

Eine Synthese für (*R*)-(+)-Patulolid A

Hans Jürgen Bestmann,* Wilfried Kellermann, Bernd Pecher

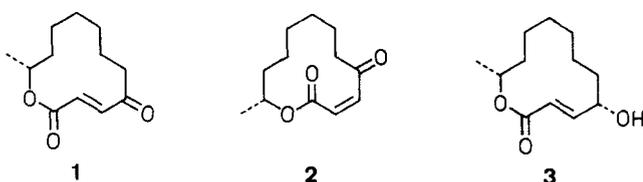
Institut für Organische Chemie der Universität Erlangen-Nürnberg, Henkestr. 42, D-8520 Erlangen, Germany

Received 27 May 1992

Synthesis of (*R*)-(+)-Patulolide A

A new total synthesis of (*R*)-(+)-patulolide A [(1*R*,2*E*)-4-oxo-2-dodecen-11-olide] using the cyclization reaction of hydroxy aldehydes with ketylenetriphenylphosphorane is described.

Aus der Kulturbrühe der *Penicillium urticae* Mutanten S11R59 isolierten Yamada et al. drei zwölfgliedrige Lactone mit antibiotischer Wirkung, die als Patulolid A (1), B (2) und C (3) bezeichnet wurden.¹ Neben racemischem 1² wurden inzwischen auch optisch aktives 1³, 2³ und 3^{3,4} synthetisiert.

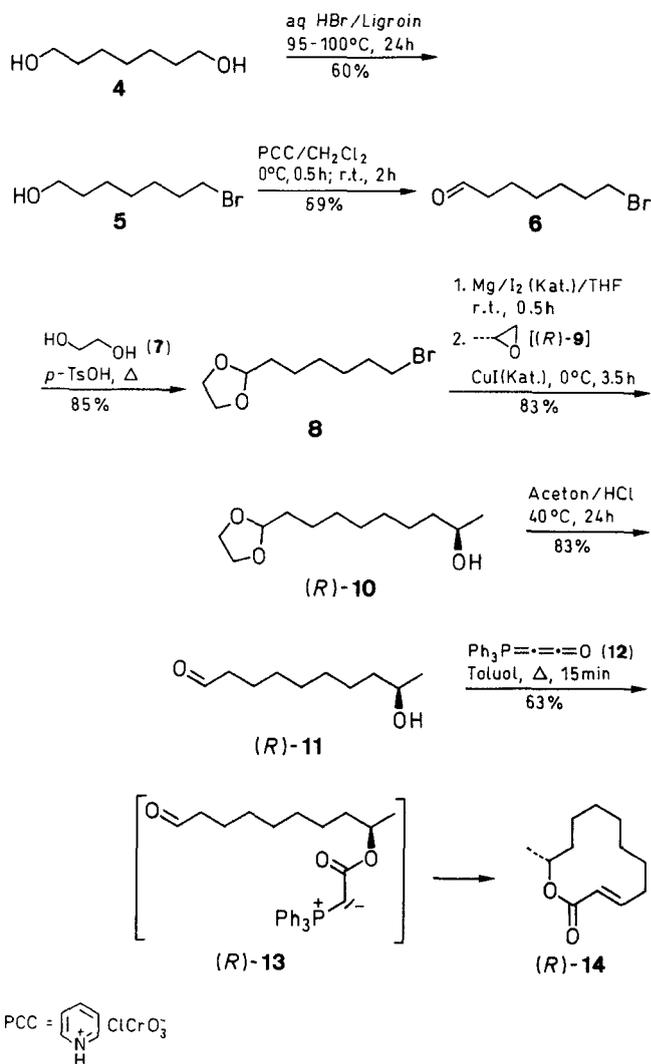


Da wir schon früher das Racemat der Verbindung 14 herstellten,⁵ lag es auf der Hand, (*R*)-14 zu synthetisieren und es dann mit Selen(IV)-oxid zu 1 zu oxidieren.⁶

Aus 1,7-Heptandiol (4) wurde mit Bromwasserstoffsäure 7-Brom-1-heptanol (5) hergestellt und dieses mit Pyridinium-chlorochromat (PCC) zum Aldehyd 6 oxidiert, der dann mit 1,2-Ethandiol (7) in das Acetal 8 überführt wurde. Die aus 8 erhaltene Grignard-Verbindung wurde mit (*R*)-1,2-Epoxypropan (9) in Gegenwart von katalytischen Mengen Kupfer(I)-iodid zu 10 umgesetzt. Anschließend ließ sich die Acetalgruppe in Aceton mit Chlorwasserstoffsäure abspalten. Der rohe Hydroxyaldehyd 11 wurde mit Ketenylidetriphenylphosphoran (12)⁷ in Toluol umgesetzt, wobei in bekannter Weise^{5,6,8} unter Durchlaufen der Zwischenstufe 13 in 63% Ausbeute Cyclisierung zu 14 eintrat.

Alle Versuche, 14 mit Selen(IV)-oxid oder mit anderen Oxidationsmitteln zu 1 zu oxidieren, scheiterten. Offensichtlich liegen bei zwölfgliedrigen Ringen sterische Gegebenheiten vor, die die sonst in solchen Systemen leichte Überführung in α,β -ungesättigte γ -Oxolactone⁶ verhindern.

Folgender modifizierter Weg führte dann zum Zielmolekül 1. 6-Brom-1-hexanol (15)⁹ wurde mit PCC in den ω -Bromaldehyd 16 überführt und dieser mit 1,3-Propanedithiol (17) in das Mercaptal 18 verwandelt, dessen freie OH-Gruppe durch Umsetzung mit Ethylvinylether (20) geschützt wurde. Durch Deprotonierung des so erhaltenen 21 mit Butyllithium und anschließende Umsetzung mit Dimethylformamid erhielt man das Mercaptal 22.¹⁰ Die Alkoholschutzgruppe wurde nun abgespalten und der so erhaltene Hydroxyaldehyd 23 der Cyclisierung über die Zwischenstufe 24 durch Umsetzung mit Ketenylidetriphenylphosphoran (12) unterworfen. In 40% Ausbeute konnte 25 isoliert werden, dessen Demercapta-

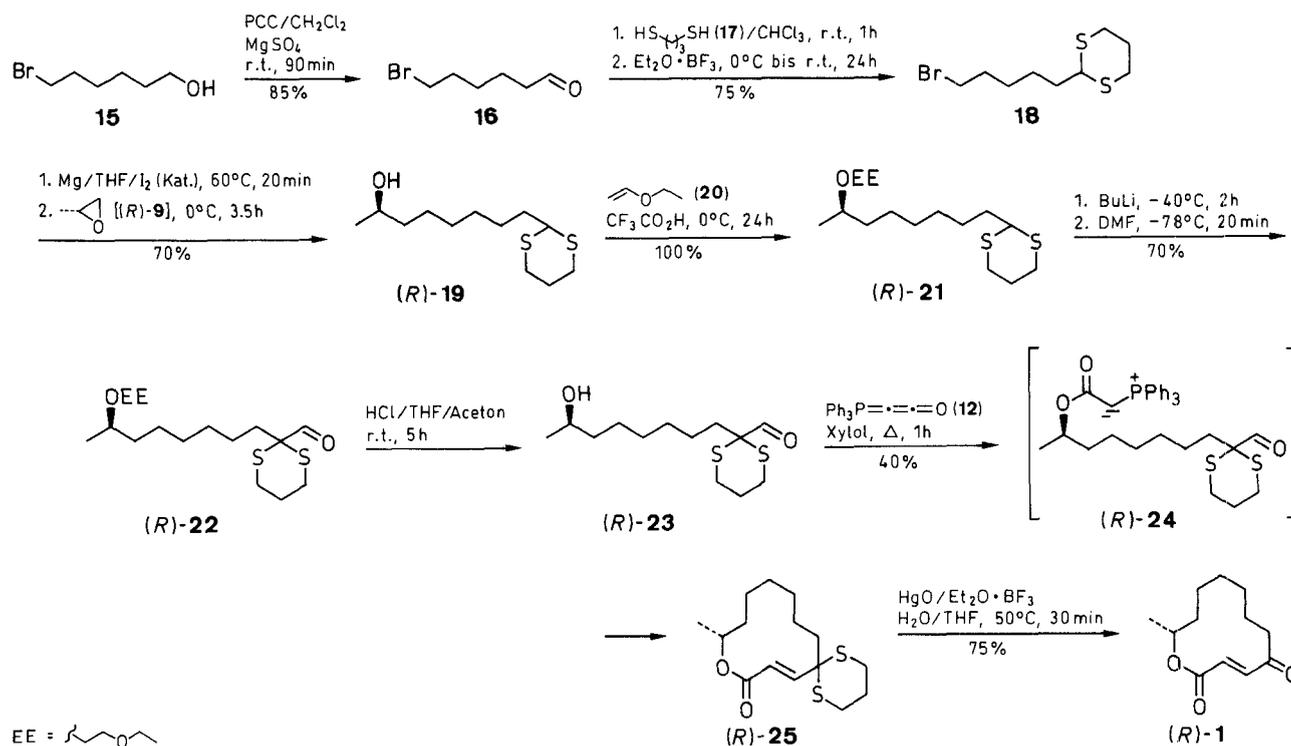


lierung mit Quecksilberoxid/Bortrifluorid-Diethylether-Komplex¹¹ Patulolid A (1) lieferte, das in allen spektralen Eigenschaften und der optischen Rotation mit dem Naturprodukt identisch war.

Die spektroskopischen Daten wurden auf folgenden Geräten ermittelt: NMR: JNM-PMX 60, JNM-GX 400 und JEOL-PS 100 der Fa. Jeol (TMS); IR: Acculab 8 der Fa. Beckmann; MS: MAT-311 der Fa. Varian. Alle Siedepunkte beziehen sich auf die Luftbadtemperatur der Kugelrohrapparatur. (*R*)-1,2-Epoxypropan wurde nach Lit.¹² und 6-Brom-1-hexanol nach Lit.⁹ hergestellt.

7-Bromheptan-1-ol (5):

1,7-Heptandiol (6.6 g, 50 mmol) und aq HBr (70 mL, 48%) wurden in einer Apparatur nach Kutscher-Stuedel gemischt und mit Ligroin (Siedebereich 120–140°C) bei 95–100°C 24 h extrahiert. Die Ligroin-Phase wurde abgetrennt, mit festem K₂CO₃ neutralisiert, abfiltriert und vom Lösungsmittel destillativ befreit. Der Rückstand wurde nach Destillation ohne weitere Reinigung weiterverarbeitet, da eine vollständige Abtrennung des mitentstandenen 1,7-Dibromheptans auf dieser Stufe nicht möglich war. Farblose Flüssigkeit, Ausbeute (bestimmt durch GC des Destillats) 6.0 g (60%); bp 90–100°C/0.1 Torr (Lit.¹³ bp 108°C/1 Torr).



7-Bromheptanal (6)

Zu einer Suspension von PCC (9.7 g, 45.0 mmol) und pulverisiertem Molekularsieb (2.5 g) in CH_2Cl_2 (100 mL) gab man unter kräftigem Rühren bei 0°C **5** (6.0 g, 30.0 mmol), gelöst in CH_2Cl_2 (15 mL), und rührte 0.5 h bei 0°C und dann weitere 2 h bei r. t. Dann wurde mit Et_2O (200 mL) aufgefüllt, erneut 1 h bei r. t. gerührt und anschließend das Lösungsmittel destillativ entfernt. Der erhaltene Rückstand wurde über eine kurze Kieselgelsäule filtriert und mit Et_2O nachgewaschen. Das Eluat wurde i. Vak. eingedampft und der Rückstand im Kugelrohr destilliert. Farblose Flüssigkeit, Ausbeute 4.0 g (69%); bp $80\text{--}95^\circ\text{C}/0.1$ Torr. (Lit.¹⁴ bp $95^\circ\text{C}/1$ Torr).

IR (Film): $\nu = 1710 \text{ cm}^{-1}$ (CO).

$^1\text{H NMR}$ (60 MHz, CDCl_3): $\delta = 9.8$ (t, $J = 1$ Hz, 1 H, CHO).

2-(6-Bromhexyl)-1,3-dioxolan (8):

Verbindung **6** (3.9 g, 20.0 mmol) wurde mit reinem $\text{HO}(\text{CH}_2)_2\text{OH}$ (1.5 g, 24.0 mmol) und *p*-TsOH (20 mg) in Toluol (200 mL) am Wasserabscheider unter Rückfluß erhitzt bis sich kein Reaktionswasser mehr bildete. Die organische Phase wurde mit wenig ges. aq NaHCO_3 gewaschen, getrocknet (MgSO_4) und vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde chromatographisch gereinigt (Kieselgel, Petrolether/EtOAc, 4:1). Farblose Flüssigkeit, Ausbeute 4.0 g (85%). Eine Destillation ohne Zersetzung war nicht möglich.

MS (70 eV): $m/z = 237$ (M^+).

$\text{C}_9\text{H}_{17}\text{BrO}_2$	ber.	C 45.58	H 7.23
(237.2)	gef.	45.53	7.14

2-[(R)-8-Hydroxynonyl]-1,3-dioxolan (10):

Magnesiumspäne (0.3 g, 12.3 mmol) wurden mit etwas I_2 angeätzt und mit THF (5 mL) übergossen. Zu dieser Mischung tropfte man langsam **8** (2.3 g, 20.0 mmol) gelöst in THF (10 mL). Nach beendetem Zutropfen rührte man 0.5 h bei r. t., kühlte auf 0°C ab und fügte eine Spatelspitze CuI hinzu. Anschließend wurde 30 min bei 0°C gerührt und darauf langsam mit (R)-1,2-Epoxypropan (**9**; 1.0 mL, 14.0 mmol), gelöst in THF (10 mL), versetzt. Nach 3 h bei 0°C wurde auf r. t. erwärmt, mit aq NH_4Cl versetzt und die organische Phase abgetrennt. Man extrahierte mit Et_2O (3×50 mL), trocknete die vereinigten Extrakte (MgSO_4) und reinigte durch Destillation. Farblose Flüssigkeit, Ausbeute 1.8 g (83%); bp $90\text{--}95^\circ\text{C}/0.01$ Torr; $[\alpha]_D - 5.8$ ($c = 1.9$, CHCl_3).

IR (Film): $\nu = 3400 \text{ cm}^{-1}$ (OH).

$^1\text{H NMR}$ (60 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.17$ (d, $J = 7$ Hz, 3 H, 10-H), 1.33 (m, 14 H, 2-H-8-H), 2.55 (s, 1 H, OH), 3.90 (m, 5 H, 9-H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 4.83 (t, $J = 4$ Hz, 1 H, 1-H).

MS (70 eV): $m/z = 216$ (M^+).

$\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}_3$	ber.	C 66.63	H 11.18
(216.3)	gef.	66.41	11.23

(R)-9-Hydroxydecanal (11):

Verbindung **10** (1.5 g, 7.0 mmol) wurde in Aceton (20 mL) aufgenommen, mit 2 N HCl bis pH 2 angesäuert und bei 40°C 24 h gerührt. Daraufhin wurde das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand mit CH_2Cl_2 (3×70 mL) extrahiert. Nach Trocknung (MgSO_4) und Vertreiben des Lösungsmittels wurde ohne weitere Reinigung weiter verarbeitet (Polymerisationstendenz des Aldehyds). Gelbliche Flüssigkeit, Ausbeute 0.9 g (83%).

$^1\text{H NMR}$ (60 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.17$ (d, $J = 7$ Hz, 3 H, 10-H), 1.33 (m, 12 H, 3-H-8-H), 2.43 (m, 2 H, 2-H), 3.17 (s, 1 H, OH), 3.87 (m, 1 H, 9-H), 9.80 (t, $J = 1$ Hz, 1 H, 1-H).

(11R,2E)-2-Dodecen-11-olid (14):

Zu einer siedenden Lösung von **12**⁷ (1.6 g, 5.3 mmol) in Toluol (100 mL) tropfte man über einen genau regelbaren Tropftrichter langsam (5 Tropfen pro Minute), unter kräftigem Rühren, eine Lösung von **11** (0.9 g, 5.2 mmol) in Toluol (100 mL). Nachdem alles zugetropft war, ließ man noch 15 min Rühren, zog das Solvens ab und kochte den Rückstand mehrmals mit Hexan/ Et_2O (1:1) aus. Die vereinigten Extrakte wurden eingengt und über Kieselgel (20 g) zur Abtrennung von Ph_3PO filtriert. Das Eluat wurde eingedampft und der verbleibende Rückstand durch Säulenchromatographie (Kieselgel, Petrolether/EtOAc, 5:1) und anschließende Destillation gereinigt. Farbloses Öl, Ausbeute 0.64 g (63%); bp $80\text{--}85^\circ\text{C}/0.01$ Torr; $[\alpha]_D - 8.4^\circ$ ($c = 2.80$, CHCl_3).

IR (Film): $\nu = 1720$ (CO), 1640 cm^{-1} (C=C).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.29$ (d, $J = 6.4$ Hz, 3 H, 12-H), 1.00–1.80 (m, 13 H, 4-H-10-H), 2.25 (m, 1 H, 4-H), 5.03 (m, 1 H, 11-H), 5.88 (dt, $J_{2,3} = 15.87$ Hz, $J_{2,4} = 0.92$ Hz, 1 H, 2-H), 6.99 (dt, $J_{3,2} = 15.87$ Hz, $J_{3,4} = 7.64$ Hz, 1 H, 3-H).

MS (70 eV): $m/z = 196$ (M^+).

$\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_2$	ber.	C 73.43	H 10.37
(196.5)	gef.	72.98	10.07

6-Bromhexanal (16):

PCC (32.3 g, 0.15 mol) wurde mit MgSO_4 (10 g) innig vermischt und in trockenem CH_2Cl_2 (250 mL) suspendiert. Dazu wurde rasch eine Lösung von 6-Brom-1-hexanol (**15**; 18.1 g, 0.1 mol) in CH_2Cl_2 (30 mL) getropft. Nach 90 min Rühren wurde der gesamte Ansatz in Et_2O (800 mL) gegeben. Der zurückbleibende braunschwarze Feststoff wurde mit Et_2O (5×50 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Kieselgel (30 g) filtriert, und das Filtrat am Rotationsverdampfer eingengt. Das zurückbleibende gelbe Öl wurde durch Kugelrohrdestillation gereinigt. Ausbeute 15.2 g (85%); bp 90–96°C/14 Torr.

IR (Film): $\nu = 2960, 2920, 2850, 1710 \text{ cm}^{-1}$.

$^1\text{H NMR}$ (60 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.4\text{--}2.0$ (m, 6H, $3 \times \text{CH}_2$), 2.30–2.60 (m, 2H, CHCHO), 3.25–2.60 (m, 2H, CH_2Br), 9.75 (s, 1H, CHO).

2-(5-Brompentyl)-1,3-dithian (18):

Zu einer Lösung von 6-Bromhexanal (**16**; 15.2 g, 85 mmol) in CHCl_3 (300 mL) wurde 1,3-Propandithiol (**17**; 9.72 g, 90 mmol) gegeben und die Lösung 1 h bei r. t. gerührt. Nach Abkühlung auf 0°C wurde unter gutem Rühren $\text{Et}_2\text{O} \cdot \text{BF}_3$ (4 mL) zugetropft und weitere 24 h bei r. t. gerührt. Nun wurde mit 7% KOH extrahiert (3×30 mL), mit H_2O (50 mL) gewaschen und getrocknet (K_2CO_3). Nach Abziehen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer verblieb ein gelbes, etwas zähes Öl, das auf Grund seiner thermischen Instabilität ungereinigt weiterverwendet wurde. Ausbeute 17.1 g (75%); bp 105–110°C/0.1 Torr (dec).

IR (Film): $\nu = 2980, 2950, 1450, 1370, 900, 730 \text{ cm}^{-1}$.

$^1\text{H NMR}$ (60 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.33\text{--}2.30$ (m, 10H, $5 \times \text{CH}_2$), 2.50–3.10 (m, 4H, $2 \times \text{SCH}_2$), 3.33–3.66 (t, $J = 4$ Hz, 2H, CH_2Br), 3.95–4.20 (m, 1H, CHS).

2-[(R)-7-Hydroxyoctyl]-1,3-dithian (19):

Magnesiumspäne (1.94 g, 80 mmol) wurden mit THF (10 mL) übergossen und mit wenig I_2 angeätzt. Eine Lösung von Dithian **18** (17.1 g, 63.8 mmol) in THF (20 mL) wurde so zugetropft, daß der Ansatz schwach siedete. Nach 20 min Rühren bei 60°C wurde auf 0°C abgekühlt und eine Spatelspitze CuI hinzugefügt. Nach weiteren 2 min bei 0°C wurde langsam eine Lösung von (R)-(+)-1,2-Epoxypropan (**9**; 6.3 mL, 90 mmol) in THF (20 mL) zugetropft. Nach 3 h bei 0°C wurde auf r. t. erwärmt und der Ansatz vorsichtig mit ges. aq NH_4Cl (30 mL) hydrolysiert. Die wäßrige Phase wurde mit Et_2O extrahiert (4×30 mL) und die organischen Phasen getrocknet (K_2CO_3). Nach Abziehen des Lösungsmittels verblieb ein hellgelbes Öl, das durch Chromatographie an Kieselgel 60 (Hexan/ Et_2O , 2:1) gereinigt wurde. Ausbeute 11.8 g (70%); $[\alpha]_D - 6.1^\circ$ ($c = 1.4$, CHCl_3).

IR (Film): $\nu = 3400$ (br), 2960, 2920, 1375, 1280, 905, 730 cm^{-1} .

$^1\text{H NMR}$ (60 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.16$ (d, $J = 7$ Hz, 3H, CH_3), 1.20–1.55 (m, 8H, $4 \times \text{CH}_2$), 1.65–2.20 (m, 6H, $3 \times \text{CH}_2$), 2.6–2.95 (m, 4H, $2 \times \text{SCH}_2$), 3.35–3.75 (m, 2H, OH, CH), 4.05 (t, $J = 7$ Hz, CHS).

$\text{C}_{12}\text{H}_{24}\text{OS}_2$ ber. C 58.01 H 9.74
(248.5) gef. 57.75 9.41

2-[(R)-7-(2-Ethoxyethyl)octyl]-1,3-dithian (21):

Der Alkohol **19** (6.0 g, 22.7 mmol) wurde in Ethylvinylether (**20**; 100 mL, 1.04 mol) gelöst und bei 0°C wenig $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ (1.5 mL) zugetropft. Nach 48 h Rühren wurde mit Et_2O (50 mL) verdünnt und mit ges. aq NaHCO_3 gewaschen (2×20 mL). Nach Trocknung (Na_2SO_4) wurde das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand einer Kugelrohrdestillation unterworfen. Ausbeute 7.25 g (100%); bp 130°C/0.05 Torr.

IR (Film): $\nu = 2980, 2960, 2850, 1450, 1370, 1120, 1080, 910, 725 \text{ cm}^{-1}$.

$^1\text{H NMR}$ (60 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.05\text{--}1.20$ (m, 9H, $3 \times \text{CH}_3$), 1.30–1.55 (m, 10H, $5 \times \text{CH}_2$), 1.65–2.00 (m, 4H, $2 \times \text{CH}_2$), 2.70–2.90 (m, 4H, $2 \times \text{SCH}_2$), 3.20–3.75 (m, 3H, OCH_2 , CHCH_3), 4.05 (t, $J = 6$ Hz, 1H, CHS), 4.50–4.75 (m, 1H, OCHO).

$\text{C}_{16}\text{H}_{32}\text{O}_2\text{S}_2$ ber. C 59.95 H 10.06
(320.6) gef. 59.60 9.74

2-[(R)-7-(2-Ethoxyethyl)octyl]-2-formyl-1,3-dithian (22):

Der Ether **21** (7.25 g, 22.7 mmol) wurde in THF (100 mL) gelöst und bei –40°C mit 2.5 molarer BuLi-Lösung (10.9 mL, 27.25 mmol) metalliert. Dabei färbte sich die Lösung tiefrot. Nach 2 h Rühren bei –30°C wurde der Ansatz über Nacht in die Tiefkühltruhe gestellt. Nun wurde auf –78°C abgekühlt und langsam DMF (4.6 mL, 60 mmol) zugegeben. Es wurde noch 20 min bei –70°C gerührt, wobei sich die tiefrote Farbe langsam aufhellte. Der Ansatz wurde langsam (90 min) auf –10°C erwärmt und ges. NaCl-Lösung (80 mL) zugegeben. Die org. Phase wurde abgetrennt und der wäßrige Rückstand mit Pentan (3×50 mL) extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden mit H_2O (5 mL) gewaschen und getrocknet (MgSO_4). Nach Abziehen des Lösungsmittels wurde durch Chromatographie an Kieselgel 60 (Hexan/ Et_2O , 3:1) gereinigt. Ausbeute 5.53 g (70%).

IR (Film): $\nu = 2960, 2920, 2850, 1710, 1450, 1370, 1120, 1080, 1050, 1025, 910, 725 \text{ cm}^{-1}$.

$^1\text{H NMR}$ (60 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.05\text{--}1.20$ (m, 9H, $3 \times \text{CH}_3$), 1.30–1.60 (m, 10H, $5 \times \text{CH}_2$), 1.65–2.10 (m, 4H, $2 \times \text{CH}_2$), 2.60–2.95 (m, 4H, $2 \times \text{SCH}_2$), 3.30–3.75 (m, 3H, OCH_2 , CHCH_3), 2.60–4.80 (m, 1H, OCHO), 9.05 (s, 1H, CHO).

$\text{C}_{17}\text{H}_{32}\text{O}_3\text{S}_2$ ber. C 58.58 H 9.25
(348.6) gef. 58.92 9.06

2-Formyl-2-[(R)-7-hydroxyoctyl]-1,3-dithian (23):

Der Aldehyd **22** (2.5 g, 7.2 mmol) wurde in THF (15 mL) gelöst und die Lösung langsam mit 0.2 N HCl (2.50 mL) versetzt. Nun wurde solange Aceton zugetropft, bis sich die trübe Lösung klärte (ca. 2 mL). Nach 5 h Rühren bei r. t. wurde CH_2Cl_2 (40 mL) zugegeben, die organische Phase abgetrennt und der Rückstand mit CH_2Cl_2 (3×10 mL) nachextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit verd. aq MgSO_4 (5 mL) gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abgezogen. Das Produkt wurde, ohne weitere Reinigung, weiterverwendet. Ausbeute 1.97 g (100%); $[\alpha]_D - 13.5^\circ$ ($c = 1.72$, CHCl_3).

IR (Film): $\nu = 2970, 2920, 2850, 1710, 1460, 1420, 1370, 1275, 1120, 910, 730 \text{ cm}^{-1}$.

$^1\text{H NMR}$ (60 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.20$ (d, $J = 7$ Hz, 3H, CH_3), 1.40–1.60 (m, 8H, $4 \times \text{CH}_2$), 1.65–2.05 (m, 6H, $3 \times \text{CH}_2$), 2.55–2.95 (m, 4H, $2 \times \text{SCH}_2$), 3.40–3.80 (m, 2H, OH, CHCH_3), 9.05 (s, 1H, CHO).

$\text{C}_{13}\text{H}_{24}\text{O}_2\text{S}_2$ ber. C 56.48 H 8.75
(276.5) gef. 56.15 8.38

(11R,7E)-9-Oxo-10-oxa-1,5-dithiaspiro[5,11]heptadec-7-en (25):

Eine Lösung von **23** (1.97 g, 7.13 mmol) in Xylol (100 mL) wurde sehr langsam (1 Tropfen/10 s) zu einer Lösung von **12** (2.15 g, 7.15 mmol) in siedendem Xylol (200 mL) getropft. Nach beendeten Zutropfen wurde noch 1 h gekocht und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Der rotbraune, ölige Rückstand wurde mit Hexan/ Et_2O (5×80 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Kieselgel 60 (20 g) filtriert und mit demselben Lösungsmittelgemisch (200 mL) nacheluiert. Das Lösungsmittel wurde abgezogen und der gelbe Rückstand durch Chromatographie an Kieselgel 60 (Hexan/ Et_2O , 6:1) gereinigt. Ausbeute 0.855 g (40%); $[\alpha]_D + 5.9^\circ$ ($c = 1.1$, EtOH).

IR (Film): $\nu = 3080, 3050, 2955, 2880, 1705, 1460, 1370, 1270, 910, 730 \text{ cm}^{-1}$.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.31$ (d, $J = 8$ Hz, 3H, CH_3), 1.40–1.63 (m, 6H, $3 \times \text{CH}_2$), 1.65–2.00 (m, 6H, $3 \times \text{CH}_2$), 2.06–2.12 (m, 2H, CH_2), 2.60–2.98 (m, 4H, $2 \times \text{SCH}_2$), 5.06–5.11 (m, 1H, CHCH_3), AB-System, $\delta_A = 6.27$ (d, $J_{AB} = 16$ Hz, 1H_A, $\text{CH}=\text{CH}_A\text{COO}$), $\delta_B = 6.99$ (d, $J_{AB} = 16$ Hz, 1H_B, $\text{CH}_B = \text{CHCOO}$).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 19.4$ (CH_3), 21.5 (CH_2), 22.5 (CH_2), 25.3 (CH_2), 27.4 (CH_2), 27.42 (CH_2), 27.45 (CH_2), 28.05 (CH_2), 33.0 (CH_2), 42.1 (CH_2), 54.3 (CH_2), 73.1 (CH), 99.0 (SCCH_2), 124.9 ($\text{C}=\text{CCOO}$), 151.8 ($\text{C}=\text{CCOO}$), 167.1 ($\text{C}=\text{O}$).

$\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{O}_2\text{S}_2$ ber. C 59.96 H 8.05
(300.5) gef. 59.58 7.78

(11R,2E)-4-Oxo-2-dodecen-11-olid (Patulolid A) (1):

Das Thioacetal **25** (0.85 g, 2.85 mmol) wurde in THF/H₂O (4:1, 6.5 mL) gelöst. Anschließend wurde rotes HgO (1.24 g, 5.8 mmol) und Et₂O · BF₃ (0.71 mL, 5.7 mmol) hinzugefügt und bei 50 °C 30 min gerührt. Nun wurde EtOAc (20 mL) zugegeben und mit CH₂Cl₂ (3 × 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. aq. NaHCO₃ (10 mL) gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄) und das Lösungsmittel abgezogen. Der Rückstand wurde durch Chromatographie an Kieselgel 60 (Hexan/Et₂O, 1:2) gereinigt. Ausbeute 0.448 g (75 %). mp 81 °C (Hexan) (Lit.¹ 83–85 °C, Lit.³ 85–86 °C); [α]_D²⁰ + 28.5° (c = 0.83, EtOH) [Lit.¹ + 30.1° (c = 0.95, EtOH), Lit.³ + 31.8° (c = 0.28, EtOH)].

IR (Film): ν = 3400, 3325, 3070, 3025, 2935, 2855, 1700, 1680, 1620, 1460, 1340, 1260, 1200, 980 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.39 (d, J = 8 Hz, 3 H, CH₃), 1.41–1.55 (m, 4 H, 2 × CH₂), 1.61–1.65 (m, 4 H, 2 × CH₂), 1.81–1.88 (m, 2 H, CH₂), 2.43–2.49 (m, 1 H, COCH₂), 2.72–2.79 (m, 1 H, COCH₂), 4.88 (s, J = 2 Hz, 1 H, CHCH₃), AB-System, δ_A = 6.82 (d, J_{AB} = 16 Hz, 1 H_A, COCH = CH_ACOO), δ_B = 7.25 (d, J_{AB} = 16 Hz, 1 H_B, COCH_B = CHCOO).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 20.1 (CH₃), 22.3 (CH₂), 24.5 (CH₂), 25.4 (CH₂), 25.6 (CH₂), 34.7 (CH₂), 38.6 (CH₂), 74.8 (CH), 129.8 (COC = CCOO), 141.6 (COC = CCOO), 166.5 (C = O), 202.5 (C = O).

MS (70 eV): m/z = 210 (M⁺).

- (1) Sekiguchi, J.; Kuroda, H.; Yamada, Y.; Okada, H. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 2341.
- (2) Rodphaya, D.; Sekiguchi, J.; Yamada, Y. *J. Antibiot.* **1986**, *39*, 692.
- (3) Makita, A.; Yamada, Y.; Okuda, H. *J. Antibiot.* **1986**, *39*, 1257.
- (4) Ayyangar, N. R.; Chanda, B.; Wakharkar, R. D.; Kasar, R. A. *Synth. Commun.* **1988**, 2103.
- (5) Mori, K.; Sakai, T. *Liebigs Ann. Chem.* **1988**, 13.
- (6) Thijs, L.; Egenberger, D. M.; Zwanenburg, B. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 2153.
- (7) Bestmann, H. J.; Schobert, R. *Angew. Chem.* **1983**, *95*, 810; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1983**, *22*, 780.
- (8) Bestmann, H. J.; Schobert, R. *Synthesis* **1989**, 419.
- (9) Bestmann, H. J.; Schobert, R. *Angew. Chem.* **1985**, *97*, 783, 784; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1985**, *24*, 790, 791.
- (10) Bestmann, H. J.; Sandmeier, D. *Angew. Chem.* **1975**, *87*, 630; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1975**, *14*, 634.
- (11) Bestmann, H. J.; Sandmeier, D. *Chem. Ber.* **1980**, *113*, 274.
- (12) Bestmann, H. J.; Schmidt, M.; Schobert, R. *Synthesis* **1988**, 49.
- (13) Zusammenfassung: Bestmann, H. J. *Angew. Chem.* **1977**, *89*, 361; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1977**, *16*, 349.
- (14) Degering, E. F.; Boatright, L. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, *72*, 5137.
- (15) Seebach, D. *Synthesis* **1969**, 17.
- (16) Vedejs, E.; Fuchs, B. L. *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 366.
- (17) Johnston, B. D.; Slessor, K. N. *Can. J. Chem.* **1979**, *57*, 233.
- (18) Salmon-Legagneur, F.; Neoeu, D. *C. R. Acad. Sci. Ser. C.* **1959**, *248*, 2217.
- (19) Hase, T. A.; McCoy, K. *Acta Chem. Scand. Ser. B* **1978**, *B32*, 701.