

SYNTHESE BIOLOGISCH AKTIVER UNGESÄTTIGTER AMIDE

FERDINAND BOHLMANN,* MICHAEL GANZER, MARTIN KRÜGER und ERHARD NORDHOFF
 Institut für Organische Chemie der Technischen Universität Berlin, Strasse des 17 Juni 135, D-1000 Berlin 12,
 West Germany

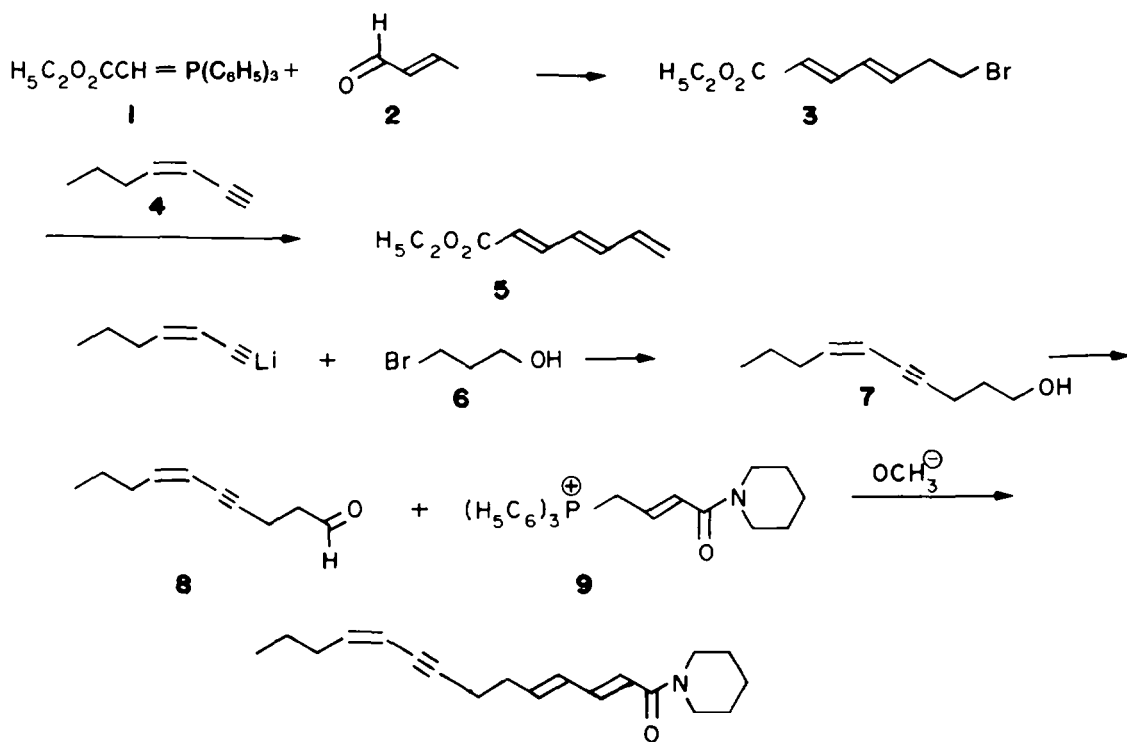
(Received in Germany 17 December 1981; revised 22 March 1982)

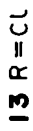
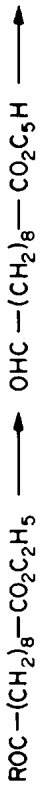
Abstract—The synthesis of seven naturally occurring unsaturated amides is described.

Zusammenfassung—Die Synthese von sieben natürlich vorkommenden ungesättigten Amiden wird beschrieben.

Kürzlich wurden aus verschiedenen *Achillea*-Arten mehrere neue, ungesättigte Amide isoliert,^{1,2} die zum Teil ausgesprochen antibiotische Wirkungen zeigten und im Mäuse-Ascites-Tumor-Test die Synthese vor allem von RNS stark hemmen.³ Um für eingehendere Untersuchungen Substanz verfügbar zu haben, sollten daher Synthesewege für einige dieser Amide erarbeitet werden. Das Amid **10** sollte zunächst ausgehend von trans-5-Brom-pent-2-en-1-al (**2**) über den Dienester **3** durch Umsetzung mit der Lithiumverbindung aus Hept-3c-en-1-in⁴ dargestellt werden. Jedoch konnte trotz Variation der Bedingungen stets nur das Eliminierungsprodukt **5** erhalten werden. Deshalb wurde zunächst das cis-, trans-

isomere Heptenin **4** mit 3-Brompropanol (**6**) alkyliert, wobei überraschenderweise einheitlich der cis-Alkohol **7** entsteht, der durch Oxidation mit Pyridiniumchlorochromat in den Aldehyd **8** übergeführt wird. Wittig-Reaktion mit dem Phosphoran aus **9** liefert das gewünschte Amid **10** neben dem 4,5-cis-Isomeren, das durch Dünnschichtchromatographie abtrennbar ist. **10** ist in allen spektroskopischen Daten identisch mit dem Naturstoff.² Das benötigte Phosphoran erhält man durch Überführung von 3-Bromcrotonsäure in das Säurechlorid, das mit Piperidin das entsprechende Amid liefert. Umsetzung mit Triphenylphosphin ergibt dann das Phosphoniumsalz **9**. Für die Synthese der Amide **21–24** haben wir durch



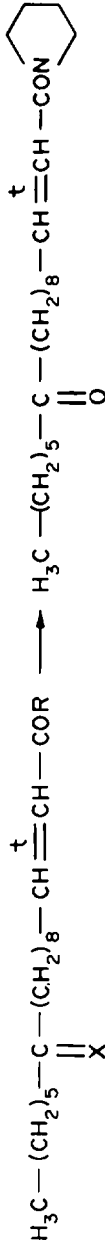


14



15

16



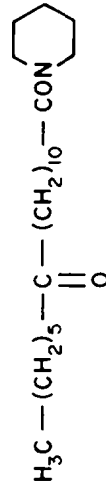
17

18 X = O

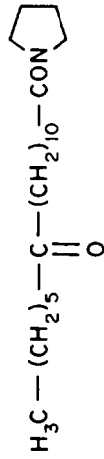
19 X = OH

20 X = Cl

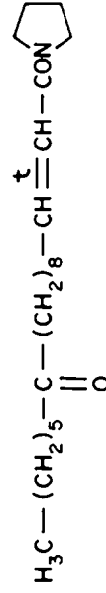
21



22

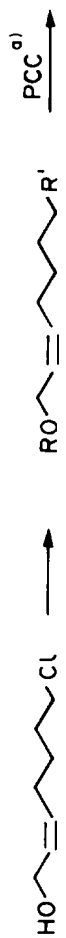
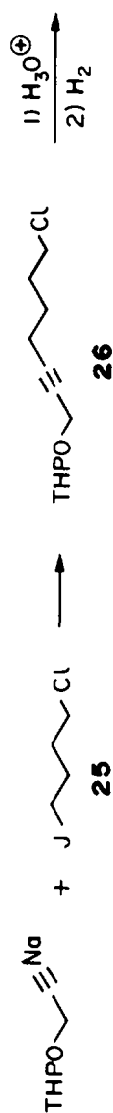


24

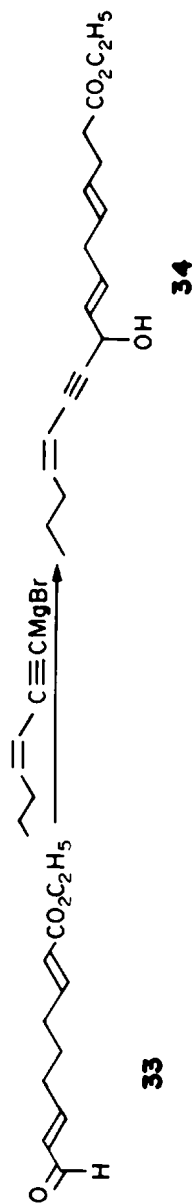
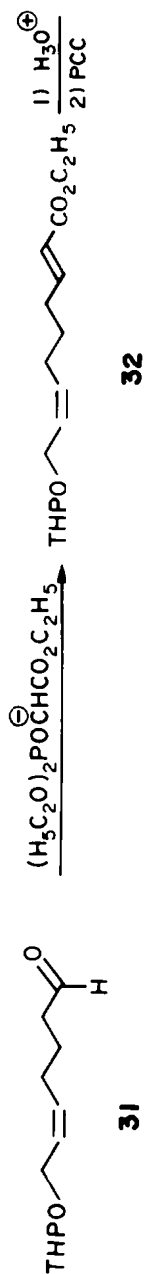


23

Scheme 1b

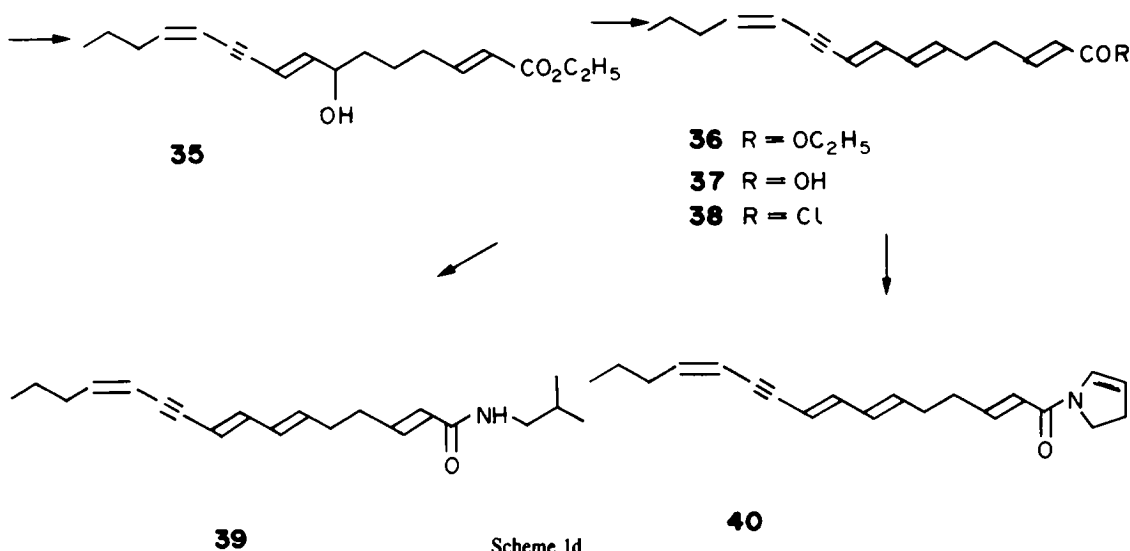


- 27** **28** **29** **30**
 R THP THP THP^{b)}
 R' Cl OAc OH



^{a)}PCC = Pyridiniumchlorochromat
^{b)}THP = 2-Tetrahydropyryl -

Scheme 1c



Scheme 1d.

partielle Verseifung von 11 den Sebacinsäurehalbester 12 dargestellt und nach Überführung in das Säurechlorid 13 mit Lithium-tri-*tert.*-butoxyaluminiumhydrid den Aldehyd 14 erhalten. Dieser liefert mit *n*-Hexylmagnesiumbromid das Carbinol 15, das mit Diisobutylaluminiumhydrid den Aldehyd 16 ergibt. Umsetzung mit dem Diethoxyphosphonat aus Bromessigsäureethylester liefert den Hydroxyester 17, der mit Pyridiniumchlorochromat das Keton 18 ergibt. Nach Verseifung zu 19 erhält man mit Thionylchlorid das Säurechlorid 20, das mit Piperidin das Amid 21 und mit Pyrrolidin das Amid 23 liefert. Die katalytische Hydrierung von 21 bzw. 23 führt zu den Amidinen 22 bzw. 24. Die spektroskopischen Daten von 21–24 stimmen mit denen der Naturstoffe² überein.

Für die Synthese von 39–40 sollte der Aldehydester 33 ein geeignetes Ausgangsmaterial sein. Durch Alkylierung von Propargylalkoholtetrahydropyranylether mit 1-Chlor-4-iodbutan erhält man 26. Da die partielle Hydrierung von 26 Schwierigkeiten bereitet, wird zunächst hydrolysiert und anschließend in Gegenwart von Lindlar-Katalysator zu 27 hydriert. Nach Überführung in den Tetrahydropyranylether 28 erhält man mit Kalium-acetat das Acetat 30 und nach Verseifung mit anschließender Pyridiniumchlorochromat-Oxidation den Aldehyd 31, der mit dem Phosphonat aus Bromessigsäureethylester³ sterisch einheitlich den α , β -ungesättigten Ester 32 liefert. Die Umsetzung von 32 mit der Grignard-Verbindung von Hept-3c-en-1-in ergibt das Carbinol 34, das mit *p*-Toluolsulfonsäure in Ether unter Allylumlagerung 35 liefert. Die Wasserabspaltung führt zum Enindien 36, das jedoch teilweise die 6. 7-*cis*-Verbindung enthält, deren Abtrennung auf dieser Stufe nicht gelang. Die direkte Wasserabspaltung aus 34 führt zusätzlich zur teilweisen Isomerisierung der 12. 13-Doppelbindung. Verseifung von 36 führt zur Säure 37, die von dem *cis*-Isomeren getrennt werden kann. Mit Oxalylchlorid erhält man das Chlorid 38, das mit Isobutylamin das Amid 39 liefert, das in allen spektroskopischen Eigenschaften mit dem Naturstoff¹ übereinstimmt. Für die Darstellung des Dehydropyrrolidids 40 war in Analogie zur Synthese eines Piperideids⁶ die Umsetzung von 38 mit 1-Pyrrolin erfolgreich. Jedoch war in der Literatur keine klare Darstellungsmethode für 1-Pyrrolin

zu finden. Die beschriebene Dehydrierung von Pyrrolidin mit Peroxodisulfat in Gegenwart von Silbernitrat⁷ soll das entsprechende Trimere liefern. Die ¹H-NMR-spektroskopische Untersuchung einer frisch dargestellten Probe zeigt jedoch, dass sie überwiegend aus 1-Pyrrolin besteht, das erst bei längerem Stehen trimerisiert bzw. polymerisiert. Die Umsetzung von 1-Pyrrolin mit 38 in Methylchlorid gibt in 51proz. Ausbeute das Amid 40, dessen spektroskopische Eigenschaften mit denen des Naturstoffs¹ übereinstimmen.

EXPERIMENTELLER TEIL

¹H-NMR: CDCl₃, TMS als interner Standard, δ -Werte in ppm. (Burker WH 270). Die Zusammensetzung aller Verbindungen wurde durch hochauflösende Massenspektroskopie überprüft (Varian MAT 711).—Säulenchromatographie (SC), Dünnschichtchromatographie (DC).

2t, 4t, 6-Heptatriensäureethylester (5). 8.8 g Lithium (1.26 mol) wurden in 1.5 l flüss. NH₃ nach Zugabe von 100 mg Fe(NO₃)₃ in das Amid übergeführt und anschließend innerhalb von 2 h 160 g (1.14 mol) 3-(Tetrahydropyran-2-yloxy)-1-propin in 160 ml absol. Ether zugetropft. Nach 1 h weiteren Rührens gab man im Abstand von 30 min. in drei Teilen 55 g Ethylenoxid hinzu. Nach 12 h Rühren zersetzte man mit 100 g NH₄Cl und 80 ml Wasser. nahm in Ether auf dampfte das Lösungsmittel ab und destillierte den Rückstand *i. Vak.*, Sdp. 0.8 torr 120–23°C, Ausb. 142 g 1-(Tetrahydropyran-2-yloxy)-2-pentin-5-ol (68%), ¹H-NMR: 4.22 t (J = 1.5, H-1), 2.45 tt (J = 7, 1.5, H-4), 3.68 t (J = 7, H-5). — 77.3 g (0.41 mol) *p*-Toluolsulfochlorid und 60 g (0.33 mol) 1-Tetrahydropyran-2-yloxy)-2-pentin-5-ol in 200 ml absol. Ether versetzte man bei -10° portionweise mit 113 g (2.0 mol) KOH-Pulver. Nach 30 min. goss man in Wasser, nahm in Ether auf und destillierte das Lösungsmittel ab. Der Eindampfrückstand wurde in 160 ml absol. DMSO aufgenommen und mit 42.5 g (0.489 mol) LiBr versetzt. Man erwärmte 1.5 h auf 50°, goss in Wasser und nahm in Ether auf. Der Eindampfrückstand (71 g, 88%) wurde ohne weitere Reinigung in 500 ml Methanol mit 10 g Amberlyst H-15 5 h auf 55° erwärmt. Nach Filtration wurde der Eindampfrückstand *i. Vak.* destilliert. Sdp._{0.7 torr} 70–73. Ausbeute 42.3 g 5-Brom-2-pentin-1-ol (90%), ¹H-NMR: 4.26 t (J = 2, H-1), 2.80 tt (J = 7, 2, H-4), 3.44 t (J = 7, H-5).—Zu 2.2 g LiAlH₄ (57 mmol) in 70 ml absol. Ether tropfte man 8 g (49 mmol) 5-Brom-2-pentin-1-ol in 50 ml absol. Ether. Man rührte 4 h bei 20°, hydrolysierte mit Wasser, filtrierte und reinigte den Eindampfrückstand durch SC (SiO₂, Ether/Petrolether, 1 : 1). Man erhielt 2.8 g 5-Brom-2-trans-pentin-1-ol (35%) ¹H-NMR: 4.14 dbr (J = 5, H-1), 5.74 m (H-2, 3) 2.63 dt (J = 7, 7, H-4), 3.41 t (J = 7, H-5).—

Zu 1.4 g (6.4 mmol) Pyridiniumchlorochromat in 5 ml CH_2Cl_2 gab man 703 mg (4.3 mmol) 5-Brom-2-trans-penten-1-ol. Nach 90 min. Rühren versetzte man mit Ether, dekantierte, wusch mit Ether und reinigte den Eindampfrückstand durch SC (SiO_2 , Ether/Petrol-ether, 3:2). Man erhielt 628 mg 2 (89%), $^1\text{H-NMR}$: 9.56 d (J = 8, H-1), 6.21 ddt (J = 16, 8, 1.5, H-2), 6.82 dt (J = 16, 7, H-3), 2.93 tdd (J = 7, 7, 1.5, H-4), 3.52 t (J = 7, H-5).

Zu 2.16 g (5.9 mmol) Triphenylcarbethoxymethylenphosphoran in 45 ml Methanol gab man 690 mg 2 (4.2 mmol) in 5 ml Methanol. Man erwärmte 20 min auf 50° und reinigte den Eindampfrückstand durch SC (SiO_2 , Ether/Petrolether, 1:10). Man erhielt neben 215 mg des 2,3-cis-Isomeren (22%) noch 528 mg 3 (54%), $^1\text{H-NMR}$: 5.85 d (J = 15.5, H-2), 7.25 dd (J = 15.5, 11, H-3), 6.26 dd (J = 15, 11, H-4), 6.07 dt (J = 15, 7, H-5), 2.74 dt (J = 7, 7, H-6), 3.47 t (J = 7, H-7), 4.209 und 1.30 t (J = 7, OCH_2CH_3). 50 mg (0.53 mmol) 4 überführte man in flüss. NH_3 in die Lithium-Verbindung (3.7 mg Li, 0.53 mmol) und versetzte bei -70° mit 70 mg 3 (0.3 mmol) in 1 ml absol. Ether. Nach 20 h wurde wie üblich aufgearbeitet und das Reaktionsprodukt durch DC (SiO_2 , Ether/Petrolether, 1:4) getrennt. Man erhielt 15 mg 5 (33%) und 28 mg des Δ -2-cis-Isomeren (61%).—5: $^1\text{H-NMR}$: 5.90 d (J = 15, H-2), 7.30 dd (J = 15, 11, H-3), 6.33 dd (J = 15, 11, H-4), 6.56 dd (J = 15, 10, H-5), 6.43 ddd (J = 17, 10, 10, H-6), 5.32 d (J = 10, H-7), 5.42 d (J = 17, H-7'), 4.10 q und 1.30 t (J = 7, OCH_2CH_3).— Δ -2-cis 5: $^1\text{H-NMR}$: 5.67 d (J = 11, H-2), 6.60 dd (J = 11, 11, H-3), 7.53 dd (J = 14, 11, H-4), 6.47 dd (J = 14, 10, H-5), 6.49 ddd (J = 17, 10, 10, H-6), 5.31 d (J = 10, H-7), 5.41 d (J = 17, H-7'), 4.19 q und 1.30 t (J = 7, OCH_2CH_3).— $\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{O}_2$ (152.19) Ber. C, 71.02; H, 7.95; Gef. C, 70.68; H, 7.84%.

21, 41, 10c-Tetradecatrien-8-insäurepiperidid (10): Zu 3.5 g (37.5 mmol) 3-cis/trans-Hepten-1-in (ca. 1:1) in 20 ml HMPT gab man bei 0° 17.5 ml einer 20proz. n-Butyllithium-Lösung in Hexan. Nach 30 min. gab man 2.1 g (15 mmol) 3-Brompropan-1-ol in 15 ml HMPT hinzu und rührte 20 h bei 20° . Man goss in Wasser, nahm in Petrolether auf destillierte das Lösungsmittel ab und reinigte den Rückstand durch SC (SiO_2 , Ether/Petrolether, 2:3). Man erhielt 0.4 g 7 (17%), $^1\text{H-NMR}$: 3.78 t (J = 6.5, H-1), 1.81 tt (J = 6.5, 6.5, H-2), 2.48 td (J = 6.5, 2, H-3), 5.44 dtbr (J = 11, 2, H-6), 5.83 dt (J = 11, 7.5, H-7), 2.26 dtd (J = 7.5, 7, 1.5, H-8), 1.43 qt (J = 7, 7, H-9), 0.94 t (J = 7, H-10).—Zu 538 mg (2.5 mmol) Pyridinchlorochromat und 40 mg Natriumacetat in 1 ml CH_2Cl_2 gab man 253 mg (1.66 mmol) 7 in 0.5 ml CH_2Cl_2 . Nach 2 h Rühren bei 20° wurde dekantiert, mit Ether gewaschen destilliert und der Rückstand durch SC (SiO_2 , Ether/Petrolether, 1:4) gereinigt. Man erhielt 145 mg 8 (58%), $^1\text{H-NMR}$: 9.81 s (H-1), 2.67 m (H-2, 3), 5.41 dbr (J = 11, H-6), 5.84 dt (J = 11, H-7), 2.23 tdd (J = 7, 7, 1.5, H-8), 1.42 qt (J = 7, 7, H-9), 0.92 t (J = 7, H-10).

Zu 403 mg (0.8 mmol) 9 in 1 ml absol. Methanol gab man 43 mg (0.8 mmol) Natriumethylat und versetzte anschließend mit 98 mg (0.65 mmol) 8 in 0.8 ml Methanol. Nach 90 min. Erwärmen zum Sieden wurde der Eindampfrückstand durch SC (SiO_2 , Ether/Petrolether, 1:4) gereinigt. Man erhielt neben 17 mg Δ -4-cis-Isomeres (9%) [$^1\text{H-NMR}$: 6.37 d (J = 14.5, H-2), 7.57 dd (J = 14.5, 11.5, H-3), 6.20 dd (J = 11.5, 11, H-4), 5.84 dt (J = 11, 7, H-5), 2.55 dtbr (J = 7, 7, H-6), 2.45 tbr (J = 7, H-7), 5.44 dbr (J = 10.5, H-10), 5.84 dt (J = 10.5, 7, H-11), 2.26 tdd (J = 7, 7, 1.5, H-12), 1.44 qt (J = 7, 7, H-13), 0.93 t (J = 7, H-14), 3.63 m (H-1'), 3.50 m (H-2'), 1.66 m (H-2'), 1.59 m (H-2', 3')] 54 mg 10 (29%).— $^1\text{H-NMR}$, IR- und Massenspektren sind identisch mit denen des Naturstoffs.²— $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{NO}$ (285.4) Ber. C, 79.95; H, 9.53; N, 4.91; Gef. C, 79.51; H, 9.61; N, 5.15%.

(3-Carboxipiperidyl-2-propen-1-yl)-triphenylphosphoniumbromid (9). 5 g (58 mmol) Crotonsäure wurde in 20 ml CCl_4 mit 10.8 g N-Bromsuccinimid (61 mmol) und 50 mg Azo-isobutyronitril 50 min unter Sieden mit einer 500 Watt-Lampe bestrahlt. Nach Filtration wurde eingedampft und der Rückstand, der nach dem $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum zu 70% aus 4-Bromcrotonsäure bestand, wurde mit 6.4 ml Thionylchlorid versetzt. Man erwärmte 90 min auf 50° und dampfte i. Vak. ein, löste in 50 ml Toluol und versetzte mit 11.2 g Piperidin (131 mmol) in 30 ml Toluol. Nach 10 min Rühren wurde filtriert und der Rückstand durch SC (SiO_2 , Essigester/Petrolether, 1:1) getrennt. Man erhielt 4.9 g (38%) eines Gemisches von 4-Chlorund 4-Brom-crotonsäurepiperidid (9:5). 1 g des Gemisches (4.6 mmol) versetzte man mit 1.2 g

Triphenylphosphin (4.6 mmol) in 6 ml Benzol. Nach 24 h wurde abfiltriert, mit Benzol gewaschen und i. Vak. getrocknet. Man erhielt 1.0 g 9 (43%), Schmp. 204° (Zers.).

12-Oxo-21-octadecensäure (19). Zu 12.5 g (50.4 mmol) Sebacinäurechlorid-ethylester (13) in 50 ml absol. THF gab man bei -60° 12.8 (50.4 mmol) Lithium-tri-tert.-butoxyaluminium-hybrid in 50 ml absol. THF. Nach 30 min Rühren zersetzte man mit Wasser, nahm in Ether auf und erhielt nach Eindampfen i. Vak. 10.1 g (93.6%) 14, das ohne weitere Reinigung in 140 ml absol. Ether mit einer Grignard-Lösung aus 9.08 g n-Hexylbromid (55 mmol) bei -5° versetzt wurde. Nach 30 min. zersetzte man mit Wasser und verd. Schwefelsäure, nahm in Ether auf und reinigte den Eindampfrückstand durch SC (SiO_2 , Ether/Petrolether, 2:3). Man erhielt 3.9 g 15 (27.5%) farblose Kristalle aus Ether/Petrolether, Schmp. $34-35^\circ$, $^1\text{H-NMR}$: 2.28 t (J = 7, H-2), 1.62 m (H-3), 1.43 m (H-9, H-11), 1.31 m (H-4-8, H-12-15), 3.59 m (H-10), 0.90 t (J = 7, H-16), 4.12 q und 1.27 t (J = 7, OCH_2CH_3).—Zu 1.2 g 15 (4 mmol) in 40 ml absol. THF gab man bei -70° 8.5 ml Diisobutylaluminiumhydrid in Toluol (10 mmol). Nach 30 min. Rühren versetzte man mit 10 ml Methanol und bei 20° mit wässriger Tartrat-Lösung, nahm in Ether auf und erhielt nach dem Eindampfen i. Vak. 981 mg (95.8%) 10-Hydroxy-hexadecanal (16, das weitgehend einheitlich war.— $^1\text{H-NMR}$: 9.80 t (J = 2, H-1), 2.40 dt (J = 2, 7, H-2), 1.50 m (H-3, H-9, H-11), 1.30 m (H-4-8, H-12-15), 3.60 m (H-10), 0.90 t (J = 7, H-16).—Zu 981 mg 16 (3.83 mmol) in 16 ml absol. THF gab man 900 mg (4.0 mmol) Carbethoxymethyl-diethylphosphonat und 400 mg gepulvertes KOH. Man rührte 30 min bei 20° , filtrierte über MgSO_4 und erhielt 1.05 g 17 (84.3%) farblose Kristalle aus Ether/Petrolether, Schmp. 34° .— $^1\text{H-NMR}$: 5.81 dt (J = 15, 1.5, H-2), 6.96 dt (J = 15, 7, H-3), 2.19 ddt (J = 7, 1.5, 7, H-4), 1.44 m (H-5, H-11, H-13), 1.30 m (H-6-10, H-14-17), 3.58 m (H-12), 0.89 t (J = 7, H-18), 4.18 q und 1.29 t (J = 7, OCH_2CH_3).—Zu 1.05 g (3.2 mmol) 17 in 8 ml CH_2Cl_2 gab man 1.1 g (5.1 mmol) Pyridinchlorochromat. Nach 2 stdg. Rühren bei 20° versetzte man mit Ether, wusch den Rückstand mit Ether und reinigte die vereinigten Eindampfrückstände durch SC (SiO_2 , Et₂O/Petrolether, 1:10). Man erhielt 664 mg 18 (53.5%), farblose Kristalle aus Pentan, Schmp. $28-29^\circ$.— $^1\text{H-NMR}$: 5.80 dt (J = 15, 1.5, H-2), 6.95 dt (J = 15, 7, H-3), 2.18 ddt (J = 7, 1.5, 7, H-4), 1.44 m (H-5), 1.27 m (H-6-9, H-14-17), 1.55 m (H-10, H-14), 2.38 t (J = 7, H-11, H-13), 0.88 t (J = 7, H-18), 4.19 q und 1.28 t (J = 7, OCH_2CH_3).—350 mg 18 (1.08 mmol) in 3 ml Methanol erwärmte man 1 h mit 250 mg KOH in 1 ml Wasser zum Sieden. Nach ansäuern mit 2 N HCl nahm man in Ether auf. Man erhielt 308 mg 19 (96.3%), farblose Kristalle aus Ether/Petrolether, Schmp. 55° .— $\text{C}_{18}\text{H}_{32}\text{O}_3$ (296.45) Ber. C, 72.93; H, 10.88; Gef. C, 72.55; H, 10.57%.

2-Oxo-21-octadecensäurepiperidid (21). 100 mg 19 (0.34 mmol) versetzte man mit 1.5 ml Thionylchlorid und erwärmte 2 h auf 50° . Nach Eindampfen i. Vak. erhielt man 20, das für die weiteren Umsetzungen direkt eingesetzt wurde. 112 mg 20 versetzte man mit 0.5 ml Piperidin in 3 ml absol. Toluol. Nach 1 h wurde i. Vak. eingedampft, der Rückstand mit Ether versetzt, das ausgefallene Hydrochlorid abfiltriert und der Eindampfrückstand durch DC (Ether) gereinigt. Man erhielt 75 mg 21 (61%), farblose Kristalle aus Pentan, Schmp. 44° . Die $^1\text{H-NMR}$ -, IR- und MS-Spektren sind identisch mit denen des Naturstoffs.²— $\text{C}_{23}\text{H}_{41}\text{NO}_3$ (363.6) Ber. C, 75.98; H, 11.37; N, 3.85; Gef. C, 76.28; H, 11.19; N, 3.40%.

12-Oxo-octadecensäurepiperidid (22). 37 mg 21 (0.1 mmol) hydrierte man in 2 ml Ethanol unter Zusatz von 50 mg Palladium/Kohle. Man reinigte durch DC (Al_2O_3 , Ether/Petrolether, 3:1) und erhielt nach Kristallisation aus Pentan 17 mg 22 (46%), farblose Kristalle, Schmp. 40° . Die $^1\text{H-NMR}$ -, IR- und MS-Spektren sind identisch mit denen des Naturstoffs.²— $\text{C}_{23}\text{H}_{43}\text{NO}_3$ (365.6) Ber. C, 75.56; H, 11.86; N, 3.83; Gef. C, 75.97; H, 12.18; N, 3.66%.

12-Oxo-21-octadecensäurepyrrolidid (23). Aus 112 mg (0.34 mmol) 20 erhielt man durch Umsetzung mit 0.5 ml Pyrrolidin in 3 ml Toluol analog zu 21, 69 mg (58%) 23, farblose Kristalle, Schmp. 60° . Die $^1\text{H-NMR}$ -IR- und MS-Spektren sind identisch mit denen des Naturstoffs.²— $\text{C}_{22}\text{H}_{39}\text{NO}_3$ (349.6) Ber. C, 75.59; H, 11.25; N, 4.01; Gef. C, 75.94; H, 11.32; N, 4.47%.

12-Oxo-octadecansäurepyrrolidid (24): Durch Hydrierung von 35 mg 23 erhielt man 15 mg 24 (43%) farblose Kristalle aus Pentan, Schmp. 45°. Die ¹H-NMR-, IR- und MS-Spektren sind identisch mit denen des Naturstoffs.²—C₂₂H₄₁NO₂(351.6) Ber. C, 75.16; H, 11.75; N, 3.98; Gef. C, 74.80; H, 11.72; N, 3.64%.

9-Oxo-2i,7c-nonadiensäureethylester (33): Zu einer Suspension von Natriumamid bestehend aus 2.66 g Natrium (0.166 mol) in 260 ml flüss. NH₃ gab man unter Rühren in 30 min 14.7 g (0.105 mol) 2-Propargyloxytetrahydropyran. Nach 30 min. tropfte man 21.85 g (0.1 mol) 1-Chlor-4-iodbutan in 50 ml absol. THF hinzu und zersetzte nach 4 h mit 12 g NH₄Cl. Nach Zugabe von Wasser nahm man in Ether auf und erhielt nach Eindampfen i. Vak. 22.8 g 26, das ohne weitere Reinigung in 200 ml Methanol 10 min. mit 2 g Amberlyst auf 60° erwärmt wurde. Nach Filtration wurde i. Vak. eingedampft und der Rückstand durch SC (SiO₂, Ether/Petrolether, 1:4) gereinigt. Man erhielt 9.3 g (63%) 7-Chlor-2-heptin-1-ol, das unter Zusatz von 1.5 g Lindlar-Katalysator in 200 ml Ether hydriert wurde. Man erhielt 9.14 g 27 (98%), ¹H-NMR: 4.19 d (J = 6, H-1), 5.59 m (H-2, H-3), 2.13 dt (J = 6, 6, H-4), 1.6 m (H-5, H-6), 3.55 t (J = 6, H-7).

9.1 g 27 (61 mmol) und 6.33 g (75 mmol) Dihydropyran rührte man in 20 ml Petrolether 1 h mit 2 g Amberlyst. Nach Filtration und Eindampfen i. Vak. reinigte man durch SC (SiO₂, Ether/Petrolether, 1:20) und erhielt 13.1 g 28 (92%).—13 g 28 (56 mmol) in 400 ml absol. DMF erwärmte man 1 h mit 43.9 g Kaliumacetat (448 mmol) auf 120°. Nach Erkalten versetzte man mit Wasser, nahm in Ether auf wusch mehrfach mit Wasser. Als Eindampfrückstand erhielt man 12.2 g (85%) 29, das in Methanol-Wasser, 2:1, mit K₂CO₃ verseift wurde. Man reinigte durch SC (SiO₂, Ether/Petrolether, 1:2) und erhielt 9.3 g 30 (91%). Man rührte 6.42 g 30 (30 mmol) in 40 ml CH₂Cl₂ 24 h mit 15.8 g (42 mmol) Pyridiniumchlorochromat. Nach SC (SiO₂, Ether/Petrolether, 1:10) erhielt man 5.72 g 31 (90%), farbloses Öl, ¹H-NMR: 9.80 sbr (H-1), 2.44 t (J = 7.5, H-2), 1.65 m (H-3), 2.12 dt (J = 6, 6, H-4), 5.58 m (H-5, H-6), 4.15 m (H-7).—2.50 g (12 mmol) Carboethoxymethyl-diethylphosphonat und 2.69 g 31 (12 mmol) rührte man in 10 ml absol. THF 15 min. bei 20° mit 1.34 g gepulvertem KOH. Nach Filtration und Eindampfen i. Vak. erhielt man 2.76 g 32 (86%).—2.76 g 32 (10 mmol) rührte man in 30 ml Methanol 10 min. bei 60° mit 0.6 g Amberlyst. Nach SC (SiO₂, Ether/Petrolether, 2:3) erhielt man 1.85 g (93%) 9-Hydroxy-2i,7c-nonadiensäureethylester, der mit 15 mmol Pyridiniumchlorochromat in CH₂Cl₂ oxidiert wurde. Man erhielt 1.65 g 33 (90%), farbloses Öl, ¹H-NMR: 5.85 dt (J = 16, 1.5, H-2), 6.94 dt (J = 16, 7, H-3), 2.28 tdd (J = 7.5, 7, 1.5, H-4), 1.72 tt (J = 7.5, 7.5, H-5), 2.38 ddt (J = 7.5, 7, 1.5, H-6), 6.83 dt (J = 16, 7, H-7), 6.34 ddt (J = 16, 8, 1.5, H-8), 9.52 d (J = 8, H-9), 4.19 q und 1.30 t (J = 7, OCH₂CH₃).—C₁₁H₁₆O₃(196.25) Ber. C, 67.32; H, 8.22; Gef. C, 67.51; H, 7.90%.

Hexadeca-2i,6t,8t,12c-tetraen-19-insäureisobutylamid (39): Zu 0.89 g 33 (0.54 mmol) in 5 ml absol. THF tropfte man bei 0° die Grignard-Lösung aus 0.43 g (0.54 mmol) 3-cis-Hepten-1-in. Nach 10 min. zersetzte man mit NH₄Cl-Lösung, nahm in Ether auf und reinigte durch SC (SiO₂, Ether/Petrolether, 1:4). Man erhielt 0.98 g 34 (74%), farbloses Öl, ¹H-NMR: 5.82 dt (J = 15.5, 1.5, H-2), 6.95 dt (J = 15.5, 7, H-3), 2.23 tdd (J = 7.5, 7, 1.5, H-4), 1.60 tt (J = 7.5, 7.5, H-5), 2.12 tdb (J = 7.5, 7.5, H-6), 5.89 dt (J = 15, 7.5, H-7), 5.66 ddt (J = 15.6, 1.5, H-8), 4.99 m (H-9), 5.52 dbr (J = 11,

H-12), 5.94 dt (J = 11, 7.5, H-13), 2.28 tdd (J = 7.5, 7.5, 1.5, H-14), 1.45 tq (J = 7.5, 7.5, H-15), 0.94 t (J = 7.5, H-16), 4.19 q und 1.30 t (J = 7, OCH₂CH₃).

0.75 g 34 (2.6 mmol) erwärmte man 2.5 h in 50 ml absol. Ether mit 150 mg p-Toluolsulfonsäure. Nach Neutralwaschen reinigte man durch SC (SiO₂, Ether/Petrolether, 1:2) und erhielt 559 mg 35 (75%) und 50 mg 36 (7%).—Zu 500 mg 35 (1.7 mmol) in 30 ml siedendem Benzol gab man 5 mg p-Toluolsulfonsäure in siedendem Benzol und neutralisierte nach 60 sec. mit Hydrogencarbonat-Lösung. Nach SC (SiO₂, Ether/Petrolether, 1:4) erhielt man 403 mg 36 (86%), das zu 25% das 6-cis-Isomere enthielt. 390 mg des Isomerengemisches 36 (1.43 mmol) erwärmte man in 3.5 ml Methanol 1 h mit 140 mg KOH in 0.8 ml Wasser. Nach üblicher Aufarbeitung erhielt man aus Petrolether 178 mg 37 (51%), farblose Kristalle, Schmp. 80° (Zers.). ¹H-NMR: 5.86 dbr (J = 15.5, H-2), 7.06 dt (J = 15.5, 7.5, H-3), 2.31 m (H-4, H-5), 5.77 dt (J = 15, 7, H-6), 6.15 dd (J = 15, 10.5, H-7), 6.54 dd (J = 15.5, 10.5, H-8), 5.69 dbr (J = 15.5, H-9), 5.61 dbr (J = 11, H-12), 5.90 dt (J = 11, 7.5, H-13), 2.30 tdd (J = 7.5, 7.5, 1.5, H-14), 1.46 tq (J = 7.5, 7.5, H-15), 0.95 t (J = 7.5, H-16).

170 mg 37 in 2 ml absol. Benzol rührte man 1 h bei 22° mit 0.5 ml Oxalylchlorid, dampfte I. Vak. ein und setzte das Rohprodukt von 38 direkt weiter um. 50 mg 38 (0.19 mmol) in 1.5 ml absol. Benzol rührte man 30 min. mit 50 mg Isobutylamin und trennte das Reaktionsgemisch durch DC (Al₂O₃, Ether/Petrolether, 1:1). Man erhielt 29 mg 39 (51%). Die ¹H-NMR-, IR- und MS-Spektren sind identisch mit denen des Naturstoffs.—C₂₀H₂₉NO(299.22) Ber. C, 80.28; H, 9.77; N, 4.68; Gef. C, 79.90; H, 9.80; N, 4.70%.

Hexadeca-2i,6t,8t,12c-tetraen-10-insäure-2'3'-dehydropyrrolidid (40): 35.7 g (150 mmol) Na₂S₂O₈ in 143 ml Wasser gab man bei 0° zu 10.67 g (150 mmol) Pyrrolidin, 17 g (100 mmol) NaOH und 0.127 g AgNO₃ in 150 ml Wasser. Man rührte 2.5 h bei 0° und extrahierte mit CH₂Cl₂. Nach Eindampfen I. Vak. erhielt man 5.18 g 1-Pyrrolin, (50%), ¹H-NMR: 7.59 sbr (H-1), 2.51 m (H-2), 1.77 tt (J = 8, 8, H-3), 3.84 m (H-4).—Zu 42 mg 1-Pyrrolin in 0.5 ml CH₂Cl₂ tropfte man bei 0° 38 (0.31 mmol) in 0.5 ml CH₂Cl₂. Nach 30 min. reinigte man durch DC (Al₂O₃, Ether/Petrolether, 1:1) und erhielt 46 mg 40 (51%), gelblich gefärbtes Öl. Die ¹H-NMR-, IR- und MS-Spektren sind identisch mit denen des Naturstoffs.—C₂₀H₂₅NO(295.43) Ber. C, 81.31; H, 8.53; N, 4.74; Gef. C, 81.00; H, 8.50; N, 4.70%.

Danksagung—Wir danken dem ERP-Sondervermögen für die Förderung dieser Arbeit.

LITERATUR

- H. Greger, M. Grenz und F. Bohlmann, *Phytochemistry* **20**, 2579 (1981).
- H. Greger, M. Grenz und F. Bohlmann, *Ibid.* **21**, 1071 (1982).
- T. Anke, unveröffentlicht.
- A. Butenandt, E. Hecker, M. Hopp und W. Koch, *Liebigs Ann. Chem.* **658**, (1962).
- F. Texier-Boulet und A. Foucaud, *Synthesis* **1979**, 884.
- F. Bohlmann und C. Zdero, *Chem. Ber.* **106**, 1328 (1973).
- J. Nomura, K. Ogawa, J. Taguechi und S. Tomoda, *Chem. Lett.* **1977**, 683.