCO₃ verteilt und der Rückstand, nach Eindampfen der organischen Phase i.V., an 350 g Kieselgel mit Hexan/Essigester 2 : 1 chromatographiert: 6,8 g (54%) **13**, Rf 0,34, Sdp. 116°/0,01 Torr. – IR. (CCl₄): u.a. 3620. – ¹H-NMR. (CCl₄): 1,10 (d, J = 6, 3H); 1,2–1,6 (br., 8H); 1,80 (2H); 2,50 (1H); 3,30 (t, J = 7, 2H); 3,66 (m, 1H). – MS.: 209 (0,5, M⁺), 150 (15), 148 (15), 95 (19), 69 (18), 55 (20), 45 (100), 41 (24), 27 (13).

C₈H₁₇BrO (209,13) Ber. C 45,94 H 8,19% Gef. C 45,77 H 8,37%

Tetrahydropyranyläther **14**. Die Mischung von 627 mg (3 mmol) 8-Brom-2-octanol (**13**) und 10 mg Pikrinsäure wurde mit Wasser gekühlt und mit 1 ml Dihydropyran versetzt. Nach 30 Min. wurde mit Hexan verdünnt, neutrales Aluminiumoxid zugegeben und durch eine 1 cm-Aluminiumoxidschicht filtriert. Das Filtrat wurde i.V. eingedampft: 795 mg **14**, Rf 0,75 (Hexan/Essigester 2 : 1), als farbloses Öl, das direkt für die Alkylierung verwendet wurde.

6-Brom-2-hexanol (**15**). Durch die Lösung von 850 mg (6 mmol) 5-Acetoxy-1-hexen⁷⁾ in 85 ml Pentan wurde während 10 Min. unter gleichzeitiger Belichtung (125 W Hg-Mitteldruckbrenner HPK, Philips) HBr durchgeblasen. Dann wurde während weiteren 10 Min. mit N₂ gespült, zwischen Pentan, 1N Na₂S₂O₃ und 2N KHCO₃ verteilt und das Lösungsmittel i.V. entfernt. Der Rückstand wurde

⁶⁾ Hergestellt aus 7-Oxo-octansäure durch Reduktion mit NaBH₄ in 1N KOH und nachfolgende Veresterung der 7-Hydroxyoctansäure mit Methanol H₂SO₄; Sdp. 124 – 126°/10 Torr. Die 7-Oxo-octansäure wurde nach [10] aus 2-Acetylcyclohexanon erhalten.

⁷⁾ Hergestellt aus 5-Hexen-2-on durch Reduktion mit LiAlH₄ und Acetylierung mit Acetanhydrid-Pyridin; Sdp. 38 – 41°/9 Torr.

mit 12 ml 1N KOH/CH₃OH während 5 Min. bei RT. verseift. Nach Entfernen des Methanols i. V. wurde mit H₂O verdünnt, mit 2N H₂SO₄ angesäuert, zwischen Essigester und 2N KHCO₃ verteilt und das Lösungsmittel i. V. entfernt: 850 mg **15** als braunes Öl, das direkt für die nächste Stufe verwendet wurde. Für die Analyse wurde an Kieselgel mit Hexan/Essigester 2 : 1 chromatographiert: Rf 0,29, Sdp. 86°/10 Torr ([11] Sdp. 88–90°/4 Torr). – IR. (CCl₄): u.a. 3610. – ¹H-NMR. (CCl₄): 1,19 (*d*, *J* = 6, 3H); 1,3–1,6 (br., 4H); 1,6–2,1 (br., 2H); 3,36 (*t*, *J* = 7, 2H); 3,81 (*m*, 1H); 5,53 (*s*, 1H).

Tetrahydropyranyläther 16. Die Mischung von 725 mg (4 mmol) **15** und 15 mg Pikrinsäure wurde mit H₂O gekühlt und mit 1 ml Dihydropyran versetzt. Nach 30 Min. wurde mit Hexan verdünnt, neutrales Aluminiumoxid zugegeben und durch eine 1 cm-Aluminiumoxidschicht filtriert. Das Filtrat wurde i. V. eingedampft: 950 mg **16**, Rf 0,72 (Hexan/Essigester 2 : 1), als farbloses Öl, das direkt für die Alkylierung verwendet wurde.

5-Hexinsäure (6). Zu einer Lösung von 61 g (0,322 mol) *p*-Toluolsulfochlorid in 180 ml Pyridin wurden bei –10° auf einmal 20 g (0,238 mol) 4-Pentanol [12] und nach 20 Min. bei –10° tropfenweise 5 ml H₂O gegeben. Dann wurde zwischen Benzol, H₂O und 2N H₂SO₄ verteilt und die organischen Phasen i. V. eingedampft: 50,2 g braunes Öl. Das Tosylat wurde anschließend in 20 ml DMSO gelöst und in 30 Min. zu einer Lösung von 32 g (655 mmol) Natriumcyanid in 180 ml DMSO bei 70° getropft. Nach 30 Min. Rühren bei 70° wurde zwischen Pentan/Äther 1 : 1, 2N KOH und H₂O verteilt und die organischen Phasen i. V. eingedampft: 13,7 g braunes Öl, das direkt weiterverwendet wurde. [IR. (CCl₄): u.a. 3310, 2260, 2130]. Das Nitril wurde 4 Std. in 40 ml Äthanol und 450 ml 2N KOH unter Rückfluss gekocht, und nach Ansäuern mit 10N H₂SO₄ zwischen Äther, 2N H₂SO₄ und H₂O verteilt. Die organischen Phasen wurden i. V. eingedampft und der Rückstand destilliert: 14,5 g (55%) **6**, Sdp. 104–106°/10 Torr. ([13]: Sdp. 107–112°/14 Torr.). Für die Analyse wurde eine Probe mit Diazomethan verestert: Rf 0,37 (Hexan/Essigester 9 : 1), Sdp. 56°/10 Torr. – IR. (CCl₄): u.a. 3310, 1740. – ¹H-NMR. (CCl₄): 1,6–1,9 (2H); 1,80 (*m*, 1H); 2,1–2,3 (2H); 2,38 (*t*, *J* = 7, 2H); 3,59 (*s*, 3H). – MS.: 125 (4, M⁺–1), 98 (23), 95 (58), 94 (24), 84 (100), 74 (45), 67 (55), 66 (23), 65 (23), 59 (27), 55 (30), 43 (49), 41 (48), 39 (52).

threo-11,13-Dihydroxy-5-tetradecensäuremethylester (8). Zu einer Lösung von 900 mg (8 mmol) 5-Hexinsäure **6** in 15 ml THF und 15 ml HMPT wurden bei –40° unter Rühren und unter N₂ zuerst 12,3 ml (18,4 mmol) 1,5M Butyllithium in Hexan, dann nach 15 Min. 2,14 g (8 mmol) Isopropylidenderivat **7** in 10 ml HMPT getropft. Nach 15 Min. bei –35 bis –40° wurde noch 90 Min. bei RT. gerührt und dann das Gemisch zwischen Benzol, 2N H₂SO₄ und H₂O verteilt. Die organischen Phasen wurden i. V. eingedampft und der Rückstand mit Diazomethan/Äther behandelt, dann wiederum i. V. eingedampft und der Rückstand mit 25 mg *p*-Toluolsulfonsäure und 25 ml Methanol versetzt und 15 Min. unter Rückfluss gekocht. Nach Entfernen des Methanols i. V. wurde zwischen Benzol und 2N KHCO₃ verteilt und der Rückstand der Benzolphasen an 200 g Kieselgel mit Hexan/Essigester 1 : 2 chromatographiert: 1,094 g (51%) **8**, Rf 0,22, Sdp. 145°/0,01 Torr. – IR. (CCl₄): u.a. 3600, 3380, 1740. – ¹H-NMR. (CCl₄): 1,18 (*d*, *J* = 6, 3H); 1,3–1,6 (br., 8H); 1,6–1,9 (2H); 1,9–2,3 (br., 4H); 2,36 (*t*, *J* = 7, 2H); 3,5–4,2 (2H); 3,60 (*s*, 3H); 3,60 (2H). – MS.: 270 (6, M⁺), 93 (56), 91 (54), 79 (64), 71 (52), 67 (56), 55 (56), 45 (100), 43 (80), 41 (60).

C₁₅H₂₆O₄ (270,36) Ber. C 66,63 H 9,69% Gef. C 66,45 H 9,65%

(threo,Z)-11,13-Dihydroxy-5-tetradecensäuremethylester (9). Das Gemisch von 977 mg (3,6 mmol) **8**, 210 mg 5proz. Lindlar-Katalysator und 0,26 ml Chinolin in 20 ml Benzol/Cyclohexan 1 : 1 wurde 20 Min. unter H₂ geschüttelt, die filtrierte Lösung mit 2N H₂SO₄ extrahiert und die organische Phase i. V. eingedampft: 921 mg **9**, Rf 0,25 (Hexan/Essigester 1 : 2), Sdp. 145°/0,01 Torr. – IR. (CCl₄): u.a. 3610, 3400, 1740. – ¹H-NMR. (CCl₄): 1,16 (*d*, *J* = 6, 3H); 1,1–1,8 (br., 10H); 1,8–2,1 (br., 4H); 2,24 (*t*, *J* = 7, 2H); 3,55 (*s*, 2OH); 3,58 (*s*, 3H); 3,6–4,2 (2H); 5,15–5,45 (2H). – MS.: 272 (3, M⁺), 143 (52), 87 (61), 81 (71), 67 (74), 55 (68), 45 (100), 43 (68), 41 (74).

C₁₅H₂₈O₄ (272,37) Ber. C 66,14 H 10,36% Gef. C 66,24 H 10,38%

13-Hydroxy-5-tetradecensäuremethylester (17). Zu einer Lösung von 420 mg (3,8 mmol) 5-Hexinsäure **6** in 10 ml THF und 8 ml HMPT wurden bei –40° unter Rühren und unter N₂ zuerst 5,6 ml (8,4 mmol) 1,5M Butyllithium in Hexan, dann nach 15 Min. 1,11 g (3,8 mmol) Tetrahydropyranyläther **14** in 8 ml HMPT getropft. Nach weiteren 15 Min. bei –35 bis –40° wurde noch 90 Min.

bei RT. gerührt und dann das Gemisch zwischen Benzol, 2N H₂SO₄ und H₂O verteilt. Der Rückstand der Benzolphasen wurde mit Diazomethan/Äther behandelt und anschliessend das Lösungsmittel i. V. verdampft. Der Rückstand wurde mit 12 mg *p*-Toluolsulfonsäure und 10 ml Methanol versetzt und 15 Min. unter Rückfluss gekocht. Nach Entfernen des Methanols i. V. wurde zwischen Benzol und 2N KHCO₃ verteilt und der Rückstand der Benzolphasen an 90 g Kieselgel mit Hexan/Essigester 1 : 1 chromatographiert: 612 mg (63%) **17**, Rf 0,54, Sdp. 115°/0,01 Torr. – IR. (CCl₄): u. a. 3620, 1740. – ¹H-NMR. (CCl₄): 1,12 (*d*, *J* = 6, 3H); 1,2–1,5 (br., 10H); 1,58 (*s*, 10H); 1,74 (2H); 1,98–2,22 (br., 4H); 2,35 (*t*, *J* = 7, 2H); 3,60 (*s*, 3H); 3,65 (*m*, 1H). – MS.: 254 (4, M⁺), 140 (90), 95 (48), 93 (88), 81 (96), 80 (90), 79 (100), 74 (52), 67 (74), 55 (78), 45 (84), 43 (54), 41 (72).

C₁₅H₂₆O₃ (254,36) Ber. C 70,83 H 10,30% Gef. C 70,68 H 10,16%

(*Z*)-13-Hydroxy-5-tetradecensäuremethylester (**18**). Ein Gemisch von 861 mg (3,4 mmol) **17**, 200 mg 5proz. Lindlar-Katalysator und 0,3 ml Chinolin in 12 ml Cyclohexan wurde 18 Min. unter H₂ geschüttelt, die filtrierte Lösung mit 2N H₂SO₄ extrahiert und i. V. eingedampft: 852 mg **18**, Rf 0,60 (Hexan/Essigester 1 : 1), Sdp. 115°/0,01 Torr. – IR. (CCl₄): u. a. 3620, 1740. – ¹H-NMR. (CCl₄): 1,10 (*d*, *J* = 6, 3H); 1,2–1,5 (br., 10H); 1,59 (*s*, 10H); 1,63 (2H); 1,8–2,1 (br., 4H); 2,23 (*t*, *J* = 7, 2H); 3,58 (*s*, 3H); 3,63 (*m*, 1H); 5,15–5,5 (br., 2H). – MS.: 256 (2, M⁺), 238 (19, M⁺–18), 140 (31), 109 (34), 95 (44), 82 (53), 81 (100), 80 (69), 74 (53), 67 (78), 55 (63), 45 (63), 41 (61).

C₁₅H₂₈O₃ (256,37) Ber. C 70,27 H 11,01% Gef. C 69,93 H 11,16%

11-Hydroxy-5-dodecensäuremethylester (**19**). Zu einer Lösung von 1,40 g (12,5 mmol) 5-Hexinsäure (**6**) in 30 ml THF und 20 ml HMPT wurden bei –40° unter Rühren und unter N₂ zuerst 18,4 ml (27,5 mmol) 1,5M Butyllithium in Hexan, dann nach 15 Min. 3,32 g (12,5 mmol) Tetrahydropyranyl-äther **16** in 25 ml HMPT getropft. Nach weiteren 15 Min. bei –35° bis –40° wurde noch 90 Min. bei R. T., gerührt und dann das Gemisch zwischen Benzol, 2N H₂SO₄ und H₂O verteilt. Der Rückstand der organischen Phasen wurde mit Diazomethan/Äther behandelt und das Lösungsmittel i. V. verdampft. Der Rückstand wurde mit 37 mg *p*-Toluolsulfonsäure und 30 ml Methanol versetzt und 15 Min. unter Rückfluss gekocht. Nach Entfernen des Methanols i. V. wurde zwischen Benzol und 2N KHCO₃ verteilt und der Rückstand der Benzolphasen an 300 g Kieselgel mit Hexan/Essigester 1 : 1 chromatographiert: 522 mg (55%) **19**, Rf 0,44, Sdp. 104°/0,01 Torr. – IR. (CCl₄): u. a. 3620, 1740. – ¹H-NMR. (CCl₄): 1,11 (*d*, *J* = 6, 3H); 1,20–1,57 (br., 6H); 1,63 (*s*, 10H); 1,74 (2H); 1,9–2,3 (br., 4H); 2,35 (*t*, 2H); 3,58 (*s*, 3H); 3,68 (*m*, 1H). – MS.: 226 (2, M⁺), 93 (78), 81 (56), 79 (100), 67 (61), 55 (59), 45 (83), 41 (71).

C₁₃H₂₂O₃ (226,31) Ber. C 67,57 H 10,52% Gef. C 67,55 H 10,51%

(*Z*)-11-Hydroxy-5-dodecensäuremethylester (**20**). Ein Gemisch von 522 mg (2,31 mmol) **19**, 130 mg 5proz. Lindlar-Katalysator und 0,2 ml Chinolin in 10 ml Cyclohexan wurde 18 Min. unter H₂ geschüttelt, die filtrierte Lösung mit 2N H₂SO₄ extrahiert und i. V. eingedampft: 505 mg **20**, Rf 0,56 (Hexan/Essigester 1 : 1), Sdp. 95°/0,01 Torr. – IR. (CCl₄): u. a. 3620, 1740. – ¹H-NMR. (CCl₄): 1,11 (*d*, *J* = 6, 3H); 1,20–1,48 (br., 6H); 1,65 (2H); 1,78 (*s*, 10H); 1,85–2,14 (br., 4H); 2,23 (*t*, *J* = 7, 2H); 3,58 (*s*, 3H); 3,69 (*m*, 1H); 5,10–5,50 (br., 2H). – MS.: 228 (3, M⁺), 210 (15, M⁺–18), 95 (85), 81 (94), 80 (100), 74 (55), 67 (85), 53 (55), 45 (61), 41 (61).

C₁₃H₂₄O₃ (228,32) Ber. C 68,38 H 10,59% Gef. C 68,49 H 10,47%

(±)-(cis-11,13-5*Z*)-11-Hydroxy-5-tetradecen-13-olid (= *Phoracantholid* K; **3**). *threo*,*Z*-11,13-Dihydroxy-5-tetradecensäuremethylester (**9**) wurde verseift und die ölige Säure (**10**, 268 mg, 1,0 mmol) 60 Min. bei RT. mit 285 mg (1,3 mmol) Di(2-pyridyl)disulfid und 340 mg (1,3 mmol) Triphenylphosphin in 1 ml Benzol gerührt. Nach Verdünnen mit 20 ml abs. Benzol wurde die klare gelbe Lösung mittels einer Motorkolbenspritze innerhalb 2 Std. kontinuierlich durch den Rückflusskühler zu einer siedenden Lösung von 3 mmol AgClO₄ in 70 ml Benzol⁷⁾ (Ölbad 140°) gegeben und schliesslich noch weitere 15 Min. unter Rückfluss gekocht. Das erkaltete Gemisch wurde zwischen Benzol, 2N KHCO₃ und H₂O verteilt; die Benzolphasen wurden i. V. eingedampft und der Rückstand an 80 g Kieselgel mit Benzol/Essigester 1 : 1 chromatographiert: 170 mg (70%) Cyclisierungsprodukte; 55 mg **3**, Rf 0,53, Sdp. 110°/0,01 Torr, 70 mg Mischfraktionen; 45 mg 12-Ringlacton, Rf 0,44. Die Mischfraktionen

⁸⁾ 3 ml einer 1M AgClO₄-Lösung in Toluol wurden zu 100 ml Benzol in der Cyclisierungsapparatur gegeben und 30 ml abdestilliert.

wurden in 10 ml CH_2Cl_2 gelöst und 48 Std. bei RT. mit 3 mg *p*-Toluolsulfonsäure (ca. 3 mol%) stehen gelassen (vgl. [8]). Dann wurde die Lösung i.V. eingedampft und der Rückstand an 20 g Kieselgel mit Benzol/Essigester 1 : 1 chromatographiert: 66 mg **3**, Rf 0,53, Sdp. $110^\circ/0,01$ Torr, 28 mg Mischfraktionen. – IR. (CCl_4): 3520, 3000, 2930, 2860, 1715, 1450, 1420, 1405, 1380, 1360, 1335, 1320, 1290, 1250, 1215, 1165, 1140, 1110, 1070, 1045, 1020, 955, 870. – $^1\text{H-NMR}$. (CCl_4): 1,0–1,8 (10H); 1,25 (*d*, *J* = 6, 3H); 1,8–2,2 (4H); 2,28 (*t*, *J* = 6, 2H); 2,68 (br., 1H); 3,48 (*m*, 1H); 5,0–5,6 (2H); 5,18 (*m*, 1H). – MS.: 240 (6, M^+), 222 (18, $M^+ - 18$), 204 (6), 180 (28), 136 (41), 98 (53), 97 (44), 95 (53), 94 (68), 84 (68), 81 (76), 80 (71), 79 (53), 67 (100), 55 (74), 45 (35), 43 (56), 41 (85).

$\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{O}_3$ (240,33) Ber. C 69,96 H 10,07% Gef. C 69,93 H 10,08%

(±)-(5*Z*)-Tetradecen-13-olid (= *Phoracantholid* O; **4**). (Z)-13-Hydroxy-5-tetradecensäuremethyl-ester (**12**) wurde verseift und die ölige Säure (242 mg, 1,0 mmol), 60 Min. mit 285 mg (1,3 mmol) Di(2-pyridyl)disulfid und 340 mg (1,3 mmol) Triphenylphosphin in 1 ml Benzol 60 Min. stehen gelassen. Dann wurde der Thioester wie oben innerhalb 2 Std. zu einer siedenden Lösung von 3 mmol AgClO_4 in 70 ml Benzol gegeben und das Lacton an 50 g Kieselgel mit Benzol chromatographiert: 158 mg (71%) **4**, Rf 0,38, Sdp. $92^\circ/0,01$ Torr. – IR. (CCl_4): 3000, 2930, 2860, 1730, 1465, 1450, 1420, 1380, 1350, 1330, 1300, 1250, 1210, 1190, 1160, 1135, 1110, 1080, 1050, 1020. – $^1\text{H-NMR}$. (CCl_4): 1,18 (*d*, *J* = 6, 3H); 0,90–1,65 (br., 12H); 1,65–2,05 (br., 2H); 2,05–2,55 (br., 4H); 4,89 (*m*, 1H); 5,1–5,5 (br., 2H). – MS.: 224 (59, M^+), 209 (3, $M^+ - 15$), 206 (3, $M^+ - 18$), 195 (8), 181 (10), 168 (10), 164 (15), 140 (19), 137 (12), 126 (56), 124 (35), 110 (41), 96 (44), 95 (48), 82 (72), 81 (100), 80 (48), 67 (80), 55 (73), 41 (79).

$\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{O}_2$ (224,33) Ber. C 74,95 H 10,78% Gef. C 74,96 H 10,80%

(±)-(5*Z*)-Dodecen-11-olid (= *Phoracantholid* M; **5**). (Z)-11-Hydroxy-5-dodecensäuremethyl-ester (**20**) wurde verseift und die ölige Säure, (214 mg, 1,0 mmol), 60 Min. bei RT. mit 285 mg (1,3 mmol) Di(2-pyridyl)disulfid und 340 mg (1,3 mmol) Triphenylphosphin in 1 ml Benzol stehen gelassen. Dann wurde der Thioester wie oben innerhalb 2 Std. zu einer siedenden Lösung von 3 mmol AgClO_4 in 70 ml Benzol gegeben und das Lacton an 50 g Kieselgel mit Benzol chromatographiert: 126 mg (65%) **5**, Rf 0,33, Sdp. $90^\circ/0,01$ Torr. – IR. (CCl_4): 3000, 2980, 2940, 2870, 1730, 1465, 1455, 1445, 1430, 1375, 1350, 1315, 1320, 1295, 1250, 1225, 1205, 1195, 1170, 1145, 1090, 1050, 985, 975, 940, 890. – $^1\text{H-NMR}$. (CCl_4): 1,17 (*d*, *J* = 6, 3H); 1,0–1,6 (br., 6H); 1,6–2,1 (br., 4H); 2,1–2,6 (br., 4H); 5,04 (*m*, 1H); 5,12–5,45 (br., 2H). – MS.: 196 (33, M^+), 178 (15, $M^+ - 18$), 136 (48), 96 (59), 95 (56), 84 (74), 82 (56), 81 (85), 80 (87), 79 (44), 68 (59), 67 (100), 55 (63), 54 (43), 41 (96).

$\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_2$ (196,26) Ber. C 73,43 H 10,27% Gef. C 73,26 H 10,29%

Die Elementaranalysen wurden im mikroanalytischen Laboratorium der ETH (Leitung *W. Manser*) ausgeführt. Die $^1\text{H-NMR}$ -Spektren wurden unter Leitung von Herrn Prof. Dr. *J.F.M. Oth* aufgenommen. Für die massenspektroskopischen Analysen danken wir Herrn Prof. Dr. *J. Seibl*.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] *B.P. Moore & W.V. Brown*, *Aust. J. Chemistry* **29**, 1365 (1976).
- [2] *H. Gerlach, P. Künzler & K. Oertle*, *Helv.* **61**, 1226 (1978).
- [3] *M. Petrzilka*, *Helv.* **61**, 3075 (1978).
- [4] *R. Mälherbe & D. Belluš*, *Helv.* **61**, 3096 (1978).
- [5] *B.M. Trost & T.R. Verhoeven*, *J. Am. Chem. Soc.* **102**, 4743 (1980).
- [6] *H. Gerlach & H. Wetter*, *Helv.* **57**, 2306 (1974).
- [7] *H. Gerlach & A. Thalman*, *Helv.* **57**, 2661 (1974); *ibidem*, *ibid.* **60**, 2866 (1977); *H. Gerlach, K. Oertle, S. Servi & A. Thalman*, *Helv.* **58**, 2036 (1975); *H. Gerlach, K. Oertle & A. Thalman*, *Helv.* **59**, 755 (1976).
- [8] *E.J. Corey, D.J. Brunelle & K.C. Nicolaou*, *J. Am. Chem. Soc.* **99**, 7359 (1977).
- [9] *H. Gerlach & P. Künzler*, *Helv.* **60**, 638 (1977).
- [10] *S. Hünig, E. Benzing & E. Lücke*, *Chem. Ber.* **90**, 2833 (1957); *ibidem*, *ibid.* **91**, 129 (1958).
- [11] *R.C. Elderfield, C.B. Bremer, O. Birnstein, M.S. Kupchan & G. Cortes*, *J. Am. Chem. Soc.* **69**, 1258 (1947).
- [12] *E.H.R. Jones, G. Eglinton & M.C. Whiting*, *Org. Syntheses Coll. Vol.* **4**, 755 (1963).
- [13] *K.E. Schulte & K.P. Reiss*, *Chem. Ber.* **86**, 777 (1953).