

Versuche zur Totalsynthese von Brefeldin A

Von

Dennis P. Curran und Dieter Scholz

Chemistry Department, University of Rochester, New York, U.S.A.

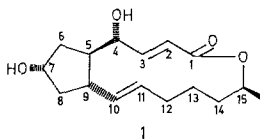
(Eingegangen am 4. April 1977)

Approaches Towards the Total Synthesis of Brefeldin A

Preliminary results leading towards the total synthesis of Brefeldin A are presented.

Allgemeiner Teil

Brefeldin A ist ein Vertreter der chemisch und biologisch sehr interessanten Klasse der Makrolide. Es ist ein Stoffwechselprodukt von *Penicillium brefeldianum* und wurde daraus von *Tamm et al.*¹ 1963 isoliert. Die Kristallstrukturaufklärung erfolgte 1971² und bewies Struktur **1**.



Pharmakologische Tests ergaben antibiotische, cytostatische, anti-mitotische und antivirale Eigenschaften³. Ganz allgemein zeichnet sich die Gruppe der Makrolactone durch überaus interessante biologische Eigenschaften aus, die reges chemisches Interesse in den letzten Jahren hervorriefen. Einige kürzlich erfolgte Totalsynthesen beweisen dies. *Schmidt et al.*⁴ und *Gerlach et al.*⁵ synthetisierten Nonactin, *Corey et al.*⁶ und *White et al.*⁷ Vermiculine, *Masamune et al.*⁸ Methymycin und *Stork*⁹ arbeitet an der Synthese von Cytochalasin B.

Auch Brefeldin A wurde kürzlich von *Corey und Wollenberg*¹⁰ synthetisiert, was uns veranlaßt, unsere bisherigen Ergebnisse auf diesem Gebiet darzulegen.

Chemisch charakterisierend und als Syntheseforderung wesentlich ist der Lactonring, neben der mehr oder weniger komplizierten Stereochemie und den funktionellen Gruppen. Es sind mehrere generelle Methoden für Ringschlüsse dieser Art in der Literatur beschrieben:

*Corey*¹¹ benutzte die nach *Mukaiyama*¹² leicht zugänglichen Pyridylthioester zur Aktivierung und bezeichnete sein Verfahren als „double activation method“, da nach einem von ihm postulierten Reaktionsmechanismus gleichzeitig die Carboxylgruppe und die Hydroxylgruppe aktiviert werden; *Masamune*¹³ benutzte *t*-Butylthioester und *Gerlach*⁵ Hg⁺⁺-aktivierte Pyridylthioester.

Bei allen diesen wird die Säuregruppe durch Thioester aktiviert und der Ring bei — je nach Struktur — mehr oder weniger großer Verdünnung geschlossen.

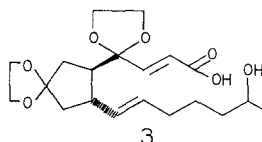
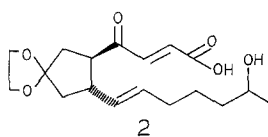
Den umgekehrten Weg gingen *White et al.*⁷: sie aktivierten bei ihrer Totalsynthese von Vermiculine die Alkoholgruppe durch Reaktion mit Triphenylphosphin und Azodicarbonsäurediäthylester.

Es stehen also bereits verschiedene Möglichkeiten zum Ringschluß zur Verfügung (weitere Spezialfälle siehe ¹⁴).

Faszinierend an Brefeldin A ist auch die generelle Beziehung dieser Verbindung zu den Prostaglandinen. Es kann als ringgeschlossenes Prostaglandin aufgefaßt werden, da es sowohl einen Cyclopentanring mit Alkoholgruppierung als auch entsprechende Doppelbindungen in den zwei Seitenketten besitzt. Die Allylalkoholfunktion an C-15 (Prostaglandinzählung) wird durch den zum Ringschluß dienenden Alkohol an C-15 (Brefeldinzählung) ersetzt.

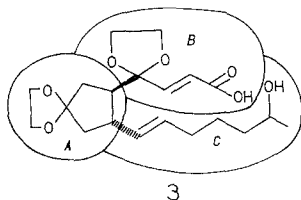
Zur Synthesestrategie

Aus *Coreys* publizierten Vorarbeiten zur Brefeldin A-Chemie¹⁵ ergab sich für uns als primäres Syntheseziel die freie Säure mit den entsprechenden funktionellen Gruppen an C-4 und C-9 und der richtigen Stereochemie der Doppelbindungen, so z. B. Verbindungen **2** und **3**,



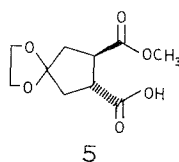
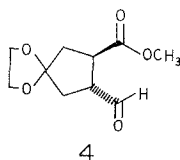
welche dann mit einer der bekannten Methoden ringzuschließen wäre. Für die selektive Spaltung der Ketale und — auf Grund *Coreyscher* Arbeiten¹⁵ — stereoselektive Reduktion zu Brefeldin A sollten, so schien uns, keinerlei größere Schwierigkeiten zu erwarten sein.

Weitere Betrachtung zeigte, daß sich Verbindung 3 in drei Teilbereiche zerlegen läßt:



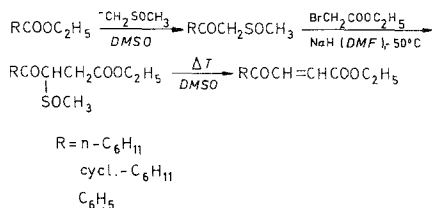
Teil A, den Cyclopentanring mit entsprechenden funktionellen Gruppen an C-5, C-7, C-9*, die Seitenkette B und die Seitenkette C.

Für die Kopplung A—C bietet sich auf Grund der Doppelbindung die Wittigreaktion an, für die Darstellung von A—B wäre eine Möglichkeit die Alkylierung der leicht aus Estern darstellbaren β -Ketosulfoxide²³ mit anschließender Eliminierung nach *Trost*¹⁶ zum Einführen der *trans*-Doppelbindung. So ergibt sich für Teil A als Ziel die Struktur 4.



Literaturstudien zeigten, daß Verbindung 5¹⁷ leicht und in großen Ansätzen, ausgehend von billigem Diäthylmaleat darstellbar ist. Reduktion und gegebenenfalls Oxidation sollten zu Aldehyd 4 führen.

Zum Aufbau von A—B unternahmen wir Modelluntersuchungen, die zeigten, daß folgende Sequenz in guten Ausbeuten durchführbar ist.



Kurz nachdem wir obiges Verfahren mit Erfolg ausgearbeitet hatten, veröffentlichte *Bartlett*¹⁸ eine sehr ähnliche Reaktionsfolge.

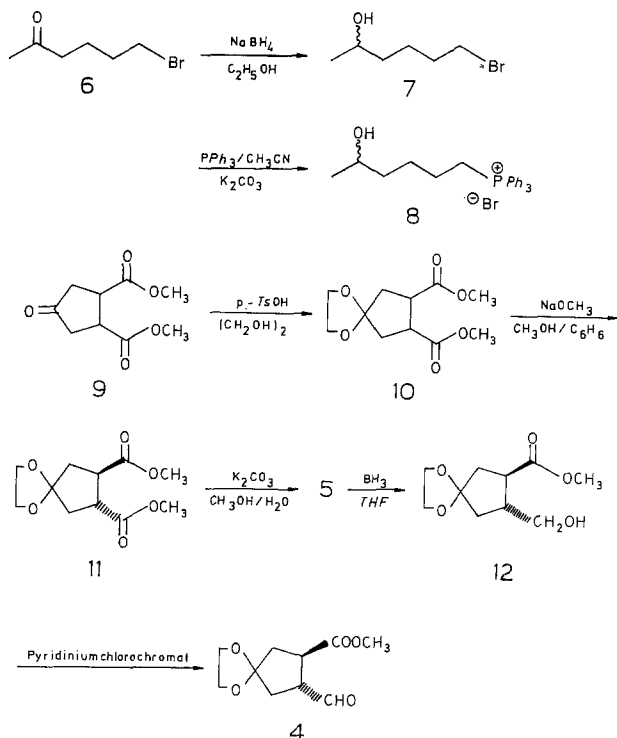
Literaturstudien zum Aufbau von C zeigten, daß Verbindung 6 bekannt und leicht in großen Ansätzen darstellbar ist²².

* Übliche Brefeldinbezeichnung (1).

Reduktion mit NaBH_4 in Alkohol zu **7** und Reaktion mit Triphenylphosphin zu **8** sollten das notwendige *Wittigs*salz ergeben, wobei sorgfältig gewählte Reaktionsbedingungen auf Grund der leichten Cyclisierung von **7** sich als wichtig erwiesen. Möglicherweise wäre auch eine Racematspaltung auf dieser Stufe durchführbar, so daß eine größere Konvergenz der Totalsynthese erreicht wird, obwohl uns letzteres nicht so wesentlich erschien, da nach *Corey*¹⁵ der Ringschluß des Isomeren mit der natürlichen Konfiguration bevorzugt ablaufen sollte (dies erwies sich in unserem Fall als unrichtig).

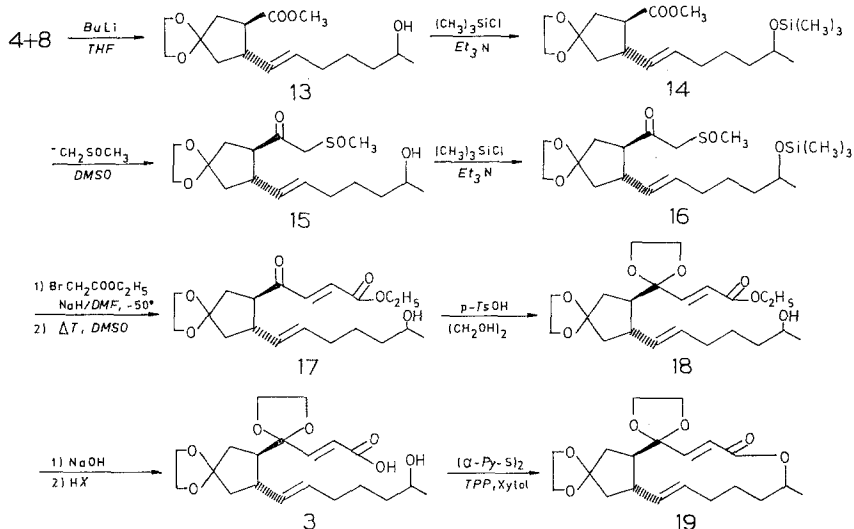
Resultate und Diskussion

Es gelang uns die Synthese von **3** und der Ringschluß zu **19** nach folgendem Schema:



Zu Stufe **7** \rightarrow **8**: Die Darstellung des Phosphoniumsalzes **8** gelingt nur zu etwa 30%, da leider rasche Cyclisierung überwiegt. Ohne K_2CO_3 (zum Abfangen des durch den unerwünschten Ringschluß entstehenden HBr) sinkt die Ausb. auf 0%.

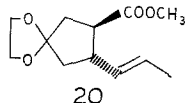
Zu Stufe 9 → 12: Die Versuche zur selektiven Reduktion der Esterfunktion in der Estersäure 5 mit LiBH_4 ergaben unter verschiedensten Bedingungen nur Ausgangsmaterial, die Reduktion mit LiAlH_4 ergab den Dialkohol. BH_3 in *THF* lieferte den Alkohol 12 in 60–70% Ausb.



Zu Stufe 4 + 8 → 13: Die Wittigreaktion wurde mit rac. 7 durchgeführt, da die Antipodenspaltung* bisher nicht gelang.

Zu den Stufen 15 → 16 → 17: Die Reaktionsfolge von 15 nach 17 ließ sich ohne Komplikationen durchführen. Im Rahmen der Versuche wurden auch andere Wege untersucht, die aber nicht zum Erfolg führten.

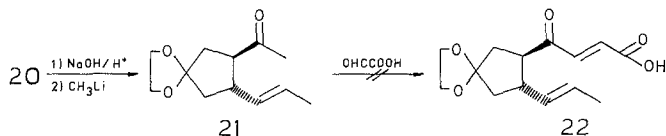
Als Modell diente uns Verbindung 20.



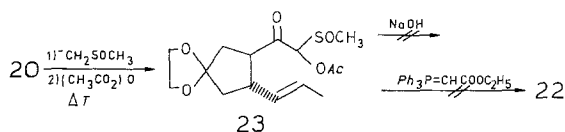
Darstellung der freien Säure und Umsetzen mit CH_3Li zum Methylketon 21 gelangen, hingegen war eine Kondensation zu 22 (mit Glyoxalsäure²⁴) nicht zu erzwingen.

* Veresterung des Bromoalkohols 7 zu l-Menthoxyacetat ergab keine kristallinen Produkte. Versuche, optisch aktives 7 aus optisch aktiver 5-Hydroxyhexansäure zu gewinnen, scheiterten an der Spaltung der letzteren (mit l-Strychnin versucht; wir danken Prof. M. D. Gates herzlichst für die großzügige Überlassung von 350 g l-Strychnin) in größerem Maßstab. Sie gelang bei kleineren Ansätzen zum Teil.

Darstellung des β -Ketosulfoxids **23** und *Pummerer*umlagerung zu **23** waren erfolgreich, die Darstellung des freien Aldehyds oder die *Wittig*reaktion mit den Thioketal **23** nach *Trost*¹⁹ waren erfolglos.



Zu Stufe 18: Die γ -Keto-Gruppe von **17** muß bei der notwendigen alkalischen Verseifung geschützt werden, um eine Zerstörung des Moleküls zu vermeiden. Reduktion zur Hydroxygruppe mit NaBH_4 /



$\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ bei -78°C gelingt ohne Reduktion der Doppelbindung; ein Ringschluß damit war aber nicht erfolgreich. Hingegen erwies sich die Ketalisierung als durchführbar.

Zu Stufe 18 \rightarrow 19: Die Ringschlußreaktion gelingt mit etwa 15 bis 20% Ausbeute (Stereoisomerenmischung dabei etwa 1:1). Versuche mit der *Gerlachschen* Variante der Hg^{++} -aktivierten Pyridylthiolester oder mit *Coreys*' neuen Diimidazolyldisulfiden²⁰ und auch nach *Whites* umgekehrten Verfahren ergaben keinerlei Ringschlußprodukte.

Der 1,3-Dioxolanring ist schwierig zu spalten; wir waren bisher darin noch nicht erfolgreich und weitere Versuche dazu sind im Gange.

Anmerkung: Wir möchten nicht versäumen, an dieser Stelle Prof. *A. S. Kende* herzlichst für finanzielle Unterstützung und überaus anregende Diskussion zu danken. Die Zusammenarbeit mit ihm war ein Erlebnis.

Experimenteller Teil

Alle ^4H -NMR-Spektren wurden mit dem Jeol-JNMR-MH 100, IR-Spektren mit Perkin-Elmer 137 und die MS mit RMU-GE aufgenommen. Die Schmelzpunkte sind unkorrigiert. Analysen wurden von Chemalytics Arizona, USA, durchgeführt.

8-Hydroxymethyl-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-7-carbonsäuremethylester (**12**)

2 mMol 8-Methoxycarbonyl-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-7-carbonsäure (**5**)¹⁷ werden in 25 ml trockenem *THF* gelöst, die Lösung sauerstofffrei gespült und 2 mMol BH_3 in *THF* zugefügt. Nach Stehen über Nacht wird das *THF* im Vak. entfernt, der Rückstand in halbgesätt. Ammonsulfatlösung

gegossen und 5mal mit Äthylacetat extrahiert. Die org. Phase wird mit NaHCO₃- und NaCl-Lösungen gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, eingedampft. Sdp._{0,5} 151—152 °C, Ausb. 65—70%.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,48—1,71 (m, 1 H), 1,87—2,10 (m, 2 H), 2,30—2,83 (m, 3 H), 3,47—3,60 (m, 2 H), 3,60 (s, 3 H), 3,70 (s, 4 H).

IR (CHCl₃): 3400, 1710, 1420.

MS: 216 (*M*⁺, 1,53%), 198 (*M*⁺—H₂O, 4,75), 185 (*M*⁺—OCH₃, 90,3%), 157 (*M*⁺—CO₂CH₃, 100%).

C₁₀H₁₆O₅ (216,2). Ber. C 55,55, H 7,46. Gef. C 55,95, H 7,40.

8-Formyl-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-7-carbonsäuremethylester (4)

Zu 4 mMol Pyridiniumchlorochromat²¹ in 20 ml trockenem CH₂Cl₂ werden 2 mMol **12** unter gutem Rühren zugetropft. Die Lösung wird 4 Stdn. bei 20 °C gerührt, 30 ml Äther zugefügt, gut durchgemischt und nach 30 Min. Absitzen vom schwarzen Teer abgegossen. Nach 3maligem Waschen des Rückstandes mit Äther wird die vereinigte org. Lösung durch eine kurze Florisilkolonne gefiltert, das Lösungsmittel abrotiert. Sdp._{0,5} 130 bis 132 °C, Ausb. 60—65%.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,92—2,20 (m, 4 H), 3,05—3,32 (m, 2 H), 3,61 (s, 3 H), 3,81 (s, 4 H), 9,52 (s, 1 H).

IR (CHCl₃): 1740, 1440.

MS: 214 (*M*⁺, 1,38%), 213 (*M*⁺—H, 9,7%), 185 (*M*⁺—CHO, 41,95%), 184 (*M*⁺—CH₂O, 8,53%), 158 (27,9%), 99 (19%), 86 (100%).

C₁₀H₁₄O₅ (214,2). Ber. C 56,07, H 6,59. Gef. C 55,95, H 6,79.

6-Brom-2-hexanol (7)

165 g (0,92 Mol) 6-Brom-2-hexanon²² wird in 1 l absol. Äthanol gelöst und 35 g (0,92 Mol) NaBH₄ werden in 2 g-Portionen im Verlaufe einiger Stunden zugefügt. Nach 2stdg. Rühren bei 20 °C wird der Alkohol abrotiert und der Rückstand zwischen Wasser und Äther verteilt. Die org. Phase wird mit Wasser und NaCl-Lösung gewaschen, getrocknet, Lösungsmittel entfernt und der Rückstand destilliert. Sdp._{0,5} 72—80 °C, Ausb. 85%.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,21 (d, 2 H), 1,52 (m, 4 H), 1,89 (m, 2 H), 2,22 (s, 1 H), 3,65 (t, 3 H), 3,82 (m, 1 H).

IR (CHCl₃): 3400.

(5-Hydroxyhexyl)-triphenyl-phosphoniumbromid (8)

71 g (0,39 Mol) **7** werden in 600 ml Acetonitril mit 120 g (0,74 Mol) Triphenylphosphin und 52 g (0,37 Mol) K₂CO₃ 8 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach Kühlen und Filtration wird das Acetonitril abrotiert und der Rückstand in Benzol aufgenommen. Von den weißen Kristallen wird dekantiert; nach abermaligem Zufügen von Benzol wird einige Stunden gerührt, gefiltert und die Kristalle im Vak. bei 60 °C sorgfältig getrocknet. Schmp. 145—145,5 °C, Ausb. 29%.

IR (CHCl₃): 3400.

C₂₄H₂₈BrOP (242). Ber. C 65,01, H 6,37. Gef. C 64,88, H 6,25.

8-(6-Hydroxy-1-heptenyl)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-7-carbonsäuremethyl-ester (13)

4 mMol **8** werden in 20 ml trockenem *THF* suspendiert, die Lösung von Luft befreit und unter N_2 8 mMol *n*-Butyllithium in Hexan zugefügt. Die tief orange gefärbte Lösung wird 15 Min. bei 20 °C gerührt und anschließend werden unter Kühlung 4 mMol Aldehyd **4** (in 10 ml absol. *THF*) zugetropft. Die Lösung wird über Nacht gerührt, dann werden 30 ml 2*N*-NaOH zugefügt und 18 Stdn. bei 20 °C gerührt. Die alkalische Lösung wird 3mal mit CH_2Cl_2 zum Entfernen des $(C_6H_5)_3PO$ extrahiert, auf pH 4 gebracht und mit Äthylacetat extrahiert. Nach Waschen mit Wasser und NaCl-Lösung und Trocknen wird das Lösungsmittel im Vak. entfernt, der Rückstand in Äther aufgenommen, filtriert und mit überschüss. CH_2N_2 -Lösung in Äther behandelt. Die Ätherlösung wird mit wäbr. $NaCO_3$ gewaschen, getrocknet, das Lösungsmittel verdampft und der Rückstand kugelrohrdestilliert. Sdp._{0,5} 145°, Ausb. 48–51%.

1H -NMR ($CDCl_3$): $\delta = 1,18$ (d, 3 H), 1,29–1,60 (m, 4 H), 1,82–2,31 (m, 6 H), 2,43–2,76 (m, 1 H), 3,20 (s, 1 H), 3,68 (s, 3 H), 3,92 (s, 4 H), 3,61 bis 3,98 (m, 1 H), 5,16–5,59 (m, 2 H).

IR ($CHCl_3$): 3400, 2890, 1710, 1425.

MS: 298 (M^+ , 2,4%), 280 ($M^+ - H_2O$, 1,45%), 266 ($M^+ - HOCH_3$, 10,07%), 249 (2,56%), 185 (46,27%), 99 (18,42%), 86 (100%).

$C_{16}H_{26}O_5$ (298,4). Ber. C 64,71, H 9,06. Gef. C 64,36, H 8,77.

8-(6-Trimethylsiloxy-1-heptenyl)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-7-carbonsäuremethylester (14)

1 mMol **13** wird in trockenem Benzol gelöst und mit 4 mMol $(CH_3)_3SiCl$ und 6 mMol *Et_3N* umgesetzt. Das Lösungsmittel wird entfernt, Äther zugesetzt, filtriert, eingengt und der Rückstand im Hochvak. destilliert. Sdp._{0,5} 140°, Ausb. 85%.

1H -NMR ($CDCl_3$): $\delta = 0,10$ (s, 9 H), 1,14 (d, 3 H), 1,15–1,80 (m, 5 H), 1,92–2,88 (m, 7 H), 3,09–3,49 (m, 1 H), 3,72 (2 s, 3 H), 3,92 (s, 4 H), 3,68–3,94 (m, 1 H), 5,18–5,56 (m, 2 H).

IR ($CDCl_3$): 2900, 1710, 1425.

MS: 370 (M^+ , 2,3%), 355 ($M^+ - CH_3$, 1,25%), 339 ($M^+ - OCH_3$, 0,8%), 280 ($M^+ - HOSiMe_3$, 4,83%), 238 (12,2%), 185 (100%).

1-(8-[6-Hydroxy-1-heptenyl]-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-7-yl)-2-(methylsulfinyl)-äthan-1-on (15)

1 mMol **14** wird zu 2,2 mMol $NaCH_2SOCH_3$ in *DMSO* (dargestellt nach ²³) gegeben. Die dunkle Lösung wird 30 Min. bei 20 °C gerührt, in 100 ml H_2O gegossen und 2mal mit Benzol extrahiert. Nach Ansäuern zu pH 5 und Halbsättigen mit Ammonsulfat wird 5mal mit Äthylacetat extrahiert. Die org. Phase wird mit wäbr. $NaHCO_3$, H_2O und wäbr. NaCl gewaschen, getrocknet und das Lösungsmittel im Vak. vertrieben. Nach Trocknen im Hochvak. verbleibt **15** als hellgelbes Öl; Ausb. 52–58%.

1H -NMR ($CDCl_3$): $\delta = 1,13$ (d, 3 H), 1,08–1,84 (m, 4 H), 1,86–2,21 (m, 7 H), 2,63 (s, 3 H), 2,49–3,20 (m, 2 H), 3,89 (s, 4 H), 3,60–3,98 (m, 3 H), 5,25–5,58 (m, 2 H).

IR ($CDCl_3$): 3400, 2900, 1700, 1320.

MS: 344 (M^+ , 0,4%), 327 ($M^+ - OH$, 3,26%), 281 ($M^+ - SOCH_3$, 51,02%), 263 (281 $- H_2O$, 9,18%), 239 (6,39%), 219 (13,48%), 211 (63,26%), 86 (100%).

1-(8-[6-Trimethylsiloxy-1-heptenyl]-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-7-yl)-2-(methylsulfanyl)-äthan-1-on (16)

1 mMol **15** wird in wasserfr. Benzol mit 2 mMol Me_3SiCl und 2 mMol Et_3N umgesetzt. Rühren bei 20 °C für 2 Stdn. Aufarbeitung wie bei **14**, Ausb. 95%.

1H -NMR ($CDCl_3$): δ = 0,12 (s, 9 H), 1,15 (d, 3 H), 1,19—1,77 (m, 4 H), 1,77—2,38 (m, 7 H), 2,70 (s, 3 H), 2,80—3,10 (m, 1 H), 3,90 (s, 4 H), 3,85—3,90 (m, 2 H), 5,10—5,56 (m, 2 H).

MS: 416 (M^+ , 7,89%), 401 ($M^+ - CH_3$, 9,66%), 353 ($M^+ - SOCH_3$, 22,26%), 263 (72,68%), 212 (49,13%), 86 (100%).

8-(6-Hydroxy-1-heptenyl)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan- γ -oxobutensäureäthylester (17)

Zu einer Suspension aus 0,2 mMol NaH in 15 ml trockenem *DMF* werden 0,2 mMol **16** zugefügt. Nach Beendigung der H_2 -Entwicklung wird die Lösung auf -50 °C abgekühlt und langsam 0,2 mMol Äthylbromoacetat in 1 ml trockenem *DMF* zugesetzt. Rühren bei -50 °C für 3 Stdn., dann bis Raumtemp. erreicht ist. Die Lösung wird in 40 ml Wasser gegossen, auf pH 6 gebracht und einige Male mit Äthylacetat extrahiert. Nach dem Trocknen und Filtrieren wird das Lösungsmittel abrotiert und der Rückstand in 15 ml *DMSO* gelöst. Die Lösung wird 3 Stdn. auf 60 °C erwärmt, danach in 60 ml Wasser gegossen und 5mal mit Pentan extrahiert. Trocknen und Entfernen des Lösungsmittels gibt ein gelbes Öl, das auf Silica-gelplatten chromatographiert wird (Laufmittel: $CHCl_3/\text{Äthylacetat}$ 4 : 1). *Rf*: 0,4, Ausb. 53—57%.

1H -NMR ($CDCl_3$): δ = 1,12 (d, 3 H), 1,30 (t, 3 H), 1,20—1,50 (m, 4 H), 1,74—2,48 (m, 7 H), 2,80—3,41 (m, 2 H), 3,92 (s, 4 H), 3,60—3,95 (m, 1 H), 4,21 (q, 2 H), 5,24—5,57 (m, 2 H), 6,68 (d, 1 H), 7,14 (d, 1 H).

IR ($CDCl_3$): 3350, 2920, 1720, 1695, 1370.

MS: 366 (M^+ , 3,62%), 351 ($M^+ - CH_3$, 1,98%), 337 ($M^+ - C_2H_5$, 2,93%), 321 ($M^+ - OC_2H_5$, 6,33%), 320 (8,54%), 293 (11,3%), 239 (16,6%), 211 (79,4%), 99 (42%), 86 (100%).

$C_{20}H_{30}O_6$ (366,5). Ber. C 66,55, H 8,25. Gef. C 65,60, H 8,17.

2-(8-[6-Hydroxy-1-heptenyl]-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-7-yl)-dioxolan-2-propensäureäthylester (18)

1 mMol **17** wird in absol. Benzol mit 1,3 mMol Äthylenglykol und 50 mg *p*-Toluolsulfonsäure bis zur Beendigung der Wasserabscheidung unter N_2 gekocht. Nach Kühlen wird die Lösung mit wäbr. $NaHCO_3$ und Wasser gewaschen, getrocknet und das Lösungsmittel im Vak. vertrieben. Zweimalige Chromatographie des Rückstandes auf Silicagel ($CHCl_3/CH_3OH$ 98 : 2, $CH_2Cl_2/\text{Äther}$ 5 : 1) liefert **18**; Ausb. 45—73%.

1H -NMR ($CDCl_3$): δ = 1,21 (t, 3 H), 1,32 (d, 3 H), 1,20—1,60 (m, 4 H), 1,86—2,28 (m, 7 H), 2,75—3,35 (m, 1 H), 3,90 (bs, 8 H), 3,78—4,00 (m, 1 H), 4,20 (q, 2 H), 5,23—5,48 (m, 2 H), 6,08 (d, 1 H), 6,78 (d, 1 H).

IR (CHCl₃): 2920, 1710, 1300.

MS: 410 (*M*⁺, 2,15%), 395 (*M*⁺—CH₃, 0,5%), 365 (*M*⁺—OC₂H₅, 3,55%), 364 (3,83%), 337 (2,42%), 309 (2,24%), 239 (7,85%), 211 (31,7%), 171 (100%).

C₂₂H₃₄O₇ (410,5). Ber. C 64,37, H 8,35. Gef. C 64,01, H 8,52.

2-[8-(6-Hydroxy-1-heptenyl)-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-7-yl]-1,3-dioxolan-2-propensäure (3)

1 mMol **18** wird in 10 ml Methanol gelöst und mit 10 ml 2*N*-NaOH bei 20 °C über Nacht gerührt. Die Lösung wird in 20 ml Wasser gegossen, auf pH 5 gebracht und 3mal mit Äthylacetat extrahiert. Trocknen und Verdampfen liefert **3**; Ausb. 95%.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,17 (d, 3 H), 1,29—1,76 (m, 4 H), 1,76—2,45 (m, 7 H), 2,45—3,05 (m, 1 H), 3,80 (m, 1 H), 3,90 (bs, 8 H), 5,20—5,49 (m, 2 H), 5,82 (m, 2 H), 6,01 (d, 1 H), 6,78 (d, 1 H).

IR (CHCl₃): 3400, 2995, 1710, 1210.

MS: 382 (*M*⁺, 6,2%), 364 (*M*⁺—H₂O, 16%), 337 (6,65%), 320 (5,7%), 281 (10,3%), 239 (34,3%), 211 (100%).

Diketabrefeldon (19)

1 mMol **3** wird in 20 ml sauerstofffr. trockenem Xylol gelöst, mit 1,5 mMol Di- α -pyridyldisulfid¹¹ und 1,5 mMol Triphenylphosphin unter N₂ über Nacht gerührt. Die gelbe Lösung wird mit sauerstofffr. Xylol auf 100 ml verdünnt und über eine Zeitdauer von 8 Stdn. zu 800 ml sied. sauerstofffr. Xylol zugetropft. Danach wird für weitere 10 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach Kühlen wird das Xylol im Vak. abrotiert, der Rückstand in Benzol aufgenommen und mit einer Lösung von 2 mMol AgClO₄ in Benzol versetzt. Nach Filtration wird mit wäßr. NaCO₃ und Wasser gewaschen, getrocknet, eingedampft und der Rückstand chromatographiert [Silicagel, Benzol/Äther/Pentan 7 : 2 : 1]. *Rf*: 0,4 gibt **19** als Isomerenmischung an C-15 in 15—20% Ausb.

PFT (CDCl₃): 1,2 (2 d), 1,79 (m), 2,41 (m), 3,91 (bs), 5,16 (m), 6,03, 6,18 (d, *AB*-Syst.), 6,12, 6,28 (d, *AB*-Syst.), 6,62, 6,77 (d, *AB*-Syst.), 6,71, 6,86 (d, *AB*-Syst.).

MS: 364 (*M*⁺, 2,17%), 320 (*M*⁺—44, 14,82%), 276 (4,2%), 221 (15,5%), 154 (34,5%), 144 (100%).

Literatur

- ¹ E. Harri, W. Loeffler, H. P. Sigg, H. Stahlen und Ch. Tamm, *Helv. Chim. Acta* **46**, 1235 (1963).
- ² H. P. Weber, D. Hauser und H. P. Sigg, *Helv. Chim. Acta* **54**, 2763 (1971).
- ³ V. Betina, *Neoplasma* **16**, 23 (1969); A. Takatsuki, I. Yamaguchi, G. Tamura, T. Misato und K. Arima, *J. Antibiot.* **22**, 442 (1969).
- ⁴ U. Schmidt, J. Gombos, E. Haslinger und H. Zak, *Chem. Ber.* **109**, 2628 (1976).
- ⁵ H. Gerlach und H. Wetter, *Helv. Chim. Acta* **57**, 2306 (1974).
- ⁶ E. J. Corey, K. C. Nicolaou und T. Torn, *J. Amer. Chem. Soc.* **97**, 2287 (1975).

- ⁷ *Y. Fukuyama, C. L. Kirkemo und J. D. White*, J. Amer. Chem. Soc. **99**, 646 (1977).
- ⁸ *S. Masamune, C. U. Kim, K. E. Wilson, G. O. Spessard, P. E. Georghiou und G. S. Bates*, J. Amer. Chem. Soc. **97**, 3512 (1975).
- ⁹ *G. Stork*, persönliche Mitteilung.
- ¹⁰ *E. J. Corey und R. H. Wollenberg*, Tetrahedron Lett. **51**, 4705 (1976).
- ¹¹ *E. J. Corey und K. C. Nicolaou*, J. Amer. Chem. Soc. **96**, 5614 (1974); *E. J. Corey, D. J. Brunelle und P. J. Stork*, Tetrahedron Lett. **38**, 3505 (1976).
- ¹² *T. Mukaiyama*, Angew. Chem. **1976**, 111.
- ¹³ *S. Masamune, S. Kamata und W. Schilling*, J. Amer. Chem. Soc. **97**, 3515 (1975).
- ¹⁴ *D. Scherling, I. Csendes und Ch. Tamm*, Helv. Chim. Acta **59**, 916 (1976).
- ¹⁵ *E. J. Corey und R. H. Wollenberg*, Tetrahedron Lett. **51**, 4701 (1976).
- ¹⁶ *B. M. Frost, W. P. Conway, P. E. Strege und T. J. Dietsche*, J. Amer. Chem. Soc. **96**, 7165 (1974).
- ¹⁷ *O. Oda, K. Koyima und K. Sakai*, Tetrahedron Lett. **43**, 3709 (1975).
- ¹⁸ *P. A. Bartlett*, J. Amer. Chem. Soc. **98**, 3305 (1976).
- ¹⁹ *B. M. Frost und K. Hiroi*, J. Amer. Chem. Soc. **97**, 6911 (1975).
- ²⁰ *E. J. Corey und D. J. Brunelle*, Tetrahedron Lett. **38**, 3409 (1976).
- ²¹ *E. J. Corey und J. W. Suggs*, Tetrahedron Lett. **31**, 2647 (1975).
- ²² *E. P. Anderson, J. V. Crawford und M. L. Sherrill*, J. Amer. Chem. Soc. **68**, 1294 (1946); *A. I. Meyers und E. W. Collington*, Tetrahedron **27**, 5979 (1971).
- ²³ *E. J. Corey und M. Chaykovsky*, J. Amer. Chem. Soc. **86**, 1639 (1964).
- ²⁴ *P. Kuwath und W. Cole*, J. Org. Chem. **26**, 4592 (1961).

Korrespondenz und Sonderdrucke:

Dr. D. Scholz
Abteilung Org. Chemie
Sandoz Forschungsinstitut
Brunner Straße 59
A-1235 Wien-Liesing
Österreich