

Synthese und Bestimmung der absoluten Konfiguration von Norpyrenophorin, Pyrenophorin und Vermiculin^{1,2)}

Bernhard Seuring

Institut für Organische Chemie der Universität Gießen,
Heinrich-Buff-Ring 58, D-6300 Lahn-Gießen 1

und Dieter Seebach^{*)}

Laboratorium für Organische Chemie der ETH Zürich,
Universitätsstraße 16, CH-8092 Zürich

Eingegangen am 19. Juli 1978

Aus den Alkylhalogeniden **4**, **5** und **6** werden in wenigen Schritten die Hydroxysäuren **8**, **10b** bzw. **15b** (allgemeine Formel **E**) mit 1,3-Dithian-geschützten Ketogruppen synthetisiert. **10b** und **15b** erhält man in enantiomerenreiner Form, wenn man von den aus Hydroxybuttersäure oder Äpfelsäure leicht erhältlichen chiralen Vorläufern **5** bzw. **6** ausgeht. Von den drei gebräuchlichen Methoden der Makrocyclisierung (Dipyridyldisulfid/Triphenylphosphin, Azodicarbonsäure-diethylester/Triphenylphosphin und 2-Halogenpyridiniumsalz) überführt nur die Reaktion mit Azodicarbonsäurediester/Triphenylphosphin nach Mitsunobu die schwefelhaltigen Hydroxysäuren in die Diolide **16** – **18**, deren Thioacetalgruppen mit Quecksilber(II)-oxid/Bortrifluorid hydrolytisch abgespalten werden. Dabei entstehen die im Titel genannten Makrolide **1** – **3**, Pyrenophorin (**2**) und Vermiculin (**3**) in optisch aktiver Form. Es wird durch Modellversuche [Gleichungen (1) – (3)] gezeigt, daß bei der dimerisierenden Veresterung mit Azodicarbonsäurediester/Triphenylphosphin Konfigurationsumkehr am alkoholischen Chiralitätszentrum eintritt. Dadurch sind die in Schema 1 zusammengefaßten Synthesen von Pyrenophorin (*R,R*-**2**) und Vermiculin (*S,S*-**3**) Bestimmungen der bisher unbekanntenen absoluten Konfigurationen dieser Naturstoffe. Die Gesamtausbeuten vom Alkylierungsmittel bis zu den Dioliden (**4**→**1**, **5**→**2** und **6**→**3**) liegen bei 17, 27 bzw. 8%. – Eine Untersuchung des antimikrobiellen Wirkungsspektrums zeigt keinen Unterschied zwischen (+)- und (-)-Vermiculin oder (-)- und (±)-Pyrenophorin; die physiologische Wirksamkeit des am Diolidring unsubstituierten, achiralen Norpyrenophorins ist annähernd gleich der des Pyrenophorins.

Syntheses and Determinations of the Absolute Configurations of Norpyrenophorin, Pyrenophorin, and Vermiculine^{1,2)}

The hydroxy acids **8**, **10b**, and **15b** (see general formula **E**) with 1,3-dithiane-protected keto groups are synthesized in a few steps from the haloalkanes **4**, **5**, and **6**, respectively. The chiral acids **10b** and **15b** are obtained in optically pure form if the starting materials **5** and **6**, respective-

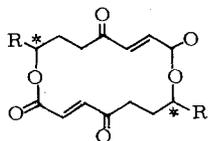
^{*)} Korrespondenz bitte an diesen Autor richten.

¹⁾ B. Seuring, Teil der Dissertation Univ. Gießen 1977.

²⁾ Vorläufige Mitteilung über die Synthese von Pyrenophorin und Vermiculin: D. Seebach, B. Seuring, H.-O. Kalinowski, W. Lubosch und B. Renger, *Angew. Chem.* **89**, 270 (1977); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **16**, 264 (1977); siehe auch die Übersichten: D. Seebach, K.-H. Geiß, M. Kolb, A. K. Beck, *Modern Synthetic Methods 1976*, Conference Paper Interlaken, Schweizerischer Chemie-Verband und Lit.⁵⁾.

ly, are synthesized from 3-hydroxybutyric acid and malic acid. Of the three most frequently used methods of macrocyclization (dipyridyl disulfide/triphenylphosphine, diethyl azodicarboxylate/triphenylphosphine, and 2-halopyridinium salt), only Mitsunobu's reaction with diethyl azodicarboxylate/triphenylphosphine works with the sulfur-containing hydroxy acids. The thioketal groups in the resulting diolides **16**–**18** are hydrolyzed with mercuric oxide/boron trifluoride to give the macrolides **1**–**3**, pyrenophorin (**2**) and vermiculine (**3**) in a single enantiomeric form. Model studies outlined in equations (1)–(3) show that dimerizing esterification with diethyl azodicarboxylate/triphenylphosphine takes place with inversion at the center of chirality. Thus, the present syntheses of pyrenophorin (*R,R*-**2**) and vermiculine (*S,S*-**3**), see flowsheet in Scheme 1, also constitute assignments of the hitherto unknown absolute configurations of these natural products. The overall yields of reactions **4**→**1**, **5**→**2**, and **6**→**3** are 17, 27, and 8%. – A study of the antimicrobial activity shows no difference between (+)- and (–)-vermiculine or (–)- and (±)-pyrenophorin; the physiological activity of the unsubstituted, achiral diolide norpyrenophorin is essentially the same as that of pyrenophorin.

Makrolide, d. h. makrocyclische Lactone, Diolide (auch Dilide oder Lactide genannt), Triolide, Tretolide, mit interessanter biologischer Wirksamkeit (z. B. Antibiotica, Fungizide), sind derzeit weltweit Ziel synthetischer Arbeiten^{3,4}. Ein Grund dafür ist die Herausforderung an den Synthetiker, die vielfältigen funktionellen Gruppen und Asymmetriezentren in einem Makrocyclus oder dessen offenkettigem Vorläufer aufzubauen.



1 (Norpyrenophorin): R = H

2 (Pyrenophorin): R = CH₃

3 (Vermiculine): R = CH₂-C(=O)-CH₃

Wir wandten uns den Synthesen der einfachen Diolide **1**–**3** zu mit dem Ziel, a) diese Verbindungen in einer effektiven und flexiblen Synthese in größerer Menge herzustellen, b) die Anwendbarkeit der Dithianmethode⁵) in vielstufigen Synthesen einmal mehr zu belegen, c) die Nützlichkeit des Konzepts der „chiral-pool-Synthese“^{6,7}) zu demon-

³) Übersichten: S. Masamune, G. S. Bates und J. W. Corcoran, *Angew. Chem.* **89**, 602 (1977); *Angew. Chem.*, Int. Ed. Engl. **16**, 585 (1977); K. C. Nicolaou, *Tetrahedron*, **33**, 683 (1977); T. G. Back, *Angew. Chem.*, Int. Ed. Engl. **33**, 3041 (1977).

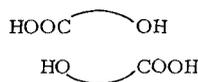
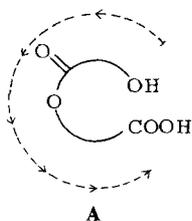
⁴) In Lit.³) noch nicht zitierte Synthesen: ^{4a}) Brefeldin A: E. J. Corey, R. H. Wollenberg und D. R. Williams, *Tetrahedron Lett.* **1977**, 2243 und dort zitierte Lit.; R. Bandouy, P. Crabbe, A. E. Greene, C. LeDrian und A. F. Orr, *Tetrahedron Lett.* **1977**, 2973; D. P. Curran, D. Scholz, *Monatsh. Chem.* **108**, 1401 (1977). – ^{4b}) Pyrenophorin: H. Gerlach, K. Oertle und A. Thalmann, *Helv. Chim. Acta*, **60**, 2860 (1977). – ^{4c}) Lasiodiploin: H. Gerlach und A. Thalmann, *Helv. Chim. Acta*, **60**, 2866 (1977). – ^{4d}) Recifeiolide: K. Narasaka, M. Yamaguchi und T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **1977**, 959; K. Utimoto, K. Uchida, M. Yamaya und H. Nozaki, *Tetrahedron Lett.* **1977**, 3641. – ^{4e}) Diplodialide: T. Ishida und K. Wada, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1977**, 337; T. Wakamatsu, K. Akasaka und Y. Ban, *Tetrahedron Lett.* **1977**, 2755. – ^{4f}) Enterobactin: E. J. Corey und S. Bhattacharyya, *Tetrahedron Lett.* **1977**, 3919.

⁵) B.-T. Gröbel und D. Seebach, *Synthesis*, **1977**, 357 und dort zitierte Lit.

⁶) D. Seebach und H.-O. Kalinowski, *Nachr. Chem. Tech. Lab.* **24**, 415 (1976); A. Fischli, **25**, 390 (1977).

⁷) B. Seuring und D. Seebach, *Helv. Chim. Acta*, **60**, 1175 (1977).

strieren, d) die bisher unbekanntenen absoluten Konfigurationen von Pyrenophorin⁸⁾ (2) und Vermiculin⁹⁾ (3) zu bestimmen und e) etwas über die Struktur-Wirkungs-Beziehungen dieser Makrolid-Untergruppe¹⁰⁾ zu erfahren, deren Wirkungsweise bisher unbekannt ist. Die von uns als Norpyrenophorin bezeichnete Verbindung 1 wurde erstmalig hergestellt, sie kommt unseres Wissens in der Natur nicht vor. Die bisherigen Synthesen von Pyrenophorin^{11,12)} (2) und Vermiculin^{13,14)} (3) gingen von *d,l*-Bausteinen aus und führten daher zu Gemischen der *d,l*-*cis*- (C_2 -Symmetrie) und *meso*-*trans*-Diolide (S_2 -Symmetrie). Wie in A–C veranschaulicht ist, lassen sich drei allgemeine Synthesestrategien für die Herstellung von Di- und Oligoliden erkennen. Beim Weg A beginnt man an einem Ende und baut in einer Folge von C–C- und C–O-Verknüpfungen eine Hydroxysäure auf, die im Schlußschritt lactonisiert wird. Dieser Weg wurde bei der Pyrenophorin-Synthese von *Raphael*¹¹⁾ und bei der Vermiculin-Synthese von *White*¹⁴⁾ beschritten. Der Weg B benötigt jeweils OH- oder COOH-geschützte Teilstücke. Nach dem Verknüpfen der ungeschützten Enden muß man die



Schutzgruppen R und R' entfernen und den Ring schließen. Beispiele für dieses Vorgehen sind die Synthesen des Nonactins von *Gerlach*¹⁵⁾ und *Schmidt*¹⁶⁾ sowie des Enterobactins von *Corey*¹⁷⁾. Nur der Weg C nutzt voll die einem aus zwei gleichen Teilen bestehenden Diolid wie Pyrenophorin (2) und Vermiculin (3) „innewohnende“ Symmetrie aus und ermöglicht damit eine erhebliche Vereinfachung der Synthese. Dieser Weg der „dimerisierenden“ Cyclisierung ist allerdings auf symmetrische Diolide beschränkt; außer von uns^{1,2)} wurde er von *Corey*¹³⁾ bei dessen Vermiculin-Synthese und von *Gerlach*¹²⁾ bei einer Pyrenophorin-Synthese benutzt.

8) Isolierung und Strukturaufklärung: *J. F. Grove*, *J. Chem. Soc. C*, **1971**, 2261 und dort zitierte Lit.

9) 9a) Isolierung: *J. Fuska*, *P. Nemeč* und *I. Kuhr*, *J. Antibiot.* **25**, 208 (1972). – 9b) Strukturaufklärung: *R. K. Boeckman Jr.*, *J. Fayos* und *J. Clardy*, *J. Am. Chem. Soc.* **96**, 5954 (1974) und dort zitierte Lit.

10) Außer Pyrenophorin und Vermiculin gehört dazu noch das aus zwei ungleichen Hydroxysäuren aufgebaute Colletdiol: *J. MacMillan* und *T. J. Simpson*, *J. Chem. Soc.*, *Perkin Trans. 1*, **1973**, 1487.

11) *E. W. Colvin*, *T. A. Purcell* und *R. A. Raphael*, *J. Chem. Soc.*, *Chem. Commun.* **1972**, 1031; *J. Chem. Soc.*, *Perkin Trans. 1*, **1976**, 1718.

12) *H. Gerlach*, *K. Oertle* und *A. Thalman*, *Helv. Chim. Acta*, **60**, 2860 (1977).

13) *E. J. Corey*, *K. C. Nicolaou* und *T. Toru*, *J. Am. Chem. Soc.* **97**, 2287 (1975).

14) *Y. Fukuyama*, *C. L. Kirkemo* und *J. D. White*, *J. Am. Chem. Soc.* **99**, 646 (1977).

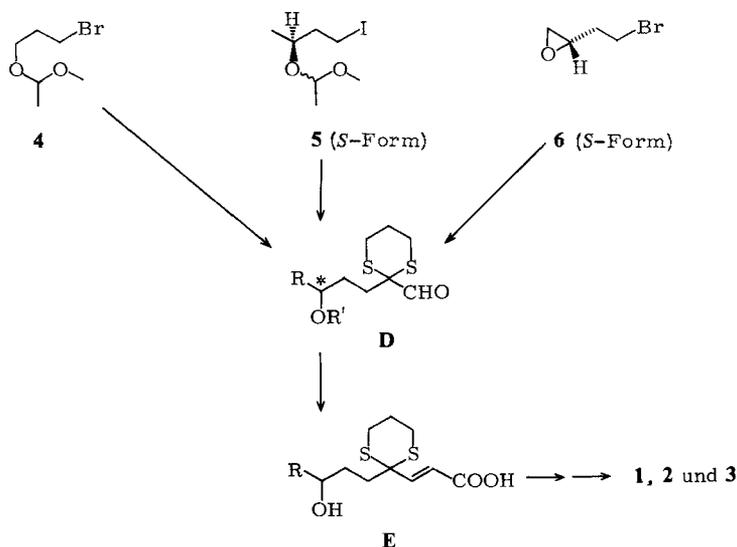
15) *H. Gerlach*, *K. Oertle*, *A. Thalman* und *S. Servi*, *Helv. Chim. Acta*, **58**, 2036 (1975).

16) *U. Schmidt*, *J. Gombos*, *E. Haslinger* und *H. Zak*, *Chem. Ber.* **109**, 2628 (1976).

17) *E. J. Corey* und *S. Bhattacharyya*, *Tetrahedron. Lett.* **1977**, 3919.

A. Allgemeiner Synthesepfad für die Herstellung von 1–3

Der von uns verfolgte Synthesepfad geht von den Elektrophilen 4–6 aus, welche mit Hilfe der Dithianmethode in Aldehyde vom Typ **D** überführt werden und nach Olefinierung und Abspalten der Schutzgruppen die Hydroxycarbonsäuren **E**, die hier so genannten „halben“ Zielmoleküle, ergeben sollten. Aus diesen Hydroxysäuren mußten dann durch dimerisierende Cyclisierungen die Dithianderivate der Zielverbindungen 1–3 hergestellt werden¹⁸⁾. Hydrolyse der Thioacetalgruppen nach bekannten Methoden⁵⁾ sollte die Makrolide 1–3 leicht zugänglich machen. Die für diese Synthesewege benötigten chiralen Elektrophile 5 und 6 wurden aus (*S*)-(+)-3-Hydroxybuttersäure- bzw. (*S*)-(–)-Äpfelsäure-ethylester hergestellt⁷⁾ (Ausbeuten über alle Schritte: 55 bzw. 50%). Das Bromid 4 ist leicht aus 3-Brompropanol zugänglich¹⁹⁾. Zum Schutz der Alkoholfunktion verwendeten wir durchweg die Methoxyethylgruppe, die mit Methylvinylether/H⁺ angebracht wird und unter Bildung leicht flüchtiger Produkte sauer abspaltbar ist.



B. Synthese der „halben“ Zielmoleküle E

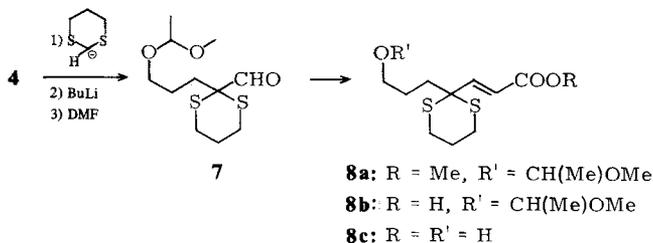
1. „Halbes“ Norpyrenophorin 8

Die zur Norpyrenophorin-Synthese verwendete Hydroxysäure **8c** konnte aus **4** in wenigen Schritten und hohen Ausbeuten im 10-g-Maßstab erhalten werden. Zunächst wurde im Eintopfverfahren das Brom in **4** durch eine Dithiangupe ersetzt, dann am Thioacetal-C-Atom erneut deprotoniert und zum Aldehyd **7** formyliert (Gesamtausbeute 94%). Eine analysenreine Probe des Aldehyds wurde voll charakterisiert; für die

¹⁸⁾ Ein *d,l*-Dithianaldehyd **D** (mit R = CH₃, R' = THP) ist auch Zwischenprodukt der Pyrenophorin-Synthese nach *Raphael*¹¹⁾.

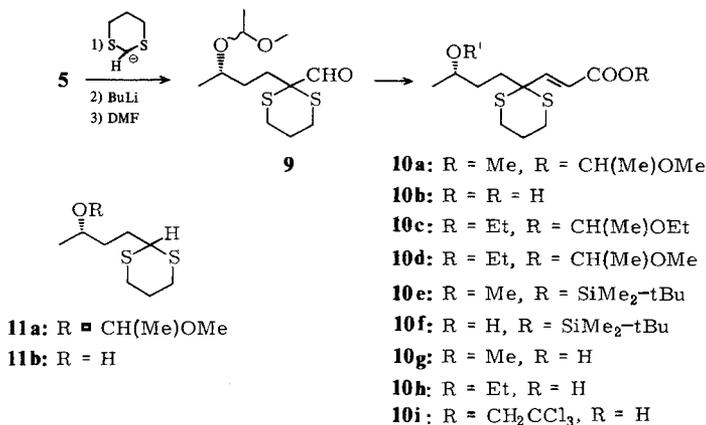
¹⁹⁾ Siehe Experimenteller Teil und Lit^{37,38)}.

Weiterreaktion kann er jedoch ohne Reinigung eingesetzt werden. Der durch Wittig-Reaktion mit (Methoxycarbonylmethylen)triphenylphosphoran erhaltene geschützte Hydroxyester **8a** wurde zuerst alkalisch verseift, und dann sauer die Schutzgruppe abgespalten (Ausbeute **7**→**8c**: 65%). Die umgekehrte Reihenfolge der beiden letztgenannten Schritte ist weniger günstig, weil es sich als vorteilhaft erwies, die Säure **8b** mit geschützter Alkoholfunktion von allen neutralen Verunreinigungen durch Etherextraktion ihrer alkalisch-wässrigen Lösung zu befreien; die *dann* anfallende Hydroxysäure **8c** kristallisiert spontan.



2. „Halbes“ Pyrenophorin **10b**

Auf einem dem oben beschriebenen ganz analogen Weg wurde die Hydroxysäure **10b** aus dem Iodacetal **5** hergestellt. Mit Hilfe der Dithian-Methode konnten auch hier zwei C–C-Verknüpfungen hintereinander im Eintopf-Verfahren durchgeführt werden. Bemerkenswert ist wiederum die hohe Ausbeute jedes Schrittes: Metallierung von 1,3-Dithian, Reaktion mit dem Elektrophil **5** bei -100°C , erneute Metallierung des jetzt monosubstituierten Dithians und Reaktion mit dem Formylierungsmittel Dimethylformamid ergaben den Aldehyd **9** in insgesamt 80proz. Ausbeute; das bedeutet im Mittel ca. 95proz. Umsatz pro Reaktionsschritt. Nach einer weiteren C–C-Verknüpfung durch Wittig-Reaktion war bereits das gesamte Kohlenstoffgerüst der Verbindung **10** fertiggestellt. Alkalische Hydrolyse des Esters **10a** und saure Abspaltung der OH-Schutzgruppe ergaben die Hydroxysäure **10b** als weißes Pulver nach Aus-



fällen aus Ether mit Pentan bei -20°C (Gesamtausbeute **5**→**10b**: 60%). Auch hier erübrigte sich eine aufwendige Reinigung der Zwischenprodukte, lediglich nach der Wittig-Reaktion war eine Filtration über Kieselgel zur Abtrennung von Reagenzüberschuß und Triphenylphosphinoxid erforderlich. 10-g-Mengen der Hydroxysäure **10b** ließen sich leicht in einem einzelnen Ansatz herstellen.

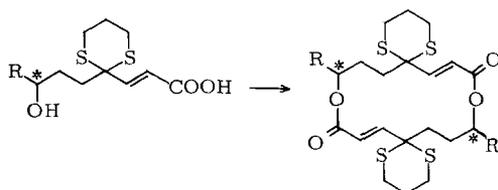
Zur Charakterisierung des Zwischenproduktes **11a** wurde nach der Alkylierung eine Probe entnommen, aus der in wäßrig-saurem Tetrahydrofuran der Alkohol **11b** freigesetzt wurde.

In Vorversuchen, für Spektrenvergleichszwecke sowie für einen eventuell notwendigen schrittweisen Aufbau von Pyrenophorin (Weg **B**) wurden die racemischen Derivate **10c**–**10g** auf analogen Wegen aus *d,l*-**9** hergestellt, gereinigt, sowie spektroskopisch und elementaranalytisch identifiziert (siehe Experimenteller Teil, Tabelle 2).

3. „Halbes“ Vermiculin **15b**

Vermiculin **3** hat im „halben“ Molekül eine funktionelle Gruppe mehr als die beiden anderen Makrocyclen. Die Ketogruppe in der Seitenkette ist Teil eines Aldolsystems und sollte möglichst spät in der Synthese freigesetzt werden. Da sich hierzu die unter sauren und basischen Bedingungen sehr stabile Dithiangruppe anbietet, die man zudem für C–C-Verknüpfungen benutzen kann, beschloss man, die an beiden Ketocarboxylgruppen als Thioacetal geschützte Hydroxysäure **15b** zu synthetisieren. Zwei verschiedene Dithian-C-Atome können an das bifunktionelle Elektrophil **6** selektiv nacheinander angeheftet werden, weil das halogenierte C-Atom des Bromepoxids **6** wesentlich reaktiver ist als dessen endständiges Epoxid-C-Atom. Dadurch erhält man nach Reaktion von **6** mit 2-Lithio-1,3-dithian bei -100°C bis -20°C das Epoxydithian **12**, welches von 2-Lithio-2-methyl-1,3-dithian zwischen -20°C und $+25^{\circ}\text{C}$ zum Alkohol **13b** (nach wäßriger Aufarbeitung) geöffnet wird. Bei exakter Stöchiometrie und genauer Einhaltung der genannten Bedingungen kann man dieses Produkt ohne Isolierung von **12** laut Chromatographie in 85proz. Ausbeute herstellen. Die weitere Synthese des „halben“ Vermiculins erfolgte nun nach dem gleichen Schema wie oben für **8c** und **10b** beschrieben. Als Schutzgruppe für **13** kann man das Lithiumatom verwenden: Das Lithiumalkoholat **13a** – entweder aus isoliertem und gereinigtem **13b** und Butyllithium oder direkt in der Reaktionslösung aus **12** und dem 2-Lithio-2-methyl-1,3-dithian – kann in Gegenwart von Tetramethylethylendiamin am monosubstituierten Dithianzentrum mit Butyllithium zum Dilithiumderivat **13a** (mit Li statt H) deprotoniert werden. Dessen Formylierung mit Dimethylformamid liefert nach saurer Aufarbeitung den Aldehyd **14a**, welcher nach den spektroskopischen Befunden vollständig als cyclisches Halbacetal **14a'** vorliegt. Die Ausbeute beträgt bei der Eintopf-Durchführung 70–80% (bezogen auf **6**), so daß sich Isolierung und Reinigung von **13b** (siehe oben) nicht lohnen. Die Reinigung der Verbindung **14a** erwies sich als schwierig, die Wittig-Reaktion mit ihr verlief recht langsam und ohne vollständigen Umsatz und das mit (Methoxycarbonylmethylen)phosphoran erhaltene Reaktionsprodukt **15a** war zudem schwer von **14a** abtrennbar. Daher wurde das Rohprodukt von **14a** mit (Ethoxycarbonylmethylen)phosphoran olefiniert und anschließend zu **15c** acetyliert, das chromatographisch gereinigt werden konnte (Ausbeute **6**→**15c**: 52%). Als besser erwies sich jedoch, die Synthese mit dem 1-Methoxyethyl-geschützten Bis(dithian) **13c**

von denen die beiden letzten während unserer Cyclisierungsbemühungen publiziert wurden²⁴⁾. Nur die Methode nach Mitsunobu war jedoch auf die Verbindungen **8c**, **10b** und **15b** erfolgreich übertragbar, während die übrigen Methoden in unseren Händen versagten.



8c: R = H

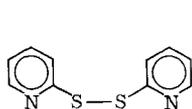
10b: R = CH₃

15b: R =

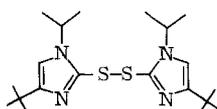
16: R = H

17: R = CH₃

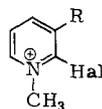
18: R =



F



G



H

Bei der Durchführung der außerordentlich feuchtigkeitsempfindlichen Cyclisierungsreaktion ist nach unseren Erfahrungen streng darauf zu achten, daß nur absolut wasserfreies Lösungsmittel (Toluol) und sehr saubere, trockene Ausgangsmaterialien und Reagenzien verwendet werden. Für die Höhe der Ausbeute dieses kritischen Syntheseschrittes war außerdem wesentlich, daß die Konzentration der zu cyclisierenden Hydroxysäure nicht höher als 10^{-2} mol/l lag, daß die Temperatur bei der Zugabe von Azodicarbonsäure-diethylester möglichst niedrig ($< -30^{\circ}\text{C}$) war, das Aufwärmen langsam vor sich ging und die Aufarbeitung rasch und schonend erfolgte. Die Ausbeuten an chromatographisch gereinigten Cyclisierungsprodukten **16**, **17** und **18** betragen dann 60%, 75% bzw. 24%. Die kristallinen Verbindungen **16**–**18** wurden spektroskopisch, analytisch und durch Überführung in die Zielmoleküle charakterisiert und identifiziert.

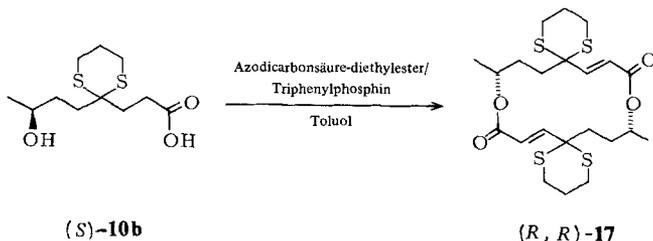
Veresterungen mit dem Reagenssystem Azodicarbonsäure-diethylester/Triphenylphosphin^{23,25)} verlaufen in nahezu allen Fällen²⁶⁾ unter Inversion am OH-tragenden C-Atom, d. h., daß bei der hier beschriebenen dimerisierenden Cyclisierung die Konfiguration an den Asymmetriezentren umgekehrt werden sollte, z. B. (*S,S*)-**10b** \rightarrow (*R,R*)-**17**. Wir führten den Nachweis, daß auch **10b** und **15b** unter Inversion reagierten und die Produkte **17** und **18** somit (*R,R*)-konfiguriert sein müssen, durch die in den Gleichun-

²⁴⁾ Die Laktonisierung mit *N,N*-Dimethylformamid-dineopentylacetal [*H. Vorbrüggen* und *K. Krolkiewicz*, *Angew. Chem.* **89**, 914 (1977); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **16**, 876 (1977)] haben wir nicht getestet.

²⁵⁾ *H. Loibner* und *E. Zbiral*, *Helv. Chim. Acta*, **59**, 2100 (1976); **60**, 417 (1977).

²⁶⁾ *G. Grynkiewicz*, *Rocz. Chem.* **50**, 1449 (1976).

gen (1)–(3) angegebenen Reaktionen. Da die Reaktionsbedingungen (Lösungsmittel, Temperatur, Zeit) bei den Veresterungen mittels Azodicarbonsäure-diethylester/Triphenylphosphin genau wie bei den Cyclisierungsreaktionen gewählt wurden, muß auch dieser einzige am Asymmetriezentrum ablaufende Reaktionsschritt unter Inversion erfolgen.

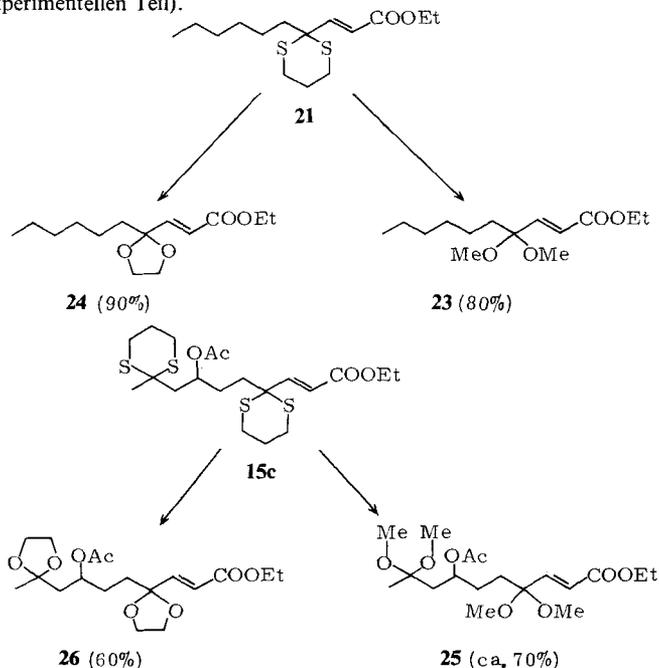


Der Schlußschritt der gesamten Synthese, die Überführung der Dithiane **16**–**18** in die Zielmoleküle **1**–**3** bereitete keine Schwierigkeiten. Am Beispiel der Modellverbindung **21** (\rightarrow **22**) wurde als bestes Verfahren die Hydrolyse mittels Quecksilber(II)-oxid/Bortrifluorid-Ether nach *Vedejs*²⁸⁾ ermittelt²⁹⁾.

²⁷⁾ Vergleiche: *H. Gerlach, K. Oertle und A. Thalmann*, *Helv. Chim. Acta*, **59**, 755 (1976).

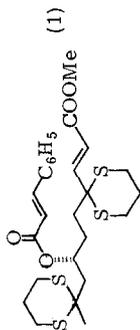
²⁸⁾ *E. Vedejs und P. L. Fuchs*, *J. Org. Chem.* **36**, 366 (1971).

²⁹⁾ Ersetzt man in diesem Verfahren das Wasser durch einen Alkohol und gibt zusätzlich noch ein wasserbindendes Mittel zu, so lassen sich auch Umacetalisierungen vorzüglich durchführen (siehe experimentellen Teil).

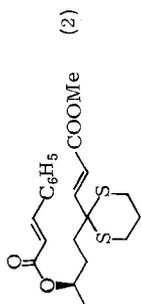


Die Ausbeuten sind spektroskopisch ermittelt.

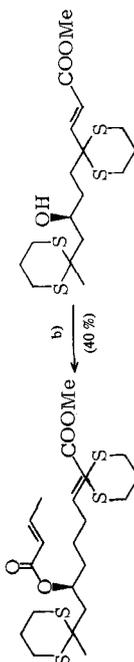
Vgl. dazu auch: *E. J. Corey und T. Hase*, *Tetrahedron Lett.* **1975**, 3267.



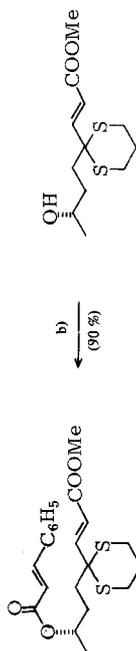
$[\alpha]_D = +3.9^\circ$
(R)-15e



(R)-10j
 $[\alpha]_D = -15.0^\circ$



$[\alpha]_D = +15.0^\circ$
(S)-15a



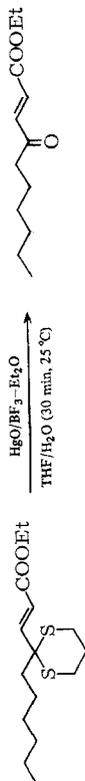
(S)-10j
 $[\alpha]_D = +14.3^\circ$

a): $\text{H}_3\text{C}_6\text{-CH=CH-COOH/Azodicarbonsäure-diethylester/Tripheylphosphin in Toluol, } -30^\circ \longrightarrow 25^\circ\text{C}$
b): $\text{H}_5\text{C}_6\text{-CH=CH-COCl/Pyridin; } 0^\circ \longrightarrow 2.5^\circ\text{C}$

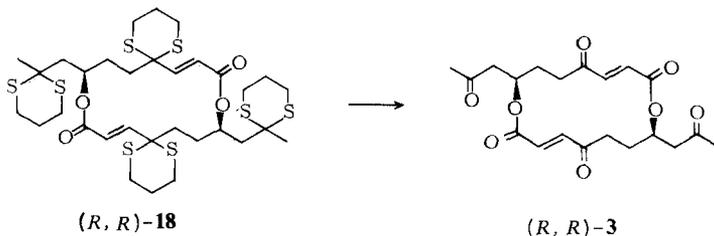


(S)-20
 $[\alpha]_D = -43.5^\circ$ ($c=0.85$, CHCl_3)²⁷⁾

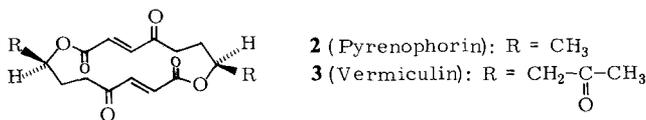
(R)-19



Bei Anwendung dieses Verfahrens auf die Cyclisierungsprodukte **16**–**18** bildeten sich die Produkte **1**–**3** in Ausbeuten von 50–70%, so entstand z. B. bei der Reaktion von *(R,R)*-**18** mit je 8 Äquivalenten rotem Quecksilber(II)-oxid und Bortrifluorid-Ether in wäßrigem Tetrahydrofuran bei Raumtemperatur rasch *(R,R)*-**3** als sehr polare Substanz, die in ca. 60proz. Ausbeute als weißer Feststoff isoliert wurde. Die Identifikation von Norpyrenophorin (**1**) erfolgte auf spektroskopischem und analytischem Weg. Das synthetisierte *(R,R)*-Pyrenophorin (**2**) erwies sich nach Schmelzpunkt und ¹H-NMR-Spektrum mit natürlichem Pyrenophorin identisch. Durch Vergleich des gemessenen spezifischen Drehwertes $-54,5^\circ\text{C}$ mit den Literaturdrehwerten -47°C bis -50°C ⁸⁾ folgt unmittelbar, daß der Naturstoff Pyrenophorin ebenfalls die *(R,R)*-Konfiguration besitzt. Das von uns hergestellte *(R,R)*-Vermiculin (**3**) war in allen untersuchten Eigenschaften, mit Ausnahme des Drehsinnes, mit natürlichem Vermiculin identisch. Die spezifische Drehung des Syntheseproduktes beträgt $[\alpha]_D = +11,7^\circ$ ($c = 0,3$, Chloroform) und ist damit fast gleich groß, aber entgegengesetzt der des Naturproduktes, das mit $-12,5^\circ$ ($c = 0,2$, Chloroform) angegeben ist⁹⁾. Das bedeutet, daß natürliches Vermiculin die *(S,S)*-Konfiguration besitzen muß.



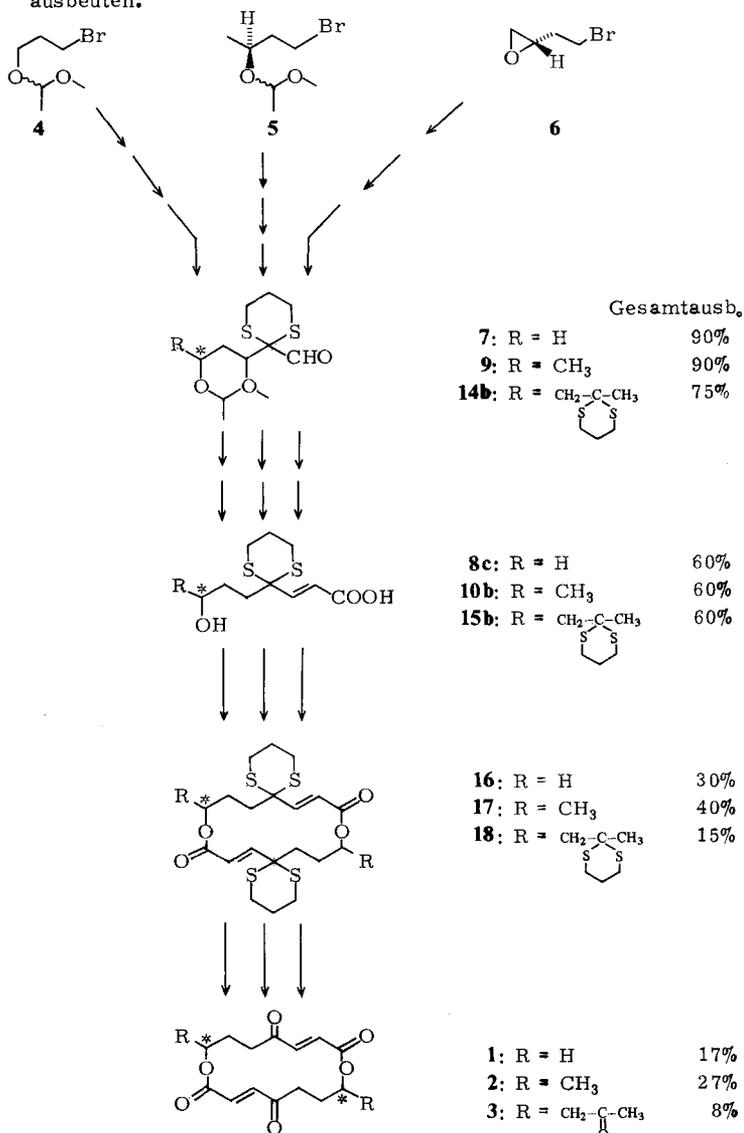
Aus den hier beschriebenen Totalsynthesen ergibt sich somit gleichzeitig die Zuordnung der absoluten Konfiguration der beiden Naturstoffe.



Aus dem Schema 1, in dem die Gesamtausbeuten aller Stufen – bezogen auf die Ausgangselektrophile **4**, **5** bzw. **6** – angegeben sind, geht hervor, daß die Synthesen ergebnisreich sind³⁰⁾. Man sieht, daß die Dithianmethode bei vielstufigen Synthesen besonders vorteilhaft ist: Die C–C-Verknüpfungen mit Lithiodithianen gelingen mit hohen Ausbeuten. Das beim Aufbau des Kohlenstoffgerüsts als *maskiertes Acylanion* dienende Dithian-Zentrum verbleibt als stabile *Schutzgruppe* im Molekül bis die Carbonylgruppe freigesetzt werden soll; andere Acylanionäquivalente wie die Thioacetalmonosulfoxid- und Cyanhydrinderivate können wegen zu großer Labilität gegen saure Hydrolyse, und weil sie zusätzliche Chiralitätszentren enthalten und/oder erzeugen, für solche Zwecke nicht verwendet werden.

³⁰⁾ Zum Vergleich die entsprechenden Gesamtausbeuten der Synthesen anderer Autoren: *meso*- und *d,l*-Pyrenophorin 1%¹¹⁾, 6%^{4b)}; *d,l*-Vermiculin 2,5%¹³⁾, 4%¹⁴⁾.

Schema 1. Zusammenstellung der Synthesewege mit den jeweiligen Gesamtausbeuten.



D. Physiologische Wirksamkeit der Syntheseprodukte 1 – 3

In der Literatur wird in mehreren Veröffentlichungen über die biologischen Wirkungen von Vermiculicin^{9a,31)} und Pyrenophorin⁸⁾ berichtet. Vermiculicin ist antimikrobiell

³¹⁾ J. Fuska, L. P. Ivanitskaya, L. V. Makukho und L. Ya. Volkova, *Antibiotiki*, **19**, 890 (1974); V. Frank und J. Fuska, *J. Antibiot.* **31**, 162 (1978) und dort zitierte Lit.

Tabelle 1. Untersuchung der antimikrobiellen Wirkungsspektren der Vermiculine und Pyrenophorine. Bestimmung der Wirkungsspektren erfolgte mit dem Agardiffusionstest. Filterrondellen-Durchmesser 6 mm, getestete Substanzkonzentration 1 mg/ml. Verwendete Agarmedien für Bakterien Bacto Tryptose Blood Agar, für Hefen und Pilze Malzagar. Hemmhofdurchmesser nach Inkubation über Nacht bestimmt (+ = Spur).

Organismus	Hemmnondurchmesser [mm] bei Substanzkonz. 1 mg/ml		Pyrenophorin (+) Pyrenophorin (-) Pyrenophorin	Norpyrenophorin
	(-) Vermiculin	(+) Vermiculin		
<i>Staphylococcus aureus</i>	+	12	18	19
<i>Micrococcus lysodeiktiticus</i>	11	+	12	14
<i>Bacillus subtilis</i>	+	0	15	12
<i>Streptococcus faecalis</i>	0	13	10	11
<i>Sarcina lutea</i>	10	16	24	20
<i>Clostridium pasteurianum</i>	13	12	14	12
<i>Mycoplasma laidlawii B</i>	0	0	0	0
<i>Neisseria pharyngis</i>	10	10	17	15
<i>Escherichia coli</i>	0	0	0	0
<i>Salmonella typhimurium</i>	0	0	+	+
<i>Proteus vulgaris</i>	0	0	0	0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0	0	0	0
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	0	0	15	16
<i>Candida albicans</i>	0	0	12	0
<i>Candida krusei</i>	0	0	25	20
<i>Candida tropicalis</i>	0	0	16	+
<i>Kloeckera apiculata</i>	0	0	18	+
<i>Schizosaccharomyces pombe</i>	0	0	28	20
<i>Trichophyton quinckeanum</i>	0	0	32	33
<i>Trichophyton mentagrophytes</i>	0	0	24	20
<i>Aspergillus niger</i>	0	0	0	0
<i>Aspergillus fumigatus</i>	0	0	24	13
<i>Neurospora crassa</i>	0	0	21	14
<i>Mucor griseo-cyanus</i>	0	0	18	0

sowie cytostatisch oder cytotoxisch wirksam, Pyrenophorin weist fungizide und cytostatische Eigenschaften auf. Zur Erhellung der Struktur-Wirkungs-Beziehungen und um die Verbindung **1** zu testen, wurden die antimikrobiellen Wirkungsspektren der uns zugänglichen Vermiculine und Pyrenophorine ermittelt (vgl. Tabelle 1). Die Testergebnisse zeigen deutlich und für uns überraschend, daß offensichtlich der Chiralitätssinn der Verbindungen keine Rolle spielt und daß die Wirksamkeit von Norpyrenophorin (**1**) sehr ähnlich der der Pyrenophorine ist.

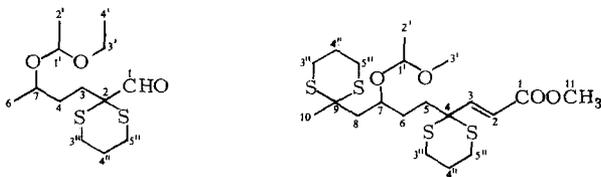
Wir danken dem *Fonds der Chemischen Industrie* und der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* (Projekt Se 158/11) für finanzielle Unterstützung. Der *BASF AG* danken wir für Methylvinylether, der Firma *Boehringer* (Ingelheim) für größere Mengen Äpfelsäure und der *Metallgesellschaft*, Frankfurt (Dr. *Habel*, 3394 Langelsheim 1) für Lithiumtetrahydridoaluminat. Den Herren Dr. *Fuska* (Universität Bratislava) und Dr. *Gerlach* (RTH Zürich) danken wir die Vergleichsproben. B. Seuring dank dem *Land Hessen* für ein Graduiertenstipendium und den Herren Dr. *H.-O. Kalinowski*, *Dr. B. Renger* und *W. Lubosch* für zeitweilige Mitarbeit. Besonderer Dank gilt den Herren Dr. *W. Pache* und Dr. *A. von Wartburg* (*Sandoz AG*, Basel) für die Bestimmung der antimikrobiellen Wirkungsspektren.

Experimenteller Teil

1) Geräte und Reagenzien, allgemeine Bemerkungen

Schmelzpunkte: Gerät nach Tottoli (Fa. Büchi) mit Anschützthermometern (Eichung 1/5 °C); unkorrigiert. – Brechungsindices: Abbe-Refraktometer der Fa. Zeiss.

IR-Spektren: Spektrometer Perkin-Elmer 225, Beckman Acculab 4. NMR-Spektren: Geräte Varian T 60, Joel-Minimar 100, Varian XL 100. Die angegebenen ¹³C-NMR-Spektren wurden unter Protonen-Rauschentkopplung mit den Geräten Varian XL 100 und Varian CFT 20 aufgenommen³²⁾. Bei der Beschreibung dieser Spektren wurden die Signallagen der C-Atome gleicher Numerierung in Diastereomerengemischen durch einen Schrägstrich (/) getrennt; dieser wurde auch verwendet, wenn Signale nicht eindeutig einem bestimmten C-Atom zugeordnet werden konnten. Die Bezifferung der C-Atome der Dithian-Ringe und der OH-Schutzgruppen erfolgte gemäß folgenden Beispielen:



Die chemischen Verschiebungen beziehen sich auf Tetramethylsilan als inneren Standard. Massenspektren: Geräte Varian MAT 111 GC-MS-System, Varian MAT 311 A. –

Gaschromatogramme: Geräte Perkin-Elmer 900 GC; Varian Aerograph 1440-1 und 2720-1. – Drehwerte: Polarimeter Perkin-Elmer 141. – Säulenchromatographie (SC): Kieselgel 60 der Fa. Merck; Aluminiumoxid basisch oder neutral der Firmen Merck und Woelm, im folgenden abge-

³²⁾ Die Zuordnung wurde vorgenommen mit Hilfe von „off-resonance“-Protonenentkopplung, Berechnung der chemischen Verschiebungen, oder Vergleich mit den Spektren der Ausgangssubstanzen, der Folgeprodukte und vergleichbarer Substanzen. In einigen Fällen wurden auch voll gekoppelte Spektren aufgenommen.

kürzt z. B. mit Alox N III für neutrales Aluminiumoxid der Aktivitätsstufe III nach Brockmann. Verwendet wurden wassergekühlte Säulen der Firmen Quickfit (100 × 4 cm), LKB (60 × 2.5 cm) und Normag (130 × 6 cm). Die Fraktionen (bis 30 ml) wurden mit dem Gerät LKB-Ultrac gesammelt und mittels analytischer Dünnschichtchromatographie kontrolliert. – Trockensäulenchromatographie (TSC): Kiesegel und Alox N zur TSC³³⁾ der Fa. Woelm, Quarzsäulen (60 × 1.5 cm), Kontrolle mit UV-Licht. – Präparative Schichtchromatographie (PDC): Kiesegel 60 PF der Fa. Merck, selbstbeschichtete Platten 200 × 200 × 1.5 mm, 2 h bei 120 °C aktiviert³⁴⁾. Analytische Dünnschichtchromatographie (DC): Fertigplatten mit 0.25 mm Schichtdicke der Fa. Merck, 20 × 5 und 5 × 2 cm. Zur Sichtbarmachung der Flecken diente außer UV-Licht von 256 nm folgende Standardprozedur: 5 min Trocknen bei 120 °C, heiß ansprühen mit 5% Molybdätophosphorsäure in Ethanol, 2 min bei 120 °C nachentwickeln; für Sonderfälle: Bedampfen mit Iod oder Besprühen mit konz. Schwefelsäure.

Das bei Metallierungsreaktionen verwendete Tetrahydrofuran (THF) wurde über Kaliumhydroxid gekocht, über eine 50-cm-Vigreux-Kolonne destilliert und über Lithiumtetrahydridoaluminat unter Argon in eine Vorlage destilliert, aus der es mit Spritzen entnommen wurde. Toluol und Benzol für Cyclisierungsreaktionen wurden 48 h unter Rückfluß gekocht, destilliert, dann unter Argon mit Kalium und Benzophenon nach Auftreten der intensiv blauen Farbe noch 4 h unter Rückfluß gekocht und über eine gute Kolonne destilliert. Aus dem Vorratsgefäß wurden beide Lösungsmittel mit Spritzen oder Teflonschlauch unter Argon-Überdruck entnommen. *N,N,N',N'*-Tetramethyl-1,2-ethandiamin wurde von der Fa. Fluka bezogen, ca. 2 h unter vermindertem Druck bei ca. 90 °C über LiAlH₄ unter Rückfluß gekocht und in eine Flasche mit Serumkappe destilliert (72 °C/150 Torr). Das Metallierungsmittel Butyllithium in Hexan wurde als ca. 15proz. Lösung von der Fa. Metallgesellschaft bezogen und sein Gehalt vor dem Gebrauch acidimetrisch durch Doppeltitration³⁵⁾ bestimmt. Triphenylphosphin wurde aus Pentan umkristallisiert und im Exsikkator aufbewahrt. Azodicarbonsäure-diethylester war von der Fa. Roth und wurde als 2M Lösung in Toluol eingesetzt. Ethylvinylether und Dihydropyran wurden von den Firmen Fluka und Aldrich bezogen und vor Gebrauch destilliert. Methylvinylether wurde aus einem Zylinder der BASF AG in einen Vorratskolben kondensiert und in der Tiefkühltruhe aufbewahrt. – Die zur Aufarbeitung und zur Chromatographie verwendeten Lösungsmittel Pentan, Ether, Methylendichlorid, Chloroform und Cyclohexan wurden mit P₂O₅ gekocht und über eine Kolonne destilliert. Essigester wurde über Calciumchlorid und Kaliumcarbonat getrocknet und destilliert.

Wenn nicht anders angegeben, erfolgte die destillative Reinigung flüssiger Produkte in Mikrodestillationsapparaturen oder in einer Kugelrohrdestillationsapparatur der Fa. Büchi. – Alle Reaktionen mit metallorganischen Reagenzien sowie alle Cyclisierungen und Dithianhydrolysen wurden unter trockenem Argon durchgeführt (siehe Lit.³⁶⁾). Dabei wurden –100 °C mit Methanol/flüssigem Stickstoff und –78 °C mit Aceton/Trockeneis eingestellt (Kontrolle mit Thermometer). Für längere Reaktionszeiten bei –60 °C oder –25 °C wurden die gut verschlossenen Reaktionsgefäße in Tiefkühltruhen aufbewahrt. Mußte bei Temperaturen zwischen –40 und +10 ° gerührt werden, so wurde dies mit Hilfe von Kryostaten getan.

2) Synthese von Norpyrenophorin (1)

(*E*)-7-Hydroxy-4,4-(trimethylendithio)-2-heptensäure (8c) aus 3-Brompropanol: Zu einer Lösung von 100 mmol 1,3-Dithian-2-yllithium in THF (aus 12.01 g Dithian, 300 ml THF, 57 ml

³³⁾ B. Loer und K. M. Snader, Chem. Ind. (London) 1965, 15.

³⁴⁾ H. Halpaap, Chem.-Ztg. 89, 835 (1965); Chem. Ing. Techn. 35, 488 (1963).

³⁵⁾ W. G. Kofron und L. M. Baclawski, J. Org. Chem. 41, 1879 (1976).

³⁶⁾ D. Seebach und K.-H. Geiß, Organolithium Compounds in Organic Synthesis – Recent Developments (D. Seyferth), S. 1–92, J. Organomet. Chem. Library 1, Elsevier, Amsterdam 1976; D. Seebach und D. Enders, Chem. Ber. 108, 1293 (1975).

1.73 N Butyllithium) werden bei -78°C 19.71 g (100 ml) frisch destilliertes 1-Brom-3-(1-methoxyethoxy)propan (**4**) [hergestellt aus 3-Brom-1-propanol (Fa. Merck) und Methylvinylether, analog der von *Tuffariello*³⁷⁾ modifizierte Vorschrift von *Eaton*³⁸⁾; Ausb. ca. 70%, Sdp. $56-58^{\circ}\text{C}/5$ Torr] langsam zugetropft. Man läßt 3 h bei -78°C rühren, 60 h bei -25°C stehen und noch 1 h bei Raumtemp. rühren. Die farblose Lösung wird bei -70°C mit 70 ml 1.73 N Butyllithium (1.2 Äquiv.) versetzt und 24 h bei -25°C stehen gelassen. Dann kühlt man die jetzt rötlichbraune Lösung auf -70°C und spritzt unter heftigem Rühren 15 ml (2 Äquiv.) DMF zu. Nach 20 min bei -70°C läßt man während 1 h auf ca. -10°C erwärmen und gießt in 300 ml gesättigte NaCl-Lösung. Extraktion mit Pentan, Waschen mit Wasser, Trocknen und Entfernen des Lösungsmittels ergeben 24.8 g (94%) Aldehyd **7** als goldgelbes Öl. 24 g dieses Rohproduktes werden mit 50 g Methyl-2-(triphenylphosphorandiy)acetat in 500 ml Toluol 24 h auf $90-100^{\circ}\text{C}$ erhitzt und ergeben nach üblicher Aufarbeitung (siehe Herstellung von **10a**) 26.0 g (89%) Ester **8a**, von dem 23.7 g direkt verseift werden. Man löst sie zu diesem Zweck in 700 ml Methanol, gibt 200 ml 1 N LiOH-Lösung zu und rührt 10 h bei Raumtemp. Nach Einengen im Rotationsverdampfer auf ca. 300 ml, Verdünnen mit 100 ml Wasser, Waschen mit Ether (Etherphase werfen), Zusatz von 300 ml THF und 120 ml 2 N HCl wird die saure Lösung ca. 8 h bei Raumtemp. gerührt. Anschließend engt man im Rotationsverdampfer bei 30°C auf ca. 350 ml ein, sättigt mit NaCl und extrahiert **8c** mit 3 mal 150 ml Ether. Nach Trocknen der Etherlösung und Einengen auf ca. 100 ml kristallisiert **8c** bei -20°C aus, wobei zur vollständigen Abscheidung portionsweise noch ca. 700 ml Pentan zugesetzt werden. Filtration und Trocknung liefern 13.4 g (61% bez. auf **4**) **8c** als weißes Pulver mit Schmp. $106-109^{\circ}\text{C}$. - IR (KI): 3450 (OH), 3300-2400 (COOH), 1705 (C=O), 1640 (C=C), 1420, 1320, 1300, 1280, 1180, 1040 cm^{-1} . - $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]$ Aceton): $\delta = 1.5-2.3$ (m; 6H, CH_2), 2.5-3.1 (m; 4H, SCH_2), 3.53 (t, $J = 6$ Hz; CH_2-O), 5.3 (breites Signal; 2H, $\text{COOH} + \text{OH}$), 6.13 und 6.87 (AB-System, $J = 16$ Hz; $\text{CH}=\text{CH}$). - $^{13}\text{C-NMR}$ ($[\text{D}_6]$ Aceton): $\delta = 25.8$ (C-4), 27.6 (C-3, C-5), 27.9 (C-6), 38.7 (C-5), 53.8 (C-4), 62.1 (C-7), 123.9 (C-2), 151.0 (C-3), 167.5 (C-1). - MS (30 eV): $m/e = 248$ (55%, M^+), 189 (50), 145 (94), 142 (83), 141 (73), 132 (67), 106 (55), 97 (73), 74 (50), 41 (100).

$\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{S}_2$ (248.37) Ber. C 48.36 H 6.49 Gef. C 48.12 H 6.41

(*E*)-7-(1-Methoxyethoxy)-4,4-trimethylendithio-2-heptensäure-methylester (**8a**): Die Herstellung von **8a** ist bei der von **8c** beschrieben. - IR (Film): 3990, 3950, 3900, 1725 (C=O), 1640 (C=C), 1430, 1385, 1300, 1270, 1190, 1160, 1130, 1090, 1040 cm^{-1} . - $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.29$ (d, $J = 6$ Hz; 3 H, CH_3), 1.5-2.3 (m; 6 H, CH_2), 2.5-3.1 (m; 4 H, CH_2), 3.3 (s; 3 H, OCH_3), 3.3-3.8 (m; 2 H, CH_2O), 3.84 (s; 3 H, COOCH_3), 4.64 (q, $J = 6$ Hz; 1 H, $\text{O}-\text{CH}-\text{O}$), 6.24 und 6.99 (AB-System, $J = 16$ Hz; $\text{CH}=\text{CH}$). - $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 19.2$, 24.3, 25.0, 27.1, 38.3, 51.5, 53.4, 64.8, 100.3, 123.0, 150.1, 166.4.

$\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{O}_4\text{S}_2$ (320.47) Ber. C 54.27 H 7.55 Gef. C 52.53 H 7.52

5-(1-Methoxyethoxy)-2,2-trimethylendithiopentanal (**7**): Die Herstellung von **7** ist bei der von **8c** beschrieben; es wurde nach TSC analysenrein erhalten. - IR (Film): 2980, 2930, 2870, 2825, 1715 (C=O), 1443, 1430, 1420, 1385, 1275, 1130, 1090, 1060, 990, 907 cm^{-1} . - $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.27$ (d, $J = 6$ Hz; 3 H, CH_3), 1.5-2.3 (m; 6, CH_2), 2.4-3.3 (m; 4 H, SCH_2), 3.3-3.8 (m; 2 H, CH_2-O), 3.3 (s; 3 H, OCH_3), 4.6 (q, $J = 6$ Hz; 1 H, $\text{O}-\text{CH}-\text{O}$), 9.09 (s; 1 H, CHO). - $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 19.2$ (C-2), 24.3, 24.5 (C-4, C-4''), 26.8 (C-3'', C-5''), 52.4 (C-3), 57.9 (C-2), 64.5 (C-5), 100.5 (C-1), 183.4 (C-1).

$\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{O}_3\text{S}_2$ (264.41) Ber. C 49.97 H 7.62 Gef. C 50.12 H 7.62

³⁷⁾ J. J. Tuffariello und E. J. Trybulski, J. Org. Chem. **39**, 3378 (1974).

³⁸⁾ P. E. Eaton, G. F. Cooper, R. C. Johnson, R. H. Mueller, J. Org. Chem. **37**, 1947 (1972).

(*E,E*)-1,9-Dioxa-5,13-bis(trimethylendithio)cyclohexadeca-3,11-dien-2,10-dion (**16**): Zur Cyclisierung von **8c** nach dem Azodicarbonsäure-diethylester/Triphenylphosphin-Verfahren wurden mehrere Versuche unter wechselnden Bedingungen unternommen. Dabei zeigte sich, daß eine akzeptable Ausbeute auch in diesem Fall nur dann zu erreichen ist, wenn man **8c** und Triphenylphosphin vorlegt, nicht zu konzentriert arbeitet (max. 10^{-2} M), die Azodicarbonsäure-diethylester-Lösung bei ca. -40°C zutropft (selbst dann noch exotherme Reaktion beobachtbar), langsam aufwärmen läßt und dann möglichst bis zum Verschwinden von **8c** bei ca. 10°C rühren läßt. Vorlegen der Azodicarbonsäure-diethylester/Triphenylphosphin-Mischung und langsame Zugabe von **8c** oder gar Zugabe von verdünnter Azodicarbonsäure-diethylester-Lösung zu einer konzentrierten Lösung von Triphenylphosphin und **8c** bei Raumtemperatur brachten sehr schlechte Ergebnisse ($<20\%$, unsaubere Reaktionen). Es ist darauf zu achten, das Rohprodukt der Cyclisierung *sofort* zu reinigen, sonst sinkt die Ausbeute beträchtlich. Die bisher optimale Arbeitsvorschrift ist nachfolgend wiedergegeben: Zu 496 mg (2 mmol) **8c** und 1.05 g (4 mmol) Triphenylphosphin in ca. 400 ml Toluol gibt man bei -40°C 3 mmol Azodicarbonsäure-diethylester-Lösung, wobei heftig gerührt wird. Man läßt im abgedeckten, lichtgeschützten Dewargefäß innerhalb 8 h auf 0°C erwärmen und ca. 24 h bei dieser Temp. sowie weitere 20 h bei ca. 10 bis 15°C rühren. Einengen im Rotationsverdampfer, Lösen in ca. 10 ml Methylenchlorid, Kaltstellen, Filtration durch eine Fritte und SC (100 g Kieselgel, 5% H_2O , Cyclohexan/Essigester = 3:1; 30-ml-Fractionen, Fractionen 6–20 enthalten das Produkt) ergeben 0.29 g (ca. 60%) **16** als lockeres weißes Pulver, das sich aus Methylenchlorid/Aceton/Ether umkristallisieren läßt, dann aber unlöslich in THF wird. Es wurde daher das Rohprodukt direkt weiterverarbeitet. DC: $R_F = 0.26$ (Kieselgel, Cyclohexan/Essigester = 3:1). – Die folgenden Daten wurden an einer umkristallisierten Probe bestimmt. Schmp. 179°C . – IR (KI): 2960, 2940, 2900, 1720 (C=O), 1640 (C=C), 1440, 1430, 1420, 1375, 1360, 1320, 1285, 1240, 1210, 1185, 1170, 1150, 1055, 985, 925, 910, 785 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.5 - 2.3$ (m; 6H, CH_2), 2.5–3.1 (m; 4H, SCH_2), 4.20 (t, $J = 6$ Hz; $\text{CH}_2 - \text{O}$), 6.18 und 6.84 (AB-Signal, $J = 16$ Hz; $\text{CH} = \text{CH}$). – $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 23.5/25.0$ (C-6, C-4''), 27.1 (C-3'', C-5''), 37.8 (C-5), 52.9 (C-4), 62.9 (C-7), 124.1 (C-2), 149.6 (C-3), 165.4 (C-1).

$\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{O}_4\text{S}_4$ (460.7) Ber. C 52.14 H 6.13 Gef. C 52.06 H 6.08

(*E,E*)-1,9-Dioxacyclohexadeca-3,11-dien-2,5,10,13-tetraon (**1**; Norpyrenophorin): 0.26 g (0.56 mmol) „rohes“ **16** (voranstehend) werden in 10 ml THF gelöst und zu einer bei Raumtemp. gerührten Mischung von 0.53 g rotem HgO (2.5 mmol, 10% Überschuß) und 0.28 ml Bortrifluorid-Ether in 5 ml THF/Wasser (4:1) gegeben. Nach ca. 30min. Rühren bei Raumtemp. ist mit DC kein Ausgangsmaterial mehr nachweisbar. Man rührt noch 5 min bei ca. 35°C , gibt 10 ml Essigester zu, filtriert, wäscht mehrfach mit Essigester nach, schüttelt mit 10 ml NaHCO_3 -Lösung, gibt NaCl -Lösung zu (sonst keine Phasentrennung), trocknet die organische Phase über Natriumsulfat und engt im Rotationsverdampfer ein. Ausb. 0.13 g glitzernder weißer Feststoff, $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch fast rein. Umkristallisation aus Essigester/Ether/Pentan ergibt 85 mg (54%) **1**; Schmp. 132°C . – IR (KI): 3060, 2970, 2940, 2920, 1720, 1690, 1635, 1470, 1450, 1430, 1390, 1350, 1300, 1270, 1190, 1140, 1070, 1000, 930, 580 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 2.16$ (mc; 4 H, CH_2), 2.67 (t, $J = 7$ Hz; 4 H, CH_2CO), 4.32 (t, $J = 6$ Hz; 4 H, $\text{CH}_2 - \text{O}$), 6.60 und 7.03 (AB-Signal, $J = 6$ Hz; 4 H, $\text{CH} = \text{CH}$). – $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 25.6$ (C-6), 392. (C-5), 64.9 (C-7), 130.9/130.3 (C-2, C-3), 165.1 (C-1), 199.4 (C-4). – MS (70 eV): $m/e = 280$ (30%, M^+), 141 [77%, ($\text{M}/2 + 1$), 124 (68), 82 (100%)].

$\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_8$ (280.3) Ber. C 60.00 H 5.75 Gef. C 60.02 H 5.65

3) Synthese von (*R,R*)-Pyrenophorin (**2**)

(*S,S*)-5-(1-Methoxyethoxy)-2,2-trimethylendithiohexanal (**9**): 12.01 g (100 mmol) 1,3-Dithian in 300 ml THF werden in 100 ml Butyllithium 2 h bei -10°C metalliert. Die erhaltene 1,3-Dithian-

2-ylithium-Lösung wird bei -100°C tropfenweise mit 25.8 g (100 mmol) **5** versetzt. Nach 1 h bei -100°C läßt man ca. 6 h bei -78°C rühren und dann langsam auf Raumtemp. erwärmen. Die farblose, klare Lösung wird bei -40°C mit 125 mmol Butyllithium versetzt, 30 h bei -25°C stehengelassen und dann auf -78°C abgekühlt. Zur jetzt heterogenen Mischung (ausgefallenes LiI) werden 15.2 ml (200 mmol) wasserfreies DMF im Schuß zugespritzt, wobei ein voluminöser, weißer Niederschlag auftritt. Man läßt noch 30 min bei -78°C rühren und dann innerhalb 45 min auf ca. -20°C erwärmen. Zur Aufarbeitung wird in 700 ml halbkonz. NaCl-Lösung gekippt und die wäßrige Phase noch 3mal mit je 500 ml Pentan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden 2mal mit 7proz. Kalilauge sowie je 1mal mit Wasser und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Rotationsverdampfer erhält man 25.7 g (92%) rohes **9** als gelbes Öl, das nach DC ($R_F = 0.45$, Kieselgel, Cyclohexan/Essigester = 1:1) nur sehr wenig verunreinigt ist und direkt in die nächste Reaktion eingesetzt werden kann. Eine Probe wurde durch TSC (Alox N III) gereinigt. Es liegt ein [1:1]-Diastereomergemisch vor, dessen Komponenten sich bei der DC gleich verhalten. $[\alpha]_D = +6.0^{\circ}$ ($c = 2$, Chloroform). – IR (Film): 2970, 2925, 2900, 2820 (CHO), 1715 (C=O), 1430, 1420, 1390, 1375, 1130, 1080, 1040, 995 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.0-1.3$ (m; 6 H, CH- CH_3), 1.2-2.2 (m; 6 H, CH_2), 2.4-3.3 (m; 4 H, SCH_2), 3.28 (s; 3 H, OCH_3), 3.66 (mc; 1 H, CH-O), 4.64 (mc; 1 H, O-CH-O), 9.03 (s; 1 H, CHO). – $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 19.81/19.89/20.74$ (q; C-2, C-6), 24.38 (t; C-4''), 26.66 (t; C-3'', C-5''), 30.42/31.12/31.20/31.68 (t; C-3, C-4), 51.42/51.64 (q; C-3), 57.70 (s; C-2), 70.63/72.04 (d; C-5), 98.17/99.71 (d; C-1), 188.95 (d; C-1).

$\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}_3\text{S}_2$ (278.44) Ber. C 51.76 H 7.96 Gef. C 52.16 H 7.90

Durch Probennahme oder schrittweise Synthese wurde die bei der Eintopfreaktion zu **9** auftretende Zwischenverbindung **11a** und das daraus durch saure Hydrolyse leicht erhältliche Dithian **11b** hergestellt.

4-(1-Methoxyethoxy)-1,1-trimethyldithiopentan (11a): Sdp. (Badtemp.) $120^{\circ}\text{C}/0.003$ Torr, $n_D^{22} = 1.5142$. – IR (Film): 2960, 2930, 2900, 1375, 1130, 1095, 1075, 1040, 995 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.05-1.25$ (m; 6 H, CH- CH_3), 1.4-2.2 (m; 6 H, CH_2), 2.6-3.0 (m; 4 H, SCH_2), 3.20 (s; 3 H, OCH_3), 3.66 (mc; 1 H, CH-O), 3.96 (mc; 1 H, S-CH-S), 4.62 (mc; 1 H, O-CH-O). – $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 19.9/21.0$ (C-2, C-5), 26.0 (C-4''), 30.3 (C-3'', C-5''), 31.2/31.5 (C-2), 33.6/34.3 (C-3), 47.6 (C-1), 51.2 (C-3), 70.6/72.3 (C-4), 98.1/99.8 (C-1).

$\text{C}_{11}\text{H}_{22}\text{O}_2\text{S}_2$ (250.42) Ber. C 52.76 H 8.85 Gef. C 52.75 H 8.96

(S)-4-Hydroxy-1,1-trimethyldithiopentan (11b): Sdp. $110^{\circ}\text{C}/0.002$ Torr, $[\alpha]_D = +8.0^{\circ}$ ($c = 1.9$, Chloroform). – IR (Film): 3400 (OH), 2960, 2930, 2900, 1450, 1420, 1370, 1270, 1125, 910 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.18$ (d, $J = 6$ Hz; 3 H, CH- CH_3), 1.5-2.3 (m; 6 H, CH_2), 2.5 (s; 1 H, OH), 2.7-3.1 (m; 4 H, SCH_2), 3.81 (sext, $J = 6$ Hz; 1 H, CH-O), 4.08 (t, $J = 6.5$ Hz; 1 H, S-CH-S). – $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 23.5$ (C-5), 26.0 (C-4''), 30.3 (C-3'', C-5''), 31.8 (C-2), 36.1 (C-3), 47.5 (C-1), 67.5 (C-4).

$\text{C}_8\text{H}_{16}\text{OS}_2$ (192.34) Ber. C 49.96 H 8.38 Gef. C 49.92 H 8.57

(2E, (7S)-7-(1-Methoxyethoxy)-4,4-trimethyldithio-2-octensäure-methylester (10a): 21.0 g (75 mmol) **9** werden mit 41 g (122 mmol) Methyl-2-(triphenylphosphorandiy)acetat in 350 ml trockenem Toluol unter Argon 30 h bei 90°C gerührt. Das Lösungsmittel wird i. V. abdestilliert und der Rückstand mit Pentan/Ether (2:1) digeriert, filtriert und eingengt. Das restliche Triphenylphosphinoxid wird durch Filtration über zwei kurze Säulen mit je 140 g Silicagel (mit Triethylamin neutralisiert, mit 3% H_2O desaktiviert) abgetrennt. Man erhält so 24.0 g (95%) **10a** als gelbes, DC-einheitliches Öl, ($R_F = 0.48$, Kieselgel, Cyclohexan/Essigester = 1:1). Durch TSC

Tabelle 2. Spektroskopische und analytische Daten der Verbindungen 10c–10i

Nr.	R'	R	¹ H-NMR (CDCl ₃) [δ-Werte]	¹³ C-NMR (CDCl ₃) [δ-Werte]	IR (Film) [cm ⁻¹]	Summenformel (Molmasse)	Analyse C H
10c	CH(Me)OEt	Et	1.05–1.40 (m; 12 H, CH–CH ₃ u. CH ₂ –CH ₃), 1.44–2.55 (m; 6H, CH ₂), 2.5–3.1 (m; 4H, SCH ₂), 3.3–3.9 (m; 3H, CH ₂ –O u. CH–O), 4.20 (q, J = 7Hz; 2H COOCH ₂ –CH ₃), 4.71 (m; 1 H, O–CH–O), 6.18 u. 6.90 (AB-System, J = 15 Hz; CH=CH)	14.27 (C-12), 15.34 (C-4), 20.05/20.58/20.96 (C-8, C-2), 25.14 (C-4''), 27.14 (C-3''), C-5''), 30.53/31.26 (C-6), 37.03/37.52 (C-5), 53.49 (C-4), 59.80/59.89 (C-3), 60.47 (C-11), 70.96/72.08 (C-7), 97.66/99.12 (C-1), 123.62 (C-3), 149.99 (C-2), 166.15 (C-1)	2980, 2930, 2900, 1720 (C=O), 1645 (C=C), 1370, 1300, 1270, 1180–1020, 980	C ₁₇ H ₃₀ O ₄ S ₂ (362.55)	Ber. 56.32 8.34 Gef. 55.79 8.50
			1.05–1.41 (m; 9 H, CH–CH ₃ u. CH ₂ –CH ₃), 1.45–2.22 (m; 6 H, CH ₂), 2.5–3.1 (m; 4 H, SCH ₂), 3.27 (s; 3 H, OCH ₃), 3.68 (m; 1 H, CH–O), 4.23 (q, J = 7 Hz; COOCH ₂ –CH ₃), 4.65 (m; 1 H, O–CH–O), 6.18 u. 6.90 (AB-System, J = 15 Hz; CH=CH)	14.3 (C-12), 20.0/20.9 (C-8, C-2), 25.1 (C-4''), 27.2 (C-3''), C-5''), 30.6/31.3 (C-6), 37.1/37.6 (C-5), 51.5 (C-3), 53.6 (C-4), 60.5 (C-11), 71.1/72.5 (C-7), 98.4/100.0 (C-1), 123.6 (C-3), 150.0 (C-2), 166.2 (C-1)	2980, 2930, 2900, 1715 (C=O), 1640 (C=C), 1295, 1270, 1170, 1160, 1130, 1090, 1040, 995, 980	C ₁₆ H ₂₈ O ₃ S ₂ (348.53)	Ber. 55.14 8.10 Gef. 55.14 8.14
10e	SiMe ₂ –tBu	Me	0.45 (s; 6 H, SiCH ₃), 0.90 (s; 9 H, Si–tBu), 1.11 (d, J = 5 Hz; 3 H, CH–CH ₃), 1.4–2.2 (m; 6 H, CH ₂), 2.5–3.1 (m; 4 H, SCH ₂), 3.78 (s; 3 H, COOCH ₃), 3.8 3.8 (mc; 1 H, CH–O), 6.18 u. 6.95 (AB-System, J = 15 Hz; CH=CH)	–4.3/–4.6 (SiCH ₃), 18.1 (SiC), 23.6 (C-8), 25.1 (C-4''), 25.9 [C(CH ₃)], 27.2 (C-3''), C-5''), 33.3 (C-6), 37.5 (C-5), 31.5 (C-9), 53.5 (C-4), 68.2 (C-7), 122.9 (C-2), 150.4 (C-3), 166.6 (C-1)	2950, 2930, 2850, 1725 (C=O), 1642 (C=C), 1468, 1460, 1430, 1422, 1300, 1270, 1160, 1040, 1000, 830, 770	C ₁₈ H ₃₄ O ₃ S ₂ Si (390.69)	Ber. 55.34 8.77 Gef. 55.46 8.67

Tabelle 2 (Fortsetzung)

Nr.	R'	R	¹ H-NMR (CDCl ₃) [δ-Werte]	¹³ C-NMR (CDCl ₃) [δ-Werte]	IR (Film) [cm ⁻¹]	Summenformel (Molmasse)	Analyse C H
10f	SiMe ₂ -tBu	H	0.40 (s; 6 H, SiCH ₃), 0.87 (s; 9 H, SiC(CH ₃) ₃), 1.11 (d, J = 5 Hz; 3 H, CH-CH ₃), 1.4-2.2 (m; 6 H, CH ₂), 2.5-3.1 (m; 4 H, SCH ₂), 3.78 (m; 1 H, CH-O), 6.19 u. 7.08 (AB-Signal, J = 15 Hz; CH=CH), 12.0 (s; 1 H, COOH)	-4.4/ -4.7 (SiCH ₃), 18.1 (SiC), 23.5 (C-8), 25.0 (C-4''), 25.9 (C(CH ₃) ₃), 27.2 (C-3''), C-5''), 33.3 (C-6), 37.4 (C-5), 53.3 (C-4), 68.2 (C-7), 122.4 (C-2), 152.8 (C-3), 171.9 (C-1)	3300-2500 (COOH), 2900, 1680 (C=O), 1630 (C=C)	C ₁₇ H ₃₂ O ₃ S ₂ Si (376.66)	Ber. 54.21 8.56 Gef. 54.42 8.69
10g	H	Me	1.20 (d, J = 6 Hz; 3 H, (CH-CH ₃), 1.4-2.3 (m; 6 H, CH ₂), 2.25 (s; 1 H, OH), 2.5-3.1 (m; 4 H, SCH ₂), 3.6-3.9 (m; 1 H, CH-O), 3.78 (s; 3 H, COOCH ₃), 6.18 u. 6.93 (AB-Signal, J = 16 Hz; CH=CH)	23.53 (C-8), 25.05 (C-4''), 27.14 (C-3''), C-5''), 33.10 (C-6), 37.73 (C-5), 51.69 (C-9), 53.42 (C-4), 67.63 (C-7), 123.01 (C-2), 150.37 (C-3), 166.79 (C-1)	3450 (OH), 2950, 2930, 2910, 1720, (C=O), 1640, (C=C), 1430, 1300, 1275, 1190, 1160, 1035, 980	C ₁₂ H ₂₀ O ₃ S ₂ (276.42)	Ber. 52.14 7.29 Gef. 52.10 7.40
10h	H	Et	1.17 (d, J = 6 Hz; 3 H, CH-CH ₃), 1.31 (t; J = 7 Hz; 3 H, CH ₂ -CH ₃), 1.4-2.2 (m; 6 H, CH ₂), 2.3 (s; 1 H, OH), 2.4-3.1 (m; 4 H, SCH ₂), 3.75 (m; 1 H, CH-O), 4.23 (q, J = 7 Hz; COOCH ₂ -CH ₃), 6.18 u. 6.93 (AB-Signal, J = 15 Hz; CH=CH)	14.3 (C-12), 23.5 (C-8), 25.1 (C-4''), 27.1 (C-3''), C-5''), 33.2 (C-6), 37.8 (C-5), 53.5 (C-4), 60.6 (C-11), 67.5 (C-7), 123.4 (C-2), 150.1 (C-2), 166.3 (C-1)	3450 (OH), 2960, 2920, 2900, 1715, (C=O), 1640, (C=C), 1420, 1365, 1300-1260, 1170, 1040, 980	C ₁₃ H ₂₂ O ₃ S ₂ (290.45)	Ber. 53.76 7.6 Gef. 54.06 7.6

Tabelle 2 (Fortsetzung)

Nr.	R'	R	¹ H-NMR (CDCl ₃) [δ-Werte]	¹³ C-NMR (CDCl ₃) [δ-Werte]	IR (Film) [cm ⁻¹]	Summenformel (Molmasse)	Analyse C H
10i	H	CH ₂ CCl ₃	1.20 (d, J = 6 Hz; 3 H, CH-CH ₂), 1.3-2.3 (m; 6 H, CH ₂), 2.5-3.1 (m; 4 H, SCH ₂), 3.81 (mc; 1 H, CH-O), 4.89 (s; 2 H, COOCH ₂ CCl ₂), 6.33 u. 7.14 (AB-Signal, J = 16 Hz; CH = CH)	23.5 (C-8), 24.9 (C-4'), 27.1 (C-3'', C-5''), 33.0 (C-6), 37.6 (C-5), 53.5 (C-4), 67.6 (C-7), 77.2 (C-11), 95.0 (C-12), 121.3 (C-2), 152.7 (C-3), 164.5 (C-1)	3410 (OH), 2960, 2920, 2910, 1733 (C=O), 1638 (C=C), 1420, 1365, 1290, 1270, 1240, 1145, 1085, 1060, 1035, 720	C ₁₃ H ₁₉ Cl ₃ O ₃ S ₂ (393.78)	Ber. 39.65 4.86 Gef. 40.56 5.22

(Alox N III) wurde **10a** als farbloses, analytisch reines Öl erhalten (92%). – IR (Film): 2980, 2950, 2900, 2820, 1725 (C=O), 1645 (C=C), 1430, 1390, 1375, 1330, 1270, 1240, 1220, 1190, 1160, 1130, 1080, 1040, 1010, 995, 980, 910, 865, 845, 790, 755, 725 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.08 - 1.35$ (m; 6 H, CH – CH_3), 1.47 – 2.25 (m; 6 H, CH_2), 2.52 – 3.06 (m; 4 H, SCH_2), 3.30 (s; 3 H, OCH_3), 3.70 (mc; 1 H, CH – O), 3.81 (s; 3 H, COOCH_3), 4.7 (mc; 1 H, O – CH – O). – $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 19.93/20.89$ (q; C-2, C-8), 25.08 (t; C-4''), 27.13 (t; C-3'', C-5''), 30.57/31.29 (t; C-6), 37.00/37.47 (t; C-5), 51.53 (q; C-11, C-3), 53.46 (s; C-4), 71.04/72.41 (d; C-7), 98.38/99.91 (d; C-1), 123.01 (mc; C-2), 150,23 (mc; C-3), 166.51 (s; C-1).

$\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{O}_4\text{S}_2$ (334.50) Ber. C 53.86 H 7.84 Gef. C 53.8 H 7.80

(2*E*,7*S*)-7-Hydroxy-4,4-trimethyldithio-2-octensäure (**10b**): 5.3 g (19 mmol) rohes **10a** (voranstehend) werden in 250 ml Methanol gelöst und bei 10°C mit 120 ml kalter wäßriger 0.5 N LiOH-Lösung versetzt. Nach 8stdg. Rühren bei Raumtemp. wird die Lösung im Rotationsverdampfer bei 30°C auf ca. 70 ml eingengt, mit 100 ml Wasser verdünnt und 2mal mit Ether ausgeschüttelt. Die wäßrige alkalische Phase wird mit NaCl gesättigt, bei 0°C mit ca. 40 ml 2 N HCl langsam auf pH-Wert ≈ 2 gebracht und 3mal rasch mit Ether extrahiert. Die Etherphasen werden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, stark eingengt und bei –20°C portionsweise mit Pentan versetzt, wobei **10b** als weißer Farbstoff ausfällt. Die pulverförmige Substanz wird im Exsikkator über P_2O_5 gut getrocknet. Ausb. 3.4 g (74%); Schmp. 83–84°C, $[\alpha]_D = +6.1$ ($c = 1$, CHCl_3). – IR (Film): 3600–2400 (COOH, OH), 2970, 2930, 2910, 1700 (C=O), 1640 (C=C), 1420, 1410, 1275, 980 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.23$ (d, $J = 6$ Hz; 3 H, CH – CH_3), 1.4–2.3 (m; 6 H, CH_2), 2.5–3.2 (m; 4 H, SCH_2), 3.84 (mc; 1 H, CH – O), 6.95 (s; 2 H, mit CD_3OD austauschbar), 6.21 und 7.02 (AB-Signal, $J = 15$ Hz; CH = CH). – $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 23.3$ (C-8), 25.0 (C-4''), 27.2 (C-3'', C-5''), 32.9 (C-6), 37.5 (C-5), 53.3 (C-4), 68.0 (C-7), 122.8 (C-2), 152.0 (C-3), 170.5 (C-1). – MS (30 eV): $m/e = 262$ (10%, M^+), 244 (1%, $\text{M} - \text{H}_2\text{O}$), 189 (42), 156 (62), 155 (100, 138 (54), 113 (24), 107 (21), 106 (37), 99 (24), 97 (24).

$\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{O}_3\text{S}_2$ (262.59) Ber. C 50.35 H 6.91 Gef. C 50.26 H 6.87

(2*E*,7*S*)-7-Hydroxy-4,4-trimethyldithio-2-octensäure-methylester (**10g**): 4.2 g (12.5 mmol) **10a** in 60 ml THF werden mit 30 ml Wasser und dann nach und nach mit ca. 10 ml 2 N HCl so versetzt, daß die Lösung nach kurzer Zeit wieder homogen wird. Man läßt bei Raumtemp. rühren und legt dabei ab und zu ein schwaches Vakuum an (zur Entfernung des entstehenden Acetaldehyds). Wenn nach DC kein Ausgangsmaterial mehr vorhanden ist (nach ca. 4 h), neutralisiert man mit festem NaHCO_3 , entfernt die leicht flüchtigen Anteile im Rotationsverdampfer und nimmt die abgeschiedene ölige Substanz in Ether auf. Die getrockneten und eingengten Etherextrakte werden durch TSC (300 g Kieselgel, Cyclohexan/Essigester = 1:1) gereinigt. Ausb. 3.1 g (90%), farbloses sehr viskoses Öl; bei der DC einheitlich ($R_F = 0.3$, Kieselgel, Cyclohexan/Essigester = 1:1), $[\alpha]_D = +6.9^\circ$ ($c = 5.3$, CHCl_3). – Analyse und spektroskopische Daten siehe Tabelle 2.

7-*tert*-Butyldimethylsilyloxy-4,4-trimethyldithio-2-octensäure (**10f**): 10.0 g (36 mmol) des *d,l*-**10g** werden mit 12 g (80 mmol) *tert*-Butyldimethylsilylchlorid³⁹⁾ und 6.1 g (90 mmol) sublimiertem Imidazol in 20 ml trockenem DMF unter Argon so lange bei Raumtemp. gerührt, bis sich durch DC kein Ausgangsmaterial mehr nachweisen läßt (ca. 4 Tage). Zur Aufarbeitung gießt man auf 300 ml Wasser, extrahiert 2mal mit je 200 ml Pentan, wäscht die organischen Phasen 3mal mit 100 ml Wasser, 1mal mit gesättigter NaCl-Lösung und trocknet über Natriumsulfat. Das nach Abziehen des Lösungsmittels verbleibende Öl wird durch SC gereinigt (800 g Kieselgel in 2 Säulen

³⁹⁾ E. J. Corey und A. Ventkateswarlu, J. Am. Chem. Soc. **94**, 6190 (1972).

800 × 4 cm, Cyclohexan/Essigester = 4:1). Ausb. 11.5 g (82%) Ester **10e** als farbloses Öl. Analyse und spektroskopische Daten siehe Tabelle 2. – 4.2 g (12 mmol) **10e** in 200 ml Methanol werden mit 80 ml 0.5 N LiOH 10 h bei Raumtemp. verseift. Die nach Einengen im Rotationsverdampfer bei 30 °C stark schäumende Emulsion wird mit ca. 100 ml Wasser verdünnt und nach Sättigen mit NaCl bei 0 °C mit ca. 20 ml 2 N Oxalsäure schwach angesäuert (pH ≈ 3–4). Die sich hierbei abscheidende Säure **10f** wird mit Pentan/Ether (4:1) extrahiert, der Extrakt getrocknet, eingengt und der Rückstand aus Pentan/Ether (20:1) umkristallisiert. Ausb. 2.8 g (62%) **10f** als weiße Schuppen mit Schmp. 72–75 °C. – MS (80 eV): $m/e = 320$ (18%, $M^+ - C_4H_9$), 228 (33), 155 (33), 153 (30), 149 (18), 137 (25), 119 (41), 107 (19), 75 (100), 73 (78). – Analyse und weitere spektroskopische Daten siehe Tabelle 2.

Carbonsäureester 10c–e und 10g–i: Diese wurden auf analogen Wegen wie **10g** und **f** nach nur unwesentlich abgewandelten Arbeitsvorschriften hergestellt. Charakteristische Daten in Tabelle 2. – Die Herstellung der dazu benötigten Wittig-Reagenzien ist anschließend beschrieben.

2,2,2-Trichlorethoxycarbonylmethylenphosphoran: 30 g (0.2 mol) CCl_3CH_2OH (Fa. Aldrich) in 16 ml Pyridin werden mit 40 g (0.2 mol) Bromacetyl bromid in Ether bei 0–ca. 20 °C RT acetyliert. Von den erhaltenen 53 g gelbem Öl werden 50 g (185 mmol) direkt mit 47 g Triphenylphosphin in 200 ml Benzol umgesetzt. Nach Abnutschen, Waschen und Trocknen erhält man 102 g Phosphoniumsalz als weißes Pulver (Schmp. ≈ 150 °C). In 700 ml Dioxan/Wasser (5:1) werden 31.8 g (60 mmol) dieses Salzes tropfenweise mit 2.3 g NaOH in 200 ml Wasser versetzt. Man nutsch ab, wäscht den Filterkuchen neutral, trocknet an der Luft und kristallisiert aus Essigester/Pentan um. Ausb. 15.7 g (58%), weiße Kristalle mit Schmp. 122 °C. – 1H -NMR ($CDCl_3$): $\delta = 3.06$ (mc; 1 H, $CH=P$), 4.68 (breites s; 2 H, $OCOCH_2$), 7.3–8.2 (m; 15 H, Aromaten-H).

$C_{22}H_{18}Cl_3O_2P$ (451.72) Ber. C 58.50 H 4.02 Gef. C 58.49 H 3.94

tert-Butyloxycarbonylmethylenphosphoran: Aus 19.5 g Bromessigsäure-*tert*-butylester (Fa. Merck) und 26.2 g Triphenylphosphin (jeweils 100 mmol) erhält man auf die übliche Art (siehe voranstehende Vorschrift) 42.7 g (93%) Phosphoniumsalz [Schmp. 187 °C (Zers.)], das in 800 ml Wasser suspendiert und vorsichtig mit 3.7 g NaOH in 50 ml Wasser neutralisiert wird. Trocknen auf Ton und Umkristallisation aus Essigester/Pentan ergeben ca. 20 g (53%) spektroskopisch reines Produkt mit Schmp. 148 °C. – 1H -NMR ($CDCl_3$): $\delta = 1.20$ (s; 9 H, *t*Bu), 2.60 (mc; 1 H, $CH=P$), 7.2–7.9 (m; 15 H, Aromaten-H).

(*3E, 8R, 11E, 16R*)-**8,16-Dimethyl-1,19-dioxa-5,5,13,13-bis(trimethylenedithio)cyclohexadeca-3,11-dien-2,10-dion (17)**: 2.88 g (11 mmol) **10b** und 5.1 g (19 mmol) Triphenylphosphin werden in einem 2-l-Dreihalskolben unter Argonüberdruck in 2 l trockenem, sauerstofffreiem Toluol suspendiert. Unter heftigem Rühren und Kühlen auf –40 °C werden 2.85 g (15 mmol) Azodicarbonsäure-diethylester zugesetzt. Danach wird mit Aluminiumfolie abgedeckt, nacheinander 14 h bei –30 °C, 11 h bei –20 °C, 36 h bei –10 °C und 23 h bei –4 °C gerührt, wobei sich die Farbe der Lösung über blaßgelb nach schwach bräunlich verändert. Bei Raumtemp. wird das Toluol im Rotationsverdampfer entfernt. Den rötlich-braunen, schmierigen Rückstand suspendiert man nach Zusatz einiger Körnchen Kaliumcarbonat bei 30 °C in 40 ml Methylenchlorid und läßt ca. 3 h unter Lichtausschluß bei –20 °C stehen. Vom ausgefallenen Hydrazodicarbonsäure-diethylester (1.9 g) wird abfiltriert und nach Einengen auf ca. 20 ml sorgfältig chromatographiert (400 g Kieselgel mit 2% Wasser, Säule 90 × 4 cm, Cyclohexan/Essigester = 3:1. Tropfgeschwindigkeit 200 ml/h, Fraktionsvolumen des Produktes ca. 8 h). Ca. 150 mg eines weiter unten beschriebenen Produktes kristallisieren dabei spontan aus dem Eluat aus. Einengen der nach DC sauberen Produktfraktionen und Trocknen bei 0.01 Torr ergeben 2.25 g (84%) weißes Pulver, dessen 1H -NMR-Spektren etwas Lösungsmittelreste anzeigen, sonst aber nur ganz wenig von dem einer

PDC-gereinigten, umkristallisierten Probe abweichen. Auch umkristallisierte Proben schmolzen sehr uneinheitlich, Schmp. (Ether/Pentan) 182–185 °C (Lit.¹¹): Schmp. des *d,l*- und *meso*-Gemisches 190–194 °C, $[\alpha]_D = -109^\circ$ ($c = 0.36$, Chloroform). – IR (KBr): 2950, 2930, 2910, 1710 (C=O), 1640 (C=C), 1420, 1345, 1290, 1270, 1260, 1240, 1170, 1120, 1105, 990, 975 cm^{-1} . – ¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 1.24$ (d, $J = 7$ Hz; 6 H, CH₃), 1.5–2.3 (m; 12 H, CH₂), 2.4–3.2 (m; 8 H, SCH₂), 5.19 (mc; 2 H, CH–O), 6.18 und 6.78 (AB-Signal, $J = 16$ Hz; 4 H, CH=CH). – ¹³C-NMR (CDCl₃): $\delta = 17.5$ (C-8), 25.0 (C-4''), 26.7/27.4 (C-3'' und C-5''), 28.0 (C-6), 34.5 (C-5), 52.9 (C-4), 68.9 (C-7), 124.5 (C-2), 149.1 (C-3), 164.6 (C-1). – MS (70 eV): $m/e = 488$ (48%, M⁺), 382 (35), 245 (22), 227 (27), 154 (38), 138 (100), 106 (95), 73 (53), 55 (48) u. a.
C₂₂H₃₂O₄S₄ (488.118) Molmasse 487 (dampfdruckosmometr. in Chloroform), 488.116 (massenspektrometr.)

Eigenschaften der oben erwähnten (ca. 150 mg) direkt auskristallisierten Substanz: Schmp. 241–243 °C, 252–253 °C (Chloroform). – ¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 1.27$ (d, $J = 7$ Hz; 3 H, CH₃), 1.5–2.4 (m; 6 H, CH₂), 2.5–3.2 (m; 4 H, SCH₂), 5.10 (mc; 1 H, CH–O), 6.22 und 6.85 (AB-Signal, $J = 16$ Hz; 2 H, CH=CH). – ¹³C-NMR (CDCl₃): $\delta = 19.5$ (q), 24.9 (t), 29.7 (t), 36.0 (t), 52.5 (s), 70.4 (d), 123.8 (m), 148.4 (m), 165.6 (s). – MS (70 eV): $m/e = 732$ (12), 488 (41), 382 (48), 245 (26), 227 (28), 199 (22), 154 (36), 138 (100), 106 (39), 73 (28), 57 (36), 55 (33) u. a.

C₃₃H₄₈O₆S₆ (733.1) Ber. C 54.06 H 6.60 Gef. C 53.55 H 6.35

Molmasse 430 (dampfdruckosmometr. in Chloroform)

(3*E*, 8*R*, 11*E*, 16*R*)-8,16-Dimethyl-1,9-dioxacyclohexadeca-3,11-dien-2,5,10,13-tetraon [2, (–)-Pyrenophorin, 2] aus (R,R)-17: 1.95 g (4.0 mmol) nicht umkristallisiertes 17 werden in ca. 40 ml THF suspendiert und während 5 min zu einer bei Raumtemp. heftig gerührten Mischung von 3.46 g (16 mmol) rotem HgO und 1.96 ml (16 mmol) Bortrifluorid-Ether in 15 ml THF/H₂O (2:1) gespritzt. Man läßt 30 min bei Raumtemp. und 5 min bei 35 °C rühren, wobei sich die Suspension schließlich rasch aufhellt. Nach weiteren 15 min bei ca. 30 °C werden 40 ml Essigester zugespritzt. Dann wird filtriert und der Filterkuchen 2mal mit je 50 ml Essigester gewaschen. Die vereinigten Filtrate werden mit 30 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung geschüttelt, über eine Celite/Natriumsulfat-Mischung filtriert, getrocknet und eingeeengt. Der so erhaltene gelbe Feststoff wird aus Ether/Hexan umkristallisiert. Ausb. 0.69 g (56%) 2; Schmp. 169–171 °C. Eine Probe wurde aus Ethanol umkristallisiert: Schmp. 175 °C, $[\alpha]_D = -54.5^\circ$ ($c = 0.48$, Aceton) <Lit.⁸): Schmp. 175 °C, $[\alpha]_D = -50^\circ$). Das ¹H-NMR ist identisch mit dem in Lit.¹¹).

4) Synthese von (R,R)-Vermiculin (3)

(S)-4,5-Epoxy-1,1-trimethylendithiopentan (12): 12.01 g (100 mmol) 1,3-Dithian in 300 ml THF werden mit 57 ml 1.74 N Butyllithium (100 mmol) 5 h bei –20 °C metalliert. Unter heftigem Rühren werden bei –100 °C 15.10 g (100 mmol) 1-Brom-3,4-epoxybutan (6) rasch zur heterogenen Mischung gespritzt. Man läßt 5 h bei –78 °C rühren, wobei die Lösung homogen wird, und läßt dann während ca. 8 h auf +15 °C erwärmen. Zur Aufarbeitung gießt man in 400 ml einer Mischung aus gesättigter NaCl- und NH₄Cl-Lösung, extrahiert die neutrale wässrige Phase mit Pentan (300, 200, 200, 100 ml), wäscht die organischen Phasen mehrmals gut mit Wasser, 1mal mit gesättigter NaCl-Lösung und trocknet über Natriumsulfat. Nach Abziehen des Lösungsmittels im Rotationsverdampfer bei 40 °C bleiben 18.4 g farbloses Öl zurück, das durch Kugelrohrdestillation (120 °C/0.005 Torr) gereinigt wird. Ausb. 16.0 g (84%) Flüssigkeit mit $[\alpha]_D = -19.3^\circ$ ($c = 1.6$, CCl₄). – IR (Film): 3050 (Epoxid-C–H), 2920, 2900, 1420, 1270, 1210, 910, 850, 840 cm^{-1} . – ¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 1.5$ –2.3 (m; 6 H, CH₂), 2.48 (dd; 1 H, CH–O), 2.73 (t, $J = 4.5$ Hz; 1 H, CH–O), 2.8–3.1 (m; 4 H, SCH₂), 4.07 (t, $J = 6$ Hz; 1 H, S–CH–S). – ¹³C-NMR (CDCl₃): $\delta = 25.9$ (C-4''), 29.4 (C-3), 30.0 (C-3''), 31.7 (C-2), 46.5 (C-5), 46.7 (C-1), 51.2 (C-4).

– MS (30 eV): $m/e = 190$ (26), 119 (80), 106 (80), 99 (21), 87 (32), 85 (24), 84 (24), 74 (28), 73 (36), 60 (24), 59 (24), 55 (34), 47 (24), 46 (44), 45 (64), 41 (100%).

$C_8H_{14}OS_2$ (190.33) Ber. C 50.48 H 7.41 Gef. C 50.49 H 7.36

(*S*)-1,1,6,6-Bis(trimethylendithio)heptan-4-ol (**13b**)

a) Aus **12**: 2.68 g (20 mmol) 2-Methyl-1,3-dithian in 50 ml THF werden mit 20 mmol Butyllithium 6 h bei -30°C metalliert; dann wird auf -78°C abgekühlt und mit einer Lösung von 3.67 g **12** in 10 ml THF versetzt. Nach 20stdg. Rühren bei 0°C und 1stdg. Rühren bei Raumtemp. wird in 250 ml Wasser gegossen, angesäuert und mit Chloroform mehrfach extrahiert. Die Extrakte werden mit 3proz. KOH gewaschen, getrocknet und durch SC an 140 g Silicagel (7% Wasser; viel Pentan zum Eluieren von unumgesetztem Methylidithian, dann Methylendichlorid) gereinigt. Ausb. 5.55 g (89%); $[\alpha]_D = +22.5^\circ$ ($c = 2.4$, CCl_4). – IR (Film): 3450 (OH), 2930, 2900, 2825, 1445, 1420, 1370, 1275, 1240, 1090, 907 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.65$ (s; 3 H, CH_3), 1.5–2.5 (m; 10 H, CH_2), 2.6–3.2 (m; 8 H, SCH_2), 3.42 (breites s; 1 H, OH), 3.98 (mc; 1 H, CH–O), 4.09 (t, $J = 7$ Hz; 1 H, S–CH–S). – $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 24.6/25.9$ (C-4'', C-4'''), 26.5/26.7 (C-3'', C-5'''), 28.6 (C-7), 31.2 (C-3'', C-5'''), 31.4/34.8 (C-2, C-3), 47.3 (C-1), 47.7 (C-6, C-5), 68.2 (C-4).

$C_{13}H_{24}OS_4$ (324.59) Ber. C 48.11 H 7.45 Gef. C 48.22 H 7.47

b) Direkt aus **6**: Verbindung **13b** läßt sich auf einfachere Art und in besserer Ausbeute als nach a) erhalten, wenn man das Zwischenprodukt **12** nicht isoliert, sondern die nachfolgend beschriebene Eintopf-Reaktion durchführt: 6.01 g (50.0 mmol) 1,3-Dithian in 150 ml THF werden mit 29 ml 1.72 N Butyllithium (50.0 mmol) 14 h bei -30°C metalliert (500-ml-Rundkolben). – 7.55 g (50.0 mmol) 1-Brom-3,4-epoxybutan (**6**; ohne Lösungsmittel) werden bei -100°C zugetropft; anschließend wird 3 h bei -78°C , 24 h bei -60°C , 40 h bei -30°C und 1 h bei 0°C gerührt oder in der Tiefkühltruhe stengelassen. – 6.72 g (50.0 mmol) 2-Methyl-1,3-dithian in 50 ml THF werden mit 29 ml 1.72 N Butyllithium 1 Tag bei -30°C metalliert. Diese Lösung wird bei -50°C mit vorgekühlter Spritze in die -78°C kalte Lösung der Umsetzung mit **6** (s. oben) gegeben (der Metallierungskolben wird gut mit 2 mal 20 ml THF gespült). Die Mischung wird 20 h bei -30°C stengelassen und 4 h bei 0°C sowie 1 h bei Raumtemp. gerührt. Die resultierende farblose Lösung wird auf 400 ml einer Mischung aus gesättigter NH_4Cl - und NaCl -Lösung gekippt und die wäßrige Phase 4mal mit Pentan (300, 200, 200, 100 ml) ausgeschüttelt. Nach dem Waschen der vereinigten organischen Phasen mit Wasser, 7proz. KOH, Wasser und gesättigter NaCl -Lösung wird über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Rotationsverdampfer abgezogen. Aus den 16.6 g Rohprodukt erhält man durch SC (300 g Kieselgel, Methylendichlorid/Pentan = 1:3 bis 1:0) ein farbloses, sehr zähes Öl, das bei $70^\circ\text{C}/0.01$ Torr von Lösungsmittelresten befreit wird. Ausb. 13.8 g (85%) **13b**, das in allen Eigenschaften mit dem in Einzelschritten nach a) erhaltenen Produkt (s. oben) identisch ist.

(6*S*)-6-(2-Oxopropyl)-2-hydroxytetrahydropyran-3-on-bis(trimethylendithioacetal) (**14a'**) aus **13b**: 2.0 g (6 mmol) chromatographiertes **13b** in 30 ml THF werden mit 15 mmol (2.5 Äquiv.) Butyllithium unter Zusatz von 2.3 ml (15 mmol) Tetramethyldiamin bei -30°C 18 h metalliert. Zur jetzt rötlich-braunen, klaren Lösung werden bei -78°C 1.5 ml (18 mmol) DMF gespritzt. Unter exothermer Reaktion tritt eine milchige Trübung auf. Man läßt 1 h bei -70°C rühren, gießt nach dem Erwärmen auf -20°C in 250 ml Wasser und extrahiert mehrmals mit Chloroform. Die organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen, über Kaliumcarbonat getrocknet; das nach Einengen zurückbleibende braune Öl wird durch PDC (Ether/Pentan = 3:2, $R_F = 0.3$) gereinigt. Ausb. 1.70 g (80%) sehr zähes Öl, das hartnäckig Lösungsmittelreste festhält, in CCl_4 nur mäßig löslich ist und gelegentlich aus wenig Methylendichlorid kristallisiert. Schmp. $119-121^\circ\text{C}$, $[\alpha]_D = +8.5$ ($c = 1$, Chloroform). – IR (KI): 3520, 3490, 2950, 2930, 2890, 1435,

1420, 1415, 1390, 1370, 1280, 1270, 1255, 1245, 1120, 1085, 1070, 1045, 1040, 1020, 960, 910, 901 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.65$ (s; 3 H, CH_3), 1.4–2.5 (m; 10 H, CH_2), 2.45–3.1 (m; 8 H, SCH_2), 3.1–3.6 (m), 3.6–4.0 (m), 4.29 (mc), 4.83 (mc), 5.28 (s). Eine Zuordnung der letzten Signale wurde nicht getroffen, da diese Signale keine ganzzahligen Intensitätsverhältnisse liefern, vermutlich infolge sich teilweise überlagernder ABX-Systeme der beiden möglichen Diastereomeren. Auch das $^{13}\text{C-NMR}$ spricht für ein Gemisch dieser Diastereoisomeren. Es ist sehr komplex und wird hier ohne Zuordnung wiedergegeben. – $^{13}\text{C-NMR}$: $\delta = 103.44/92.85/74.13/65.85/51.73/50.91/48.19/48.09/46.49/36.92/30.91/28.59/28.44/28.24/27.85/27.58/27.26/26.96/26.52/26.07/25.85/25.61/25.09$.

$\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{O}_2\text{S}_4$ (352.60) Ber. C 47.69 H 6.86 Gef. C 47.54 H 6.84

Eintopf-Synthese von Halbacetal 14a und dessen Umsetzung zu 15c: 2.40 g (20.0 mmol) 1,3-Dithian in 70 ml THF werden mit 13 ml 1.6 N Butyllithium (20.8 mmol) 16 h bei -20° metalliert. 3.02 g (20.0 mmol) (S)-4-Brom-1,2-epoxypropan (**6**; $[\alpha]_D = -23.9^\circ$) werden bei -100°C (ohne Lösungsmittel) zugegetropft; anschließend wird 22 h bei -60°C , 24 h bei -25°C und 1 h bei Raumtemp. aufbewahrt. Es resultiert eine farblose Lösung, in der manchmal ein weißer Niederschlag auftritt. 2.68 g (20.0 mmol) 2-Methyl-1,3-dithian in 35 ml THF werden mit 13 ml 1.6 N Butyllithium (20.8 mmol) 24 h bei -20°C metalliert. Diese Lösung wird bei -70°C mit vorgekühlter Spritze zum -70°C kalten Metallierungsansatz aus 1,3-Dithian und Butyllithium (s. oben) gegeben (Metallierungskolben mit wenig THF nachspülen). Man läßt 6 h bei -20°C stehen, dann auf 0°C erwärmen und noch 4 h bei dieser Temp. rühren. Zu dieser Lösung werden 10 ml (ca. 65 mmol) Tetramethyldiamin gespritzt und nach Abkühlen auf -50°C 16 ml 1.6 N Butyllithium (26 mmol, 30proz. Überschuß) gegeben. Zur Metallierung läßt man 38 h bei -20°C stehen. Die dann rot-braune, leicht trübe Lösung wird auf -70°C gekühlt, gut gerührt und mit 4.6 ml (60 mmol) DMF versetzt, wobei ein dicker weißer Niederschlag auftritt. Nach 30 min bei -70°C läßt man auf -10°C erwärmen und gießt in 300 ml einer Mischung aus gleichen Teilen gesättigter NaCl-Lösung und 2 N HCl. Die wäßrige Phase wird noch 3 mal mit insgesamt 300 ml Ether ausgeschüttelt. Nach Waschen der vereinigten organischen Phasen mit 7proz. KOH (2 mal), Wasser und gesättigter NaCl-Lösung wird über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Rotationsverdampfer abgezogen. Lösungsmittelreste werden bei ca. 0.01 Torr größtenteils entfernt. Man erhält 6.7 g goldgelbes, sehr zähes Öl, das nach DC nur sehr gering verunreinigt ist und dessen $^1\text{H-NMR}$ - und IR-Spektren zeigen, daß fast ausschließlich das auch in Einzelschritten (s. oben) erhältliche **14a** vorliegt. Nach Monaten kristallisierte **14a** zufällig aus der konzentrierten Lösung einer Probe in Methylenchlorid aus. Schmp., Spektren und Analyse siehe oben. Ohne weitere Reinigung werden die 6.7 g rohes **14a** in 120 ml Dioxan gelöst und mit ca. 7 g (20 mmol) Ethyl-2-(triphenylphosphorandiyl)acetat 44 h unter Rückfluß unter Argon erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird im Rotationsverdampfer eingeeengt, der ölige Rückstand in Ether aufgenommen und ausgefallenes Triphenylphosphinoxid abfiltriert. Nach Einengen des Filtrates trennt man restliches Triphenylphosphinoxid und Polymerisationsprodukte über eine Kieselgelsäule ab (30 \times 4 cm, 6% Wasser; Pentan/Ether = 1:1). Man erhält so 6.2 g hellgelbes öliges **15a** (mit R = Et). Dieses wird in einem Gemisch von 40 ml Pyridin und 20 ml Acetanhydrid gelöst. Nach 36 h bei Raumtemp. rührt man 2 h bei 80°C . Nach der üblichen Aufarbeitung wird das erhaltene gelbe Öl durch sorgfältige SC gereinigt (450 g Silicagel mit 4% Wasser, Pentan mit steigenden Anteilen Ether). Ausb. 4.85 g **15c** (52% bez. auf **6**), als nach DC einheitliches Öl ($R_F = 0.50$; Kieselgel, Ether/Pentan = 1:1). – IR (Film): 2980, 2950, 2930, 2910, 1735 und 1720 (COOR), 1640 (C=C), 1450, 1430, 1375, 1305, 1280, 1240, 1180, 1090, 1075, 1050, 1030, 790, 765 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.32$ (t, $J = 7$ Hz; 3 H, CH_2-CH_3), 1.59 (s; 3 H, CH_3), 1.65–2.4 (m; 13 H, CH_2 , CH_3-COO bei 2.00), 2.4–3.2 (m; 8 H, SCH_2), 4.23 (q, $J = 7$ Hz; 2 H, $\text{COO}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$), 5.13 (m; 1 H, $\text{CH}-\text{O}$), 6.15 und 6.84 (AB-Signal, $J = 15$ Hz; $\text{CH}=\text{CH}$). –

^{13}C -NMR (CDCl_3): $\delta = 14.2$ (C-12), 21.4 ($\text{CH}_3 - \text{COO}$), 24.9 (C-4'', C-4''), 26.7/27.1 (C-3'', C-5'', C-3'', C-5''), 28.1 (C-10), 29.9 (C-6), 36.6 (C-5), 42.2 (C-8), 47.4 (C-9), 53.2 (C-4), 60.6 (C-11), 70.5 (C-7), 123.7 (C-2), 149.5 (C-3), 166.1 (C-1), 170.1 ($\text{CH}_3 - \text{COO}$).

$\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{O}_4\text{S}_4$ (464.7) Ber. C 51.61 H 6.94 Gef. C 51.70 H 6.96

Aus **15c** konnte **15b** durch alkalische Verseifung nur zu ca. 60% erhalten werden.

(*S*)-7-Hydroxy-4,4,9,9-bis(trimethylenedithio)-2-decensäure (**15b**) aus **13b**: Zur Lösung von 10.0 g (31 mmol) **13b** in 80 ml Methylvinylether werden bei 0°C vorsichtig 0.6 ml Trifluoressigsäure getropft. Im gut verschlossenen Kolben läßt man so lange bei Raumtemp. rühren, bis (nach ca. 14 Tagen) mit DC (Alox B, Diisopropylether) kein Ausgangsmaterial mehr nachweisbar ist. Bei 0°C gibt man 3 ml Triethylamin zu, nimmt in Ether/Pentan (1:1) auf, wäscht 4mal mit Wasser und 1mal mit gesättigter NaCl-Lösung. Nach Einengen im Rotationsverdampfer und SC (250 g Alox N/Alox B = 2:1, III, Ether) erhält man 11.7 g (100%) **13b** als farbloses Öl mit $R_F = 0.34$ (Alox N, Diisopropylether). Nach ^1H -NMR liegt ein Gemisch ca. 1:1 der Diastereomeren vor. – IR (Film): 2980, 2930, 2900, 2820, 1445, 1420, 1385, 1370, 1270, 1140, 1120, 1080, 1050, 990, 900, 730 cm^{-1} . – ^1H -NMR (CDCl_3): $\delta = 1.27$ und 1.29 (je d, $J = 6$ Hz; zusammen 3 H, $\text{CH} - \text{CH}_3$), 1.65 und 1.70 (je s; zusammen 3 H, CH_3), 1.7–2.4 (m; 10 H, CH_2), 2.7–3.1 (m; 8 H, SCH_2), 3.33 und 3.37 (je s; zusammen 3 H, OCH_3), 3.93 (mc; 1 H, $\text{CH} - \text{O}$), 4.09 (mc; 1 H, $\text{S} - \text{CH} - \text{S}$), 4.81 (mc; 1 H, $\text{O} - \text{CH} - \text{O}$). – 11.7 g (31 mmol) **13b** in 100 ml THF werden mit 20 ml 1.72 N Butyllithium (35 mmol) 2 Tage bei –25°C metalliert. Zu der dann ziemlich dunklen Lösung spritzt man bei –70°C 5.5 ml (70 mmol) DMF. Nach 15 min. Rühren bei –70°C läßt man in 1 h auf –15°C erwärmen, gießt in 200 ml gesättigte NaCl-Lösung und extrahiert die wäßrige Phase 2mal mit Ether. Die vereinigten organischen Phasen werden 2mal mit Wasser, 2mal mit 7proz. KOH, 1mal mit Wasser und 1mal mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Rotationsverdampfer eingengt. Man erhält als Rohprodukt 13.3 g (100%) gelbes öliges **14b**, das wegen Instabilität direkt weiterverarbeitet wird. DC: $R_F = 0.18$ (Alox N, Diisopropylether). – IR (Film): 2930, 1720 (C=O), 1090 cm^{-1} . – 13.3 g rohes **14b** wurden mit 23 g Methyl-2-(triphenylphosphorandiy)acetat in 200 ml Toluol 45 h bei 80–90°C gerührt. Nach der üblichen Aufarbeitung (Einengen, Digerieren mit Ether/Pentan, Filtrieren, Einengen, Filtration über 130 g Kieselgel) erhält man ca. 13 g (>90%) rohes **15d** das direkt weiterverarbeitet wird. DC: $R_F = 0.25$ (Kieselgel, Diisopropylether). – IR (Film): 1770 (COOR), 1700 cm^{-1} (C=C). – Man löst 13 g **15d** in ca. 50 ml THF und 350 ml Methanol und läßt unter Eiskühlung und heftigem Rühren 200 ml 0.5 N LiOH zutropfen. Nach 5 h bei Raumtemp. wird im Rotationsverdampfer bei ca. 30°C Badtemp. auf ca. 100 ml eingengt und mit Wasser auf ca. 250 ml verdünnt. Diese alkalische Lösung wird durch mehrfaches Ausschütteln mit Ether von neutralen Verunreinigungen befreit. Nach Zusatz von ca. 400 ml THF und 75 ml 2 N HCl läßt man 7 h bei Raumtemp. rühren und engt dann bei 30°C im Rotationsverdampfer so lange ein, bis sich zwei Phasen bilden. Man sättigt mit NaCl und ethert mit 200 ml und 100 ml aus. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels i. Vak. bleiben 11.8 g harzartige gelbe Substanz zurück, aus der nach Lösen in Methylendichlorid/Ether (1:3) bei –20°C durch vorsichtiges portionsweises Zugeben von Pentan im Laufe einiger Tage 9.2 g (75% bez. auf **13a**, 64% bez. auf **6**) fast weißer Feststoff erhalten werden, Schmp. $\approx 115^\circ\text{C}$ (schmilzt schwierig zu messen), $[\alpha]_D^{25} = +25.8^\circ$ ($c = 0.9$, Chloroform). – IR (KI): 3600–2500 (sehr breit; COOH und OH), 2940, 2900, 2820, 1690 (breit; C=O), 1635 (C=C), 1440, 1420, 1370, 1295, 1270, 1240, 1200, 1165, 980, 905 cm^{-1} . – ^1H -NMR (CDCl_3): $\delta = 1.60$ (s; 3 H, CH_3), 1.6–2.3 (m; 10 H, CH_2), 2.5–3.3 (m; 8 H, SCH_2), 3.91 (mc; 1 H, $\text{CH} - \text{O}$), 6.15 und 6.96 (AB-Signal, $J = 16$ Hz; $\text{CH} = \text{CH}$), 7.0–7.8 (breites s; 2 H, mit CD_3OD austauschbar, COOH und OH). – ^{13}C -NMR (CDCl_3): $\delta = 24.6/25.0$

(C-4''/4'''), 26.6/26.8 (C-3''/C-5'''), 272. (C-3'' + 5'''), 28.5 (C-10), 31.8 (C-6), 37.4 (C-5), 47.5 (C-8 + 9), 53.3 (C-4), 68.7 (C-7), 122.8 (C-2), 152.3 (C-3), 170.9 (C-1).

$C_{16}H_{26}O_3S_4$ (394.64) Ber. C 48.70 H 6.64 Gef. C 48.72 H 6.69

Von allen Zwischenprodukten konnten aufgrund ihrer relativ hohen Säurelabilität keine analysereinen Proben erhalten werden. Von dem aus dem Ester **15d** durch Behandlung mit verdünnter Säure sowie aus dem Halbacetal **14a** durch Wittig-Reaktion zugänglichen Methylester **15a** konnte zwar eine korrekte Elementaranalyse, aber keine spektroskopisch reine Probe erhalten werden.

(*S*)-7-Hydroxy-4,4,9,9-bis(trimethylendithio)-2-decensäure-methylester (**15a**): Farbloses Öl, $[\alpha]_D = +15^\circ$ ($c = 8.5$, Chloroform). – IR (Film): 3460 (OH), 1720 (C=O), 1640 (C=C) cm^{-1} . – 1H -NMR ($CDCl_3$): $\delta = 1.62$ (CH_3), 1.5–2.4 (CH_2), 2.4–3.3 (SCH_3), 3.45 (OH), 3.78 (OCH_3), 3.85 (CH–O), 6.18 und 6.90 (AB-System von *trans*-CH=CH, $J = 16$ Hz); die Integrationsverhältnisse sind nicht korrekt, außerdem findet sich ein zusätzliches Singulett geringerer Intensität bei $\delta = 3.72$.

$C_{17}H_{28}O_3S_4$ (408.7) Ber. C 49.97 H 6.91 Gef. C 50.10 H 6.85

(3*E*,8*R*,11*E*,16*R*)-1,9-Dioxa-5,5,13,13-bis(trimethylendithio)-8,16-bis(2',2'-trimethylendithiopropyl)cyclohexadeca-3,11-dien-2,10-dion (**18**): Insgesamt wurden 7 Cyclisierungsversuche nach der Mitsunobu-Methode²³ durchgeführt. Die Ausb. an isoliertem, chromatographisch einheitlichem **18** schwanken zwischen einer Spur und 24%. Wesentlich sind rasches Aufarbeiten unter schonenden Bedingungen. Im folgenden wird der Ansatz mit dem bisher besten Ergebnis beschrieben: Unter Argon werden 592 mg (1.5 mmol) **15b** und 590 mg (2.25 mmol) Triphenylphosphin in 200 ml wasserfreiem Toluol gelöst und bei ca. $-25^\circ C$ 2.3 mmol Azodicarbonsäurediethylester zugespritzt. Man läßt im lichtgeschützten Kolben 1 h bei $-28^\circ C$ rühren und dann innerhalb 12 h auf $+12^\circ C$ erwärmen. Der Ansatz ist dann farblos und leicht trübe. Nach ca. 24stdg. Rühren zwischen $0^\circ C$ und Raumtemp. wird – im mit Aluminiumfolie umwickelten Kolben – im Rotationsverdampfer eingedampft ($<30^\circ C$), in 10 ml CH_2Cl_2 aufgenommen, 2 h bei $-20^\circ C$ stehengelassen und vom ausgefallenen Hydrazoester abgetrennt. **18** wird durch PDC (7 Platten à $200 \times 200 \times 1.5$ mm, $0^\circ C$, Cyclopropan/Essigester = 3:1) getrennt, wobei das Produkt mit 170 ml säurefreiem Chloroform eluiert wird. Einengen und Trocknen ergeben 135 mg (24%) **18** als weißes Pulver mit Schmp. ca. $210^\circ C$ (nach Umkristallisation aus Ether/Pentan Schmp. $208-210^\circ C$, **18** hält hartnäckig Lösungsmittelreste fest). – IR (KI): 2950, 2930, 2910, 1715, 1635, 1445, 1420, 1370, 1350, 1300, 1270, 1250, 1225, 1160, 1140, 1105, 1080, 1030, 980, 910 cm^{-1} . – 1H -NMR ($CDCl_3$): $\delta = 1.59$ (s; 6 H, CH_3), 1.7–2.4 (m; 20 H, CH_2), 2.5–3.1 (m; 16 H, SCH_3), 5.46 (mc; 2 H, CH–O), 6.18 und 6.84 (AB-Signal, $J = 16$ Hz; CH=CH). – ^{13}C -NMR ($CDCl_3$): $\delta = 24.9, 25.1, 26.6, 27.5, 28.0, 35.0, 42.4, 47.4, 53.3, 69.5, 75.7, 77.0, 78.2, 125.0, 150.0, 164.1$. – MS (70 eV): $m/e = 752$ (16%, M^+), 327 (24), 163 (29), 147 (52), 133 (100), 106 (87) u. a.

$C_{32}H_{48}O_4S_8$ (753.25) Ber. C 51.03 H 6.42 Gef. C 51.18 H 6.42

(*R,R*)-Vermiculin (**3**): 120 mg (0.16 mmol) **18** (Rohprodukt der oben beschriebenen Reaktion) werden in ca. 2 ml THF gelöst und zu einer bei Raumtemp. gerührten Suspension von 276 mg (1.28 mmol) rotem HgO und 0.157 ml (1.28 mmol) Bortrifluorid-Ether in 2.5 ml THF/Wasser (4:1) gespritzt. Der Fortgang der Reaktion wird durch DC verfolgt. Nach 30 min bei Raumtemp. wird noch 3 min auf ca. $50^\circ C$ erwärmt, wobei sich der rote Niederschlag zusammenballt. Man läßt abkühlen, rührt nach Zugabe von 10 ml Essigester noch 15 min, dekantiert, wäscht mehrmals mit Essigester und schließlich mit Chloroform nach. Waschen der Lösung mit $NaHCO_3$ -Lösung und NaCl-Lösung, Trocknen und Einengen ergeben 45 mg (72%) leicht gelbliche Festsubstanz, deren 1H -NMR-Spektrum mit dem von natürlichem Vermiculin identisch ist. Umkristallisation

aus Aceton/Ether/Pentan ergibt 30 mg (48%) farblose Kristalle; Schmp. 171–174 °C [Lit.⁹⁾: 175–177 °C (Zers.)], $[\alpha]_D = +11.7$ ($c = 0.3$, Chloroform) (Lit.⁹⁾: $[\alpha]_D = -12.5$ ($c = 0.2$, Chloroform)). – ¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 2.15$ (s; 6 H, CH₃), 2.0–2.4 (m; 4 H, CH₂), 2.4–3.0 (m; 4 H, CH₂–CO), 5.39 (mc; 2 H, CH–O), 6.43 und 6.95 (AB-Signal, $J = 15.7$ Hz; CH=CH). – ¹³C-NMR (CDCl₃): $\delta = 29.7, 30.5, 38.0, 46.5, 71.0, 130.8, 139.1, 164.2, 198.7, 204.1$. Dieses Spektrum ist mit dem einer authentischen Probe des Naturstoffes identisch. Das ¹H-NMR-Spektrum stimmt mit dem von Corey¹³⁾ publizierten Spektrum von *d,l*-3 überein.

5) Versuche zur Absicherung der Konfigurationsbestimmungen

Lactonisierung von (R)-Ricinelaidsäure (19) nach der Mitsunobu-Methode²³⁾: Zu 298 mg (1 mmol) (R)-(+)-19 und 393 mg (1.5 mmol) Triphenylphosphin in 50 ml Benzol werden bei ca. 6 °C innerhalb von 10 min 0.24 ml (1.5 mmol) Azodicarbonsäure-diethylester getropft, wobei die Gelbfärbung nach Zugabe von etwa 0.15 ml Azodicarbonsäure-diethylester bestehen bleibt. Man läßt 20 h bei 10–15 °C, 24 h bei Raumtemp. und 10 h bei 60–70 °C rühren, wobei gelegentliche DC-Kontrollen *keine* Veränderung in Richtung höherer Lacton-Ausbeute anzeigen. Ausb. 17 mg (6%) Ricinelaidsäurelacton (20) als farbloses Öl mit $[\alpha]_D = -43.5^\circ$ ($c = 0.85$, Chloroform). Die Identifikation erfolgt durch DC-Vergleiche mit einer authentischen Probe des (R)-Enantiomeren von 20 ($[\alpha]_D = +46^\circ$ ($c = 1$, CHCl₃)²⁷⁾).

Veresterungen der OH-Gruppen der Hydroxysäureester 10g und 15a: Die Versuche wurden paarweise unter jeweils gleichen Bedingungen für 10g und 15a durchgeführt. Daher werden hier stellvertretend nur die Versuche mit dem Ester 15a beschrieben.

a) 0.30 g (0.75 mmol) (S)-15a in 2 ml Pyridin und 0.13 g (0.75 mmol) Zimtsäurechlorid werden bei 0 °C gemischt und 20 h bei Raumtemp. gerührt. Übliche Aufarbeitung und Reinigung durch PDC liefern 0.16 g (40%) (S)-15e als farbloses Öl mit $[\alpha]_D = -4.1^\circ$ ($c = 7$, CCl₄).

b) Zu 0.30 g (S)-15a, 0.11 g (0.75 mmol) Zimtsäure und 0.30 g (1.1 mmol) Triphenylphosphin in 70 ml Toluol werden bei –30 °C 0.6 ml 2 M Azodicarbonsäure-diethylester-Lösung gegeben. Man läßt in 18 h auf 20 °C kommen, engte ein und reinigte durch PDC. Ausb. 0.20 g (50%) 15e; nach DC und ¹H-NMR identisch mit dem nach a) erhaltenen Produkt. $[\alpha]_D = +3.9^\circ$ ($c = 12$, CCl₄).

Die ¹H-NMR-Spektren der Verbindungen 10j und 15e unterscheiden sich von denen der Ausgangsverbindungen nur in folgenden Punkten: 1) Tieffeld-Verschiebung des CH–O-Signals auf ca. $\delta = 5.1$; 2) Aromaten-Signal bei ca. $\delta = 7.4$; 3) zusätzliches AB-System ($\delta_A = 6.1$, $\delta_B = 7.6$; $J = 16$ Hz).

6) Umacetalisierungsversuche

4,4-Trimethylendithiodesec-2-ensäure-ethylester (21): 6.01 mg (50 mmol) 1,3-Dithian in 60 ml THF werden mit 31 ml 1.61 N Butyllithium (50 mmol) 3 h bei –20 °C metalliert. Bei –78 °C tropft man 10.6 g (50 mmol) 1-Iodhexan zu, wobei ein dicker Niederschlag ausfällt. Nach Erwärmen (über Nacht) und erneutem Abkühlen auf –20 °C werden 55 mmol Butyllithium zugegeben; dann wird 4 h bei –20 °C gerührt. Man spritzt bei –70 °C 8 ml (100 mmol) DMF zu, läßt 1 h bei –70 °C rühren und dann auf Raumtemp. erwärmen. Übliche Aufarbeitung und Destillation liefern 10.9 g (94%) farbloses Öl; Sdp. 83–86 °C/0.003 Torr. 9.3 g (40 mmol) dieses Öls werden mit 17.5 g (50 mmol) Ethyl-2-(triphenylphosphorandyl)acetat in 150 ml Benzol 15 h unter Rückfluß erhitzt. Das Rohprodukt wird nach Filtration über Kieselgel destilliert. Ausb. 8.5 g (70%), farbloses Öl mit Sdp. 120 °C/0.003 Torr. – IR (Film): 1720 (C=O), 1640 cm⁻¹ (C=C). – ¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 0.90$ (m; 3 H), 1.2–1.6 (m; 13 H; bei 1.32 t erkennbar), 1.6–2.1 (m; 4 H), 2.4–3.1 (m; 4 H, SCH₂), 4.18 (q, $J = 7$ Hz; 2 H, COO–CH₂), 6.06 und 6.78 (AB-Signal, $J = 15$ Hz; 2 H, CH=CH).

C₁₅H₂₆O₂S₂ (302.5) Ber. C 59.56 H 8.66 Gef. C 59.42 H 8.64

4-Oxodec-2-ensäure-ethylester (22): Der Ester **22** wurde analog der Vorschrift von *Vedejs*²⁸⁾ hergestellt. Sdp. 150 °C/0.05 Torr (Kugelrohr), $n_D^{20} = 1.4543$. – IR (Film): 1725 (C=O), 1700 (C=O), 1685 cm^{-1} (C=C). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0.90$ (m; 3 H), 1.1–1.8 (m; 11 H), 2.67 (t, $J = 7$ Hz; 2 H), 4.29 (q, $J = 7$ Hz; 2 H), 6.72 und 7.08 (AB-Signal, $J = 16$ Hz; 2 H). – $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 14.1, 14.2, 22.6, 23.8, 29.0, 31.8, 41.5, 61.3, 130.6, 139.6, 165.5, 199.4$.

$\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_3$ (212.3) Ber. C 67.89 H 9.50 Gef. C 67.81 H 9.59

4,4-Dimethoxydec-2-ensäure-ethylester (23): 302 mg (1 mmol) **21** in 2 ml Methanol werden unter Argon zu einer gerührten Mischung aus 10 ml Methanol, 2 ml Orthoameisensäure-methylester, 0.25 ml (2 mmol) Bortrifluorid-Ether und 432 mg (2 mmol) rotem HgO gespritzt. Man läßt 30 min bei Raumtemp. rühren, digeriert mit 30 ml Ether, filtriert und wäscht die Etherphase mit Na_2CO_3 -Lösung, Wasser und NaCl-Lösung. Nach Trocknen und Einengen i. Vak. erhält man 200 ml (80%) **23** als farbloses Öl. – $^1\text{H-NMR}$ (CCl_4): $\delta = 0.7$ –1.8 (m; 16 H), 3.0 (s; 6 H, CH_3 –O), 4.05 (q, $J = 7$ Hz; 2 H, COOCH_2), 5.86 und 6.37 (AB-Signal, $J = 16$ Hz; $\text{CH}=\text{CH}$).

4,4-Ethylendioxydec-2-ensäure-ethylester (24): 1 mmol **21** wird in das Dioxolan **24** übergeführt, indem man in der Vorschrift für **23** das Methanol durch eine Mischung aus 7 Teilen THF und 3 Teilen Ethylenglykol ersetzt. Aufarbeitung und Reinigung durch PDC (Ether/Pentan) ergeben 155 mg (63%) **24** als farbloses Öl. – $^1\text{H-NMR}$ (CCl_4): $\delta = 0.7$ –1.8 (m; 16 H), 3.73 (s; 4 H, CH_2 –O), 4.00 (q, $J = 7$ Hz; 2 H, COOCH_2), 5.73 und 6.43 (AB-Signal, $J = 15$ Hz; $\text{CH}=\text{CH}$).

7-Acetoxy-4,4,9,9-bis(ethylendioxy)-2-decensäure-ethylester (26): 1.25 g (2.7 mmol) **15e** werden in ca. 5 ml trockenem THF gelöst und im Verlauf von 5 min zu einer bei Raumtemp. unter Argon gut gerührten Suspension von 2.35 g (10.8 mmol) rotem HgO, 1.35 ml (10.8 mmol) Bortrifluorid-Ether, 2.5 ml Ethylenglykol und 1.45 g (11 mmol) 1,4,6,9-Tetraoxaspiro[4.4]nonan in 20 ml THF gespritzt. Unter starker Aufhellung der Suspension bildet sich bald ein heller Niederschlag. Man rührt 20 min bei Raumtemp. und 5 min bei 40 °C. Nach Zugabe von 40 ml Ether wird 20 min bei Raumtemp. gerührt und vom Niederschlag abfiltriert; der Filterinhalt wird gründlich mit Ether gewaschen. Nach Zugabe von Pentan zum Filtrat scheiden sich nach einiger Zeit Tröpfchen von Ethylenglykol ab, die im Scheidetrichter abgetrennt werden. Die Ether/Pentan-Phase wird mit 50 ml einer [1 : 1]-Mischung aus gesättigten Lösungen von NaHCO_3 und Na_2CO_3 , mit Wasser und mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Nach Trocknen über Magnesiumsulfat wird das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert und das zurückbleibende Öl durch SC gereinigt (Alox N III, Cyclohexan/Essigester = 1 : 1, später Essigester). Ausb. 0.62 g (61%) **26** als farbloses Öl. – IR (Film): 2980, 2960, 2930, 2880, 1735, 1720 (COOR), 1665, 1450, 1370, 1300, 1270, 1245, 1170, 1035, 980, 950, 879 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.23$ (s; 3 H), 1.29 (t; 3 H), 1.5–2.0 (m; 6 H), 1.97 (s; 3 H, OAc), 3.87 (breites s; 8 H, Dioxolan- CH_2), 4.14 (q; 2 H), 5.04 (mc; 1 H), 5.97 und 6.63 (AB-Signal, $J = 15$ Hz; $\text{CH}=\text{CH}$). Beide Spektren sind identisch mit den uns von Prof. J. White (Oregon State University) zugesandten Spektren einer auf anderem Wege hergestellten Substanz gleicher Struktur.

[87/78]