

Pheromonsynthesen – Modellreaktionen zur Synthese von Polyether-Antibiotika

Robert E. Ireland* und Dieter Häbich

Division of Chemistry and Chemical Engineering, California Institute of Technology,
Pasadena, California 91125, USA
CIT Contribution No. 6286

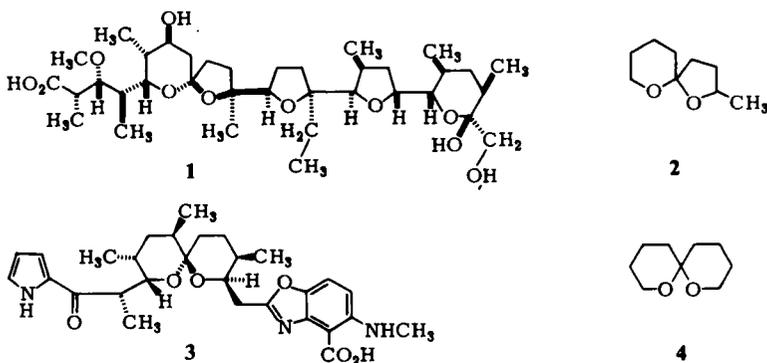
Eingegangen am 18. August 1980

Ein allgemeines, konvergentes Schema zur Synthese von Spiroketalen wird vorgestellt. Die Hetero-Diels-Alder-Reaktion zwischen einem exocyclischen Enolether **5** und einer α,β -ungesättigten Carbonylverbindung führt zu Spiroalkenen **6**. Diese lassen sich durch oxidative Ringkontraktion oder Reduktion zu **7** oder **8**, den gemeinsamen Strukturelementen verschiedener Polyether-Antibiotika und Insekteninhaltsstoffe, umsetzen. Modellreaktionen zu dieser Sequenz, ausgehend von 2-Methylen-tetrahydropyran (**14**) und -furan (**22**), sowie die Synthesen der racem. Pheromone **2**, **4** und **27** werden beschrieben.

Pheromone Synthesen – Model Reactions for the Synthesis of Polyether Antibiotics

A general, convergent scheme for the synthesis of spiroketals is presented. The hetero-Diels-Alder reaction between an exocyclic enol ether **5** and an α,β -unsaturated carbonyl compound leads to spiroalkenes **6**. These can be converted to **7** or **8** by oxidative ring contraction or reduction. Both **7** and **8** are common structural elements of various polyether antibiotics and insect natural products. Model reaction for this sequence, starting from 2-methylenetetrahydropyran **14** and -furan **22**, as well as the syntheses of the racem. pheromones **2**, **4** and **27** are described.

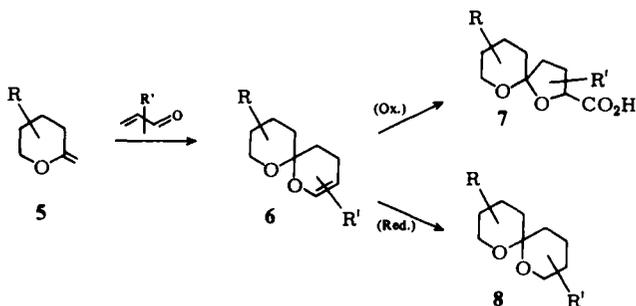
Seit der Strukturaufklärung von Monensin (**1**)¹⁾ im Jahre 1967 haben die von Streptomyces-Kulturen erzeugten Polyether-Antibiotika²⁾ enorme Aufmerksamkeit erregt. Durch ihre biologische Aktivität und stereochemische Komplexität waren sie unmittelbar eine Herausforderung für den synthetisch arbeitenden Chemiker, die sich inzwischen in einigen erfolgreichen Totalsynthesen niedergeschlagen hat³⁾.



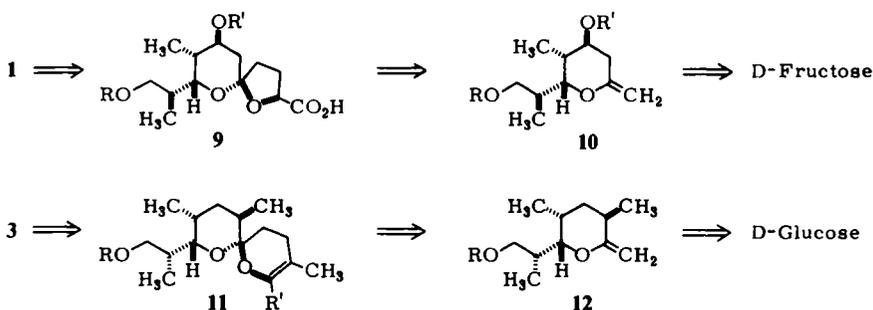
Chem. Ber. 114(1981)

Neben den häufig anzutreffenden Tetrahydrofuran- und -pyranringen sind auch 1,6-Dioxaspiro[4.5]decan- und 1,7-Dioxaspiro[5.5]undecan-Strukturen charakteristische Bausteine zahlreicher Vertreter wie zum Beispiel Monensin (1) und Calcimycin (3)⁴. Interessanterweise haben diese Antibiotika strukturelle Parallelen in einer Klasse erst vor kurzem entdeckter Insekteninhaltsstoffe⁵ wie 2, einem Aggressionsinhibitor aus dem Duft der gemeinen Wespe *Paravespula vulgaris* (L.)⁶, und 4, dem Prinzip des Sex-Pheromons der Olivenfliege *Dacus oleae* (L.)⁷.

Im Zuge eines Projekts zur Synthese verschiedener Polyether-Antibiotika und deren Analoga sahen wir uns vor die Aufgabe gestellt, eine allgemeine und konvergente Synthese solcher Spiroketalssysteme zu entwickeln. Randbedingung war es, einen Zugang zu finden, der die gleichzeitige Anwendung der Enolat-Claisen-Umlagerungstechnik⁸ zur stereokontrollierten Knüpfung von C-C-Bindungen erlaubte, deren Effektivität bereits in der Totalsynthese des Polyether-Antibiotikums Lasalocid A³⁰ unter Beweis gestellt worden ist. Schematisch beinhaltet die gewählte Strategie die Hetero-Diels-Alder-Reaktion zwischen einem entsprechenden Vinylether 5 und einer α,β -ungesättigten Carbonylverbindung zu Spiroalkenen 6, gefolgt von einer oxidativen Ringkontraktion zu 7 bzw. einem Reduktionsschritt zu 8, den zentralen Strukturelementen verschiedener Polyether-Antibiotika.



Schema 1



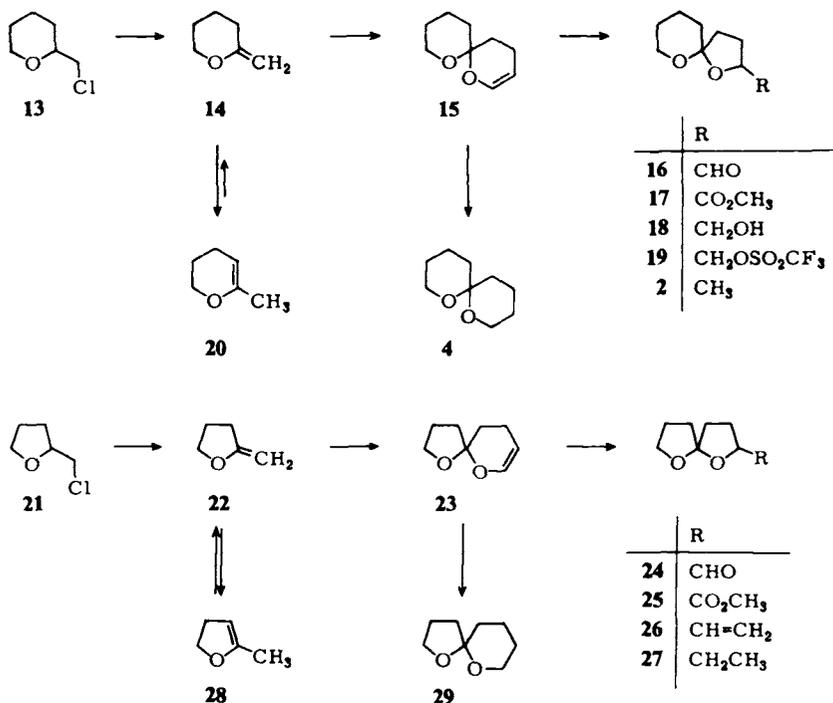
Während für eine Totalsynthese die Stereochemie der Spiroketale ein kritischer Punkt ist, bietet die Synthese der einfachen Pheromone 2, 4 und 27 ideale Voraussetzungen, die später benötigten Reaktionen zu erproben. Als Ergebnis möchten wir ein

konvergentes Schema für die Synthese von Spiroketalen vorstellen, dessen Synthese potentiell aus Kohlenhydraten hergestellt werden können und damit dem Chiralitätskriterium einer Totalsynthese genügen (s. Retrosynthesen in Schema 1).

Ergebnisse

Die Ausgangsverbindungen 2-(Chlormethyl)tetrahydropyran (**13**)⁹ und 2-(Chlormethyl)tetrahydrofuran (**21**)¹⁰ wurden durch Chlorierung der entsprechenden Alkohole mit Thionylchlorid in Pyridin erhalten. Versuche zur Darstellung der exocyclischen Enolether **14** und **22** nach Literaturangaben durch Eliminierung aus **13** und **21** in Diethylenglycol¹¹) oder ohne Lösungsmittel¹²) ergaben unvollkommene Umsetzung, mäßige Ausbeuten oder Isomereengemische **14/20** bzw. **22/28**. Erst eine Modifizierung der Methode von *Taskinen*¹³) führte zum Erfolg: Reines **14** und **22** entstanden durch langsames Erwärmen der Chloride **13** bzw. **21** mit überschüssigem Kaliumhydroxid in einer Destillationsapparatur. Im Gegensatz zu bisher beschriebenen Methoden erlaubte dies die stetige Entfernung eines niedrigsiedenden azeotropen Gemischs der Enolether **14** und **22** mit Wasser und ergab die Enolether nach Trocknen und fraktionierter Destillation in etwa 80prozentiger Ausbeute. Um die säurekatalysierte Isomerisierung der exocyclischen Enolether **14** und **22** in ihre stabileren endocyclischen Isomeren **20** und **28** zu unterbinden, war es nötig, die Innenseite sämtlicher Glasgeräte mit einem dünnen

Schema 2



Film von Kaliumhydroxid zu bedecken. Besonders das empfindlichere **14** konnte andernfalls nicht völlig isomerenfrei erhalten werden; es lagerte sich quantitativ zu **20** um, wenn es in nicht mit Base behandelten Glasgeräten 3.5 h unter Rückfluß erwärmt wurde.

Die Herstellung substituierter 2-Alkoxy-3,4-dihydro-2*H*-pyrane erfolgt normalerweise durch thermische Kondensation eines entsprechenden Enolethers im Überschuß mit α,β -ungesättigten Ketonen oder Aldehyden im Autoklaven bei 120–240°C¹⁴⁾ oder durch Lewissäure-katalysierte Reaktion bei oder nahe bei Raumtemperatur¹⁵⁾.

Ohne Frage war für eine spätere Totalsynthese der Einsatz der wertvollen Enolether im Überschuß nicht akzeptabel. Außerdem war der Aufbau der Spiroalkene **15** und **23** mit Acrolein durch thermische Bombenrohr- oder Lewissäure-katalysierte Reaktion stets von Doppelbindungsisomerisierung der Ausgangsprodukte **14** und **22** oder Polymerisierung begleitet. Durch einfaches Stehenlassen äquimolarer Mengen von **14** oder **22** mit Acrolein in Gegenwart von 0.5–1.0 mol-% Hydrochinon für 4–6 Tage bei Raumtemperatur waren **15** und **23** jedoch in 72- bzw. 82prozentiger Ausbeute zugänglich. Paul et al.¹⁶⁾ haben ähnliche Bedingungen gefunden.

Die katalytische Hydrierung der Spiroalkene **15** und **23** über Platin in Ether verlief ohne Hydrogenolyse der C–O-Bindung und ergab das racemische Pheromon **4** und sein Analogon **29** in 93- bzw. 86prozentiger Ausbeute. Die Geschwindigkeit der Hydrierung in den polaren Medien THF oder Essigester war zwar größer, doch ermöglichte Ether die bequeme Abtrennung der flüchtigen Spiroalkane vom Lösungsmittel.

Mehrere Versuche, ausgehend von **15** und **23** eine oxidative Ringverengung mit *m*-Chlorperbenzoesäure in gepuffertem oder ungepuffertem Methylchlorid zu bewirken, ergaben komplexe Produktgemische und nur geringe Ausbeuten (ca. 10%) der gewünschten Aldehyde **16** und **24**. Im polaren protischen Lösungsmittel Methanol verlief die Oxidation jedoch relativ einheitlich und ergab die Aldehyde **16** und **24** in Ausbeuten zwischen 60 und 80%. Durch Überoxidation und Veresterung mit dem Lösungsmittel entstanden außerdem geringe Mengen der Methylester **17** und **25**. „Flash“-Chromatographie¹⁷⁾ ermöglichte die Reinigung der empfindlichen Aldehyde mit nur kurzem Kontakt zum Kieselgel. Wir nehmen einen Verlauf der Ringverengung über die Zwischenstufen **30** und **31** an. Die Ausbildung des stabilsten Carbenium-Ions **31** scheint die Triebkraft der Reaktion zu sein.

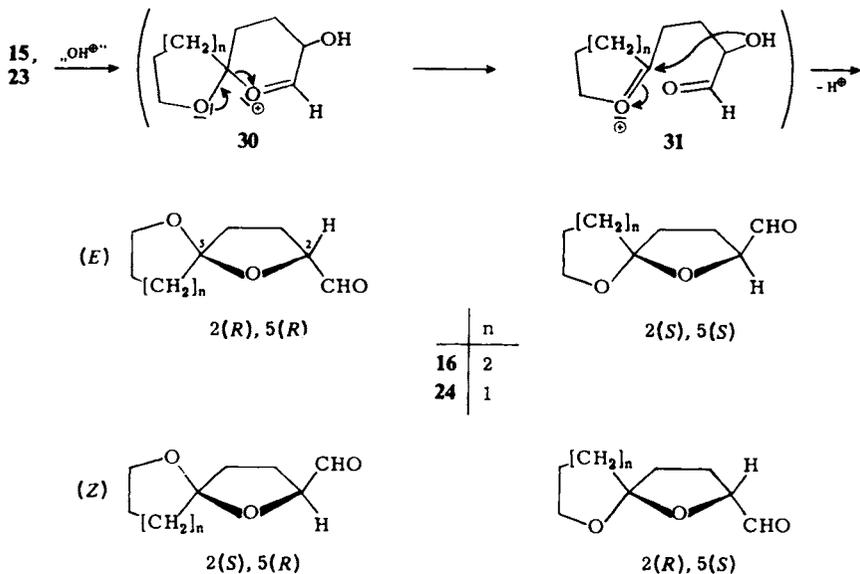
Im Zuge der Ringkontraktion konnte eine leichte Diastereoselektion beobachtet werden: Die (*E*)- und (*Z*)-Isomeren entstanden im Verhältnis 1.4:1 für **16** und 2.2:1 für **24**. Eine Zuordnung anhand der NMR-Daten war nicht mit Sicherheit möglich.

Bei einer Totalsynthese kann wegen der Substitution und Chiralität der dann verwendeten Spiroalkene mit weitaus höherer Diastereo- und auch Enantioselektivität des Prozesses zwischen den vier möglichen Stereoisomeren gerechnet werden.

Die Oxidation der Aldehyde **16** und **24** mit „in situ“ erzeugtem Silberoxid in Ethanol/Wasser¹⁸⁾ und anschließende Veresterung der Carboxylate mit Methyljodid in Ethanol/Hexamethylphosphorsäuretriamid (HMPA) ergab die Methylester **17** bzw. **25**.

Racem. **2**, von dem gleiche Mengen der (*E*)- und (*Z*)-Diastereomeren undefinierter Stereochemie als Inhaltsstoffe der gemeinen Wespe isoliert wurden, erhielten wir durch Reduktion des Aldehyds **16** zum Alkohol **18**, dessen Überführung in das Trifluormethansulfonat **19** und anschließende Substitution mit Lithiumtetrahydroaluminat. Die direkte Reduktion von **16** zu **2** mit Triethylsilan-Bortrifluorid¹⁹⁾ oder über das To-

syldrazon von **16** mit Natriumcyanoborhydrid²⁰⁾ scheiterte an der Anwesenheit der Ketal-Funktion. Die Synthese racem. „Chalcograns“ (**27**), dem Versammlungs-Pheromon des Borkenkäfers „Kupferstecher“ *Pityogenes chalcographus* (L.)²¹⁾, durch Wittig-Methylenierung des Aldehyds **24** zum Allylether **26** und anschließende Hydrierung über Raney-Nickel ist ein weiteres Beispiel für die Flexibilität der vorgestellten Sequenz.



Natürliches „Chalcogran“ wurde als erstes Pheromon der Spiroketal-Klasse als eine 1:1-Mischung der (*E*)- und (*Z*)-Diastereomeren ungeklärter Stereochemie von *Francke et al.* isoliert²¹⁾. Über zwei Synthesen optisch aktiver Diastereomerenmischungen von **27**²²⁾, einen allgemeinen Zugang zu dieser Verbindungsklasse²³⁾ und die quantitative analytische Trennung racem. Chalcograns in seine vier Konfigurationsisomeren durch Komplexierungsgaschromatographie²⁴⁾ ist kürzlich berichtet worden.

Die Herstellung der Vinylderivate **10** und **12** aus Monosacchariden ist momentan in Arbeit. Es ist geplant, diese chiralen Bausteine zur Synthese der Monensin-Untereinheit **9** und von Calcimycin (**3**) zu verwenden.

Wir danken dem *Deutschen Akademischen Austauschdienst* für ein Stipendium und dem *National Heart and Lung Institute* (Grant HL 21367) sowie der *Hoffmann-La Roche Foundation* für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil

IR-Spektren: Perkin-Elmer 727 B. – $^1\text{H-NMR}$ -Spektren: Varian EM-390, innerer Standard TMS. – Gaschromatographie, analytisch (GC): Hewlett-Packard 5700, Säule 173 cm, 10% SE30; präparativ (PGC): Varian 920, Säule 244 cm, 5% SE30. – Säulenchromatographie (SC): Kieselgel 60 (0.63–0.2 mm) (Merck). – „Flash“-Chromatographie (FC)¹⁷⁾: Kieselgel 60 (0.04–0.063 mm) (Merck). – Dünnschichtchromatographie (DC): Fertigplatten 0.25 mm Kieselgel 60 F-254 (Merck).

„Wasserfreie“ Lösungsmittel wurden in einer Umlaufapparatur unter Argonschutzgas über einem entsprechenden Trockenmittel getrocknet und unmittelbar vor Gebrauch destilliert: THF, Ether über Natrium, CH_2Cl_2 über P_2O_5 , Methanol über Magnesium, HMPA über CaH_2 i. Vak. Acrolein wurde über wasserfreiem Kupfersulfat destilliert.

Sämtliche Versuche wurden, soweit nicht anders angegeben, in ausgeheizten, evakuierten und mit trockenem Argon belüfteten Reaktionsgefäßen unter leichtem Argonüberdruck durchgeführt. Bei kleineren Ansätzen wurden Lösungsmittel und flüssige Reagentien mit Spritzen zugegeben. Die Mehrzahl analysenreiner Proben wurde durch Mikro-Kugelrohrdestillation (MKD) erhalten.

Tetrahydro-2-methylen-2H-pyran (14): Eine Suspension von 84.0 g (1.5 mol) grob zerstoßenem Kaliumhydroxid in 90.0 g (0.67 mol) 2-(Chlormethyl)tetrahydro-2H-pyran (13)⁹⁾ wird in einer Destillationsapparatur (22-cm-Kolonnen), deren Innenseite mit einem dünnen Film von Kaliumhydroxid bedeckt ist²⁵⁾, langsam und unter Rühren erwärmt. Wird eine Ölbadtemp. von etwa 150°C erreicht, so beginnt ein azeotropes Gemisch von 14 mit Wasser überzudestillieren. Innerhalb von 12 h wird die Ölbadtemp. weiter erhöht, wobei die Temp. am Kolonnenkopf 110–115°C nicht überschreiten darf. Das bei 0°C über Kaliumhydroxid gesammelte Destillat trennt sich in zwei Phasen auf. Die organische Phase wird abgetrennt, über Kaliumhydroxid getrocknet und von 5.0 g (89 mmol) Kaliumhydroxid i. leichten Vak. fraktioniert destilliert. Ausb. 51.7 g (79%), Sdp. 65–66°C/148 Torr (Lit.¹³⁾ 52–53°C/77 Torr). – IR (Film): 1650 cm^{-1} (C=C). – $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3): δ = 1.6–1.8 (m, 4H, CH_2), 2.2 (m, 2H, CH_2), 3.8 (m, 2H, CH_2O), 3.98 (s, 1H, (E)-C=CH), 4.26 (s, 1H, (Z)-C=CH).

Tetrahydro-2-methylenfuran (22): Wie für 14 beschrieben, werden 67.5 g (0.56 mol) 2-(Chlormethyl)tetrahydrofuran (21)¹⁰⁾ mit 70.7 g (1.26 mol) Kaliumhydroxid umgesetzt. Während der Reaktionsdauer von etwa 8 h darf die Temp. am Kolonnenkopf 100°C nicht überschreiten. Ausb. 38.1 g (81%), Sdp. 98–99°C (Lit.¹³⁾ 100–100.5°C/763 Torr). – IR (Film): 1670 cm^{-1} (C=C). – $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3): δ = 1.8–2.2 (m, 2H, CH_2), 2.5 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{C}=\text{C}$), 3.8 (m, 1H, (E)-C=CH), 4.0, 4.1 (2d, J = 6.5 Hz; CH_2O), 4.1 (m, (Z)-C=CH) zusammen 3H.

Die Enoether 14 und 22 sollten möglichst rasch weiter verarbeitet werden!

3,4-Dihydro-6-methyl-2H-pyran (20) durch Isomerisierung von 14: In einer nicht mit Base behandelten Glasapparatur werden 0.79 g (8.0 mmol) 14 3.5 h unter Rückfluß erhitzt. Anschließende Kugelrohrdestillation ergibt reines 20. Ausb. 0.78 g (99%), Sdp. 85–100°C [Kugelrohr] (Lit.¹³⁾ 107–108°C). – IR (Film): 1680 cm^{-1} (C=C). – $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3): δ = 1.69 (s, CH_3), 1.6–2.3 (m, CH_2) zusammen 7H, 3.91, 3.93 (2d, J = 5 Hz; 2H, CH_2O), 4.4 (m, 1H, C=CH).

1,7-Dioxaspiro[5.5]undec-2-en (15): Unter Rühren werden 50.6 g (1.53 mol) 14 mit einer Lösung von 0.58 g (5.3 mmol) Hydrochinon in 29.7 g (35.4 ml, 0.53 mol) wasserfreiem, frisch destilliertem Acrolein versetzt. Die Mischung wird 6 Tage bei Raumtemp. stehengelassen und anschließend fraktioniert destilliert. Ausb. 58.8 g (72%), Sdp. 77°C/29 Torr. – IR (Film): 1650 cm^{-1}

(C=C). – $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3): δ = 1.3–2.3 (m, 10H, CH_2), 3.5–3.9 (m, 2H, CH_2O), 4.7 (m, 1H, $\text{CH}=\text{C}-\text{O}$), 6.22 (d, J = 8 Hz; 1H, $\text{CH}=\text{CH}-\text{O}$).

$\text{C}_9\text{H}_{14}\text{O}_2$ (154.2) Ber. C 70.10 H 9.15 Gef. C 70.09 H 9.02

1,6-Dioxaspiro[4.5]dec-7-en (23): Wie für **15** beschrieben, erhält man aus 37.5 g (0.45 mol) **22** und einer Lösung von 0.49 g (4.5 mmol) Hydrochinon in 25.0 g (29.8 ml, 0.45 mol) Acrolein nach 4 Tagen bei Raumtemp. 51.4 g (82%) **23**, Sdp. 80–82°C/25 Torr (Lit. ¹⁶) 77–79°C/20 Torr. – IR (Film): 1650 cm^{-1} (C=C). – $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3): δ = 1.6–2.3 (m, 8H, CH_2), 4.0 (m, 2H, CH_2O), 4.75 (m, 1H, $\text{CH}=\text{C}-\text{O}$), 6.17 (dd, J = 6 Hz; 1 Hz; 1H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-\text{O}$).

1,7-Dioxaspiro[5.5]undecan (4): Eine Mischung von 925 mg (6.0 mmol) **15** und 42 mg (0.20 mmol) Platindioxid in 30 ml wasserfreiem Ether wird unter einer Wasserstoffatmosphäre (1 at) 7 h bei Raumtemp. geführt. Der Katalysator wird abfiltriert und mit 2×5 ml Ether gewaschen. Das Lösungsmittel läßt man bei Raumtemp. verdunsten und destilliert das zurückbleibende **4** im Kugelrohr. Ausb. 876 mg (93%), Sdp. 95–100°C/32 Torr [Kugelrohr] (Lit. ²⁶) 193°C/750 Torr). – IR: übereinstimmend mit Lit. ²⁷). – $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3): δ = 1.3–2.1 (m, 12H, CH_2), 3.5–3.8 (m, 4H, CH_2O).

1,6-Dioxaspiro[4.5]decan (29): Wie für **4** beschrieben, erhält man aus 981 mg (7.0 mmol) **23** in 35 ml Ether in Gegenwart von 49 mg (0.22 mmol) Platindioxid nach 12 h bei Raumtemp. 858 mg (86%) **29**, Sdp. 65–80°C/32 Torr [Kugelrohr] (Lit. ²⁶) 61°C/15 Torr). – IR: übereinstimmend mit Lit. ²⁷). – $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3): δ = 1.4–2.1 (m, 10H, CH_2), 3.5–4.0 (m, 4H, CH_2O).

1,6-Dioxaspiro[4.5]decan-2-carboxaldehyd (16): Zu 1.54 g (10 mmol) **15**, gelöst in 40 ml wasserfreiem Methanol, wird innerhalb von 2 h bei –5°C (Innentemp.) eine Lösung von 2.12 g 85proz. *m*-Chlorperbenzoesäure [entspricht 1.85 g (10.7 mmol) reiner Säure] in 20 ml wasserfreiem Methanol getropft. Anschließend wird noch 1.5 h bei Raumtemp. gerührt und dann in eine Mischung aus 50 ml gesättigter NaHCO_3 -Lösung und 5 ml 10proz. Na_2SO_3 -Lösung gegossen. Nach Extraktion mit 8×20 ml CH_2Cl_2 wird mit 10 ml gesättigter NaHCO_3 -Lösung und 50 ml Wasser gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Durch Abdampfen des Lösungsmittels i. Vak. erhält man ein farbloses Öl, das laut GC aus einer Mischung von (*E*)- und (*Z*)-**16** im Verhältnis 1.4:1 besteht. R_F 0.27, 0.33 (Ether/Petrolether 7:3). Durch Überoxidation entstehen als Nebenprodukte die Methylester (*E*)- und (*Z*)-**17** [ca. 3–5% (GC)]. Das Rohprodukt wird durch FC (Ether/Petrolether 7:3) gereinigt. Ausb. 1.39 g (82%). – IR (CHCl_3): 2850 und 2750 (Fermi-Resonanz CHO), 1740 (C=O), 1732 cm^{-1} (C=O). – $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3): δ = 1.4–2.5 (m, 10H, CH_2), 3.5–4.2 (m, 2H, CH_2O), 4.2–4.5 (m, 1H, 2-H), 9.68, 9.7, (2d, J = 2 Hz; 1H, $\text{CH}-\text{CHO}$). – Analysenreine Probe: MKD bei 50–60°C/0.05 Torr.

$\text{C}_9\text{H}_{14}\text{O}_3$ (170.2) Ber. C 64.51 H 8.29 Gef. C 63.43 H 8.19

1,6-Dioxaspiro[4.4]nonan-2-carboxaldehyd (24): Wie für **16** beschrieben, ergeben 2.10 g (15 mmol) **23** und 3.22 g 85proz. *m*-Chlorperbenzoesäure [entspricht 2.80 g (16.2 mmol) reiner Säure] ein farbloses Öl, das laut GC aus einer Mischung von (*E*)- und (*Z*)-**24** im Verhältnis 2.2:1 besteht. R_F 0.18, 0.25 (Ether/Petrolether 9:1). Durch Überoxidation entstehen als Nebenprodukte die Methylester (*E*)- und (*Z*)-**25** [ca. 3–5% (GC)] und geringe Mengen einer polaren Verbindung. Das Rohprodukt wird durch FC (Ether/Petrolether 9:1) gereinigt. Ausb. 1.57 g (67%). – IR (CHCl_3): 2840 und 2740 (Fermi-Resonanz CHO), 1730 (C=O), 1725 cm^{-1} (C=O). – $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3): δ = 1.8–2.4 (m, 8H, CH_2), 3.8–4.0 (m, 2H, CH_2O), 4.2–4.5 (m, 1H, 2-H), 9.67 (d, J = 2 Hz; 1H, $\text{CH}-\text{CHO}$). – Analysenreine Probe: MKD bei 40–50°C/0.05 Torr.

$\text{C}_8\text{H}_{12}\text{O}_3$ (156.2) Ber. C 61.52 H 7.74 Gef. C 61.39 H 7.71

1,6-Dioxaspiro[4.5]decan-2-carbonsäure-methylester (17): Eine Lösung von 1.23 g (7.6 mmol) **16** in 60 ml Ethanol wird mit einer Lösung von 1.36 g (8.0 mmol) Silbernitrat in 10 ml Wasser versetzt. Zu dieser Mischung tropft man innerhalb von 1 h bei Raumtemp. eine Lösung von 1.46 g (26 mmol) Kaliumhydroxid in 40 ml Wasser. Anschließend wird noch 0.5 h gerührt, dann filtriert und das Filtrat in 100 ml Wasser gegossen. Die wäßrige Lösung des Kaliumcarboxylats wird mit 2 × 50 ml Ether gewaschen, Wasser und Ethanol werden im Rotationsverdampfer i. Vak. abgedampft, die zurückbleibende kristallisierte Masse wird i. Hochvak. getrocknet und schließlich in 30 ml Ethanol und 30 ml HMPA aufgenommen. Die erhaltene Suspension wird mit 9.7 g (68 mmol) Methyljodid versetzt, 22 h bei Raumtemp. gerührt und danach in 250 ml Wasser gegossen. Man extrahiert mit 4 × 40 ml CH₂Cl₂, wäscht mit 3 × 50 ml Wasser und trocknet über MgSO₄. Abdampfen des Lösungsmittels i. Vak. ergibt ein Öl, welches über Kieselgel filtriert (Ether) und durch FC (Ether/Petrolether 2:3) gereinigt wird. Ausb. 0.92 g (61%), Mischung aus (*E*-) und (*Z*-)**17**. R_F 0.27, 0.32 (Ether/Petrolether 2:3). – IR (CHCl₃): 1745 cm⁻¹ (C=O). – ¹H-NMR (90 MHz, CDCl₃): δ = 1.5–2.6 (m, 10H, CH₂), 3.5–4.3 (m, CH₂O), 3.72 (s, CO₂CH₃), zus. 5H, 4.5–4.7 (m, 1H, 2-H). – Analysenreine Probe: MKD bei 55–65°C/0.05 Torr. C₁₀H₁₆O₄ (200.2) Ber. C 59.98 H 8.05 Gef. C 59.95 H 7.91

1,6-Dioxaspiro[4.4]nonan-2-carbonsäure-methylester (25): Wie für **17** beschrieben, ergeben 1.6 g rohes **24**, erhalten aus 1.70 g (12.1 mmol) **23**, eine Mischung von (*E*-) und (*Z*-)**25**. Das Rohprodukt wird über Kieselgel filtriert (Ether) und durch FC (Ether/Petrolether 7:3) gereinigt. Ausb. 0.81 g (36% ausgehend von **23**). R_F 0.27, 0.33 (Ether/Petrolether 7:3). – IR (CHCl₃): 1745 cm⁻¹ (C=O). – ¹H-NMR (90 MHz, CDCl₃): δ = 1.8–2.6 (m, 8H, CH₂), 3.71 (s, 3H, CO₂CH₃), 3.8–4.1 (m, 2H, CH₂O), 4.4–4.7 (m, 1H, 2-H). – Analysenreine Probe: MKD bei 55–65°C/0.05 Torr.

C₉H₁₄O₄ (186.2) Ber. C 58.05 H 7.58 Gef. C 58.00 H 7.46

1,6-Dioxaspiro[4.5]decan-2-methanol (18): Zu einer eisgekühlten Lösung von 861 mg (4.0 mmol) **16** in 20 ml wasserfreiem Ether werden 152 mg (4.0 mmol) Lithiumtetrahydroaluminat gegeben. Das Kühlbad wird entfernt, und es wird 1 h bei Raumtemp. gerührt. Nacheinander und vorsichtig gibt man 152 µl Wasser, 152 µl 15proz. Natronlauge, 456 µl Wasser, 20 ml Ether und etwas MgSO₄ zu. Man filtriert, dampft das Lösungsmittel i. Vak. ab, reinigt den Rückstand durch SC (Ether/Petrolether 4:1) und erhält eine Mischung von (*E*-) und (*Z*-)**18**. Ausb. 413 mg (60%). R_F 0.19, 0.24 (Ether/Petrolether 4:1). – IR (CHCl₃): 3615 (OH, frei), 3450 cm⁻¹ (OH, assoziiert). – ¹H-NMR (90 MHz, CDCl₃): δ = 1.4–2.3 (m, 10H, CH₂), 2.75 (m, 1H, OH), 3.4–3.9 (m, 4H, CH₂O), 4.1–4.3 (m, 1H, 2-H). – Analysenreine Probe: MKD bei 60–70°C/1.5 Torr.

C₉H₁₆O₃ (172.2) Ber. C 62.77 H 9.36 Gef. C 62.61 H 9.33

1,6-Dioxaspiro[4.5]decan-2-methanol-trifluormethansulfonat (19): Zu einer auf –20°C gekühlten Lösung von 373 mg (2.2 mmol) **18** in 25 ml wasserfreiem CH₂Cl₂ gibt man 293 mg (3.7 mmol) Pyridin und dann tropfenweise 976 mg (3.5 mmol) Trifluormethansulfonsäureanhydrid. Es wird 40 min bei –20°C gerührt, dann gießt man in 50 ml kalte 0.5 N NaHCO₃, extrahiert mit 2 × 15 ml CH₂Cl₂, wäscht mit 15 ml kalter gesättigter CuSO₄-Lösung, 2 × 15 ml kaltem Wasser und trocknet über MgSO₄. Das Lösungsmittel wird i. Vak. abgedampft, und man erhält eine Mischung des empfindlichen (*E*-) und (*Z*-)**19** (R_F 0.56, 0.61, Ether/Petrolether 4:1), welche sofort umgesetzt werden muß.

2-Methyl-1,6-dioxaspiro[4.5]decan (2): Zu einer eisgekühlten Lösung des oben erhaltenen rohen **19** in 15 ml wasserfreiem Ether werden 166 mg (4.3 mmol) Lithiumtetrahydroaluminat gegeben. Nach 30 min wird das Kühlbad entfernt und 12 h bei Raumtemp. gerührt. Nacheinander und vorsichtig gibt man 166 µl Wasser, 166 µl 15proz. Natronlauge, 0.5 ml Wasser, sodann

15 ml Ether und etwas $MgSO_4$ zu. Man filtriert, destilliert das Lösungsmittel i. leichten Vak. ab, reinigt durch SC (Ether/Pentan 7:93) und destilliert im Kugelrohr. Ausb. 159 mg (47%), Sdp. 65–70°C/21 Torr [Kugelrohr], R_F 0.15 (Ether/Pentan 7:93), Mischung von (*E*)- und (*Z*)-2. – IR ($CHCl_3$): 1460, 1445, 1380, 1375, 1160, 1080, 1045, 985, 950, 880 cm^{-1} . – 1H -NMR (90 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.31, 1.38 (d, J = 6.5 Hz; 3H, CH_3), 1.3–2.2 (m, 10H, CH_2), 3.4–4.0 (m, 2H, CH_2O), 4.13 (q, J = 6.5 Hz; 1H, 2-H). – Analysenreine Probe: PGC (isotherm 110°C).

$C_9H_{16}O_2$ (156.2) Ber. C 69.19 H 10.32 Gef. C 68.92 H 10.12

2-Ethenyl-1,6-dioxaspiro[4.4]nonan (26): Zu einer auf –78°C gekühlten Lösung von 10.0 g (28 mmol) Methyltriphenylphosphoniumbromid in 45 ml wasserfreiem THF gibt man tropfenweise 12.2 ml (28 mmol) einer 2.3 M Lösung von *n*-Butyllithium in Hexan. Anschließend wird 1 h bei Raumtemp. gerührt, wieder auf –78°C gekühlt und tropfenweise eine Lösung von 2.93 g (18.7 mmol) **24** in 60 ml wasserfreiem THF zugegeben. Danach rührt man 3 h bei Raumtemp., gießt in 300 ml gesättigte $NaHCO_3$ -Lösung, extrahiert mit 3×80 ml Ether, wäscht die organische Phase mit 40 ml gesättigter $NaHCO_3$ -Lösung und 100 ml gesättigter $NaCl$ -Lösung und trocknet über $MgSO_4$. Die Lösungsmittel werden bei 1 at abdestilliert, der Rückstand wird durch FC (Ether/Petrolether 1:4) gereinigt und im Kugelrohr destilliert. Ausb. 2.25 g (78%), Sdp. 65–75°C/30 Torr [Kugelrohr], R_F 0.25 (Ether/Petrolether 1:4), Mischung aus (*E*)- und (*Z*)-**26**. – IR ($CHCl_3$): 3090 (C=C–H), 1650 cm^{-1} (C=C). – 1H -NMR (90 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.6–2.4 (m, 8H, CH_2), 3.7–4.0 (m, 2H, CH_2O), 4.3–4.6 (m, 1H, 2-H), 5.0 (d, J = 9 Hz; *trans*-H), 5.14 (d, J = 15 Hz; *cis*-H), zus. 2H, 5.6–6.1 (m, 1H, C–CH=C). – Analysenreine Probe: PGC (110°C isotherm).

$C_9H_{14}O_2$ (154.2) Ber. C 70.10 H 9.15 Gef. C 70.04 H 9.15

2-Ethyl-1,6-dioxaspiro[4.4]nonan (27) – „Chalcogran“: Eine Mischung von 374 mg (2.4 mmol) **26** und 71 mg Raney-Nickel (W-2) in 8 ml wasserfreiem THF wird unter einer Wasserstoffatmosphäre (1 at) 4.5 h bei Raumtemp. gerührt. Der Katalysator wird abfiltriert und mit 5 ml Ether gewaschen. Die Lösungsmittel werden bei 1 at abdestilliert, und das zurückbleibende **27** wird im Kugelrohr destilliert. Ausb. 333 mg (89%), Sdp. 130–150°C [Kugelrohr] (Lit.^{22b}) 170–174°C). R_F 0.27 (Ether/Petrolether 1:4), Mischung aus (*E*)- und (*Z*)-**27**. – IR: übereinstimmend mit Lit.^{22b}). – 1H -NMR (90 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.92 (t, J = 7 Hz; 3H, CH_3), 1.3–1.7 (m, CH_2 acyl.), 1.7–2.2 (m, CH_2 cycl.), zus. 10H, 3.7–4.1 (m, 3H, CH_2O , 2-H). – Analysenreine Probe: PGC (isotherm 110°C).

$C_9H_{16}O_2$ (156.2) Ber. C 69.19 H 10.32 Gef. C 69.12 H 10.29

- 1) A. Agtarap, J. W. Chamberlin, M. Pinkerton und L. Steinrauf, J. Am. Chem. Soc. **89**, 5737 (1967).
- 2) Übersichtsartikel: J. W. Westley, Annu. Rev. Med. Chem. **10**, 246 (1975); B. C. Pressmann, Annu. Rev. Biochem. **45**, 601 (1976); J. W. Westley, Adv. Appl. Microbiol. **22**, 177 (1977).
- 3) ^{3a}) G. Schmid, T. Fukuyama, K. Akasaka und Y. Kishi, J. Am. Chem. Soc. **101**, 259 (1979); T. Fukuyama, C.-L. J. Wang und Y. Kishi, ebenda **101**, 260 (1979); T. Fukuyama, K. Akasaka, D. S. Karanewsky, C.-L. J. Wang, G. Schmid und Y. Kishi, ebenda **101**, 262 (1979). – ^{3b}) D. B. Collum, J. H. McDonald III und W. C. Still, J. Am. Chem. Soc. **102**, 2117, 2118, 2120 (1980). – ^{3c}) D. A. Evans, C. E. Sacks, W. A. Kleschick und T. R. Taber, J. Am. Chem. Soc. **101**, 6789 (1979). – ^{3d}) P. A. Grieco, E. Williams, H. Tanaka und S. Gilman, J. Am. Chem. Soc., eingereicht im April 1980. – ^{3e}) T. Nakata, G. Schmid, B. Vranesic, M. Okigawa, T. Smith-Palmer und Y. Kishi, J. Am. Chem. Soc. **100**, 2933 (1978). – ^{3f}) R. E. Ireland, S. Thaisrivongs und C. S. Wilcox, J. Am. Chem. Soc. **102**, 1155 (1980).
- 4) M. O. Chaney, P. V. Demarco, N. D. Jones und J. L. Occolowitz, J. Am. Chem. Soc. **96**, 1932 (1974).
- 5) W. Francke und W. Reith, Liebigs Ann. Chem. **1979**, 1.

- 6) *W. Francke, G. Hindorf und W. Reith*, *Angew. Chem.* **90**, 915 (1978); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **17**, 862 (1978).
- 7) *R. Baker, R. Herbert, P. E. Howse, O. T. Jones, W. Francke und W. Reith*, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1980**, 52
- 8) *R. E. Ireland, R. H. Müller und A. K. Willard*, *J. Am. Chem. Soc.* **98**, 2868 (1976).
- 9) *J. J. Tufariello und E. J. Trybulski*, *J. Org. Chem.* **39**, 3378 (1974).
- 10) *C. H. Brooks und H. R. Snyder*, *Org. Synth.* **3**, 698 (1963).
- 11) *M. F. Ansell und D. A. Thomas*, *J. Chem. Soc.* **1958**, 1163.
- 12) *R. Paul und S. Tchelitcheff*, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1950**, 520.
- 13) *E. Taskinen*, *Ann Acad. Sci. Fenn., Ser A2* **163**, 6 (1972) [Chem. Abstr. **77**, 61031 x (1972)].
- 14) Literaturzusammenstellung: *S. S. Hall, G. F. Weber und A. J. Duggan*, *J. Org. Chem.* **43**, 667 (1978).
- 15) *Mitsubishi Chemical Industries Co., Ltd.* (Erf. *Y. Morita, R. Kikumoto, H. Ohba, A. Nakamura, K. Fukada und T. Nomura*), D.O.S. 2163515 (5. Juli 1973) [Chem. Abstr. **79**, P 78613 c (1973)].
- 16) *R. Paul und S. Tchelitcheff*, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1954**, 672.
- 17) *W. C. Still, M. Kahn und A. Mitra*, *J. Org. Chem.* **43**, 2923 (1978).
- 18) *R. F. Church, R. E. Ireland und J. A. Marshall*, *J. Org. Chem.* **27**, 1118 (1962).
- 19) *J. L. Fry, M. Orfanopoulos, M. G. Adlington, W. R. Dittman jr. und S. B. Silverman*, *J. Org. Chem.* **43**, 374 (1978).
- 20) *R. O. Hutchins, C. A. Milewski und B. E. Maryanoff*, *J. Am. Chem. Soc.* **95**, 3662 (1973).
- 21) *W. Francke, V. Heemann, B. Gerken, J. A. A. Renwick und J. P. Vité*, *Naturwissenschaften* **64**, 590 (1977).
- 22) ^{22a)} *L. R. Smith, H. J. Williams und R. M. Silverstein*, *Tetrahedron Lett.* **1978**, 3231. –
^{22b)} *K. Mori, M. Sasaki, S. Tamada, T. Suguro und S. Masuda*, *Tetrahedron* **35**, 1601 (1979).
- 23) *C. Phillips, R. Jacobson, B. Abrahams, H. J. Williams und L. R. Smith*, *J. Org. Chem.* **45**, 1920 (1980).
- 24) *B. Koppenhoefer, K. Hintzer, R. Weber und V. Schurig*, *Angew. Chem.* **92**, 473 (1980); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **19**, 471 (1980).
- 25) Das Bedecken der Innenseite der Destillationsapparatur mit einem KOH-Film erfolgte durch Spülen mit einer KOH-Lösung in Ethanol/Wasser und Trocknen in horizontaler Lage in einem Ofen.
- 26) *H. Stetter und H. Rauhut*, *Chem. Ber.* **91**, 2543 (1958).
- 27) *V. M. Mičović, S. Stojčić, M. Bralović, S. Mladenović, D. Jeremić und M. Stefanović*, *Tetrahedron* **25**, 985 (1969).

[273/80]