

## Synthese von Bryophyten-Inhaltsstoffen 4. Synthesen des Ricciocarpins A

Theophil Eicher, Klemens Massonne, Marc Herrmann

Fachbereich 11 Organische Chemie, Universität des Saarlandes D-6600 Saarbrücken 11, Germany

Herrn Prof. Dr. H.J. Bestmann mit den besten Wünschen gewidmet

### Synthesis of Bryophyte Components 4. Syntheses of Ricciocarpin A

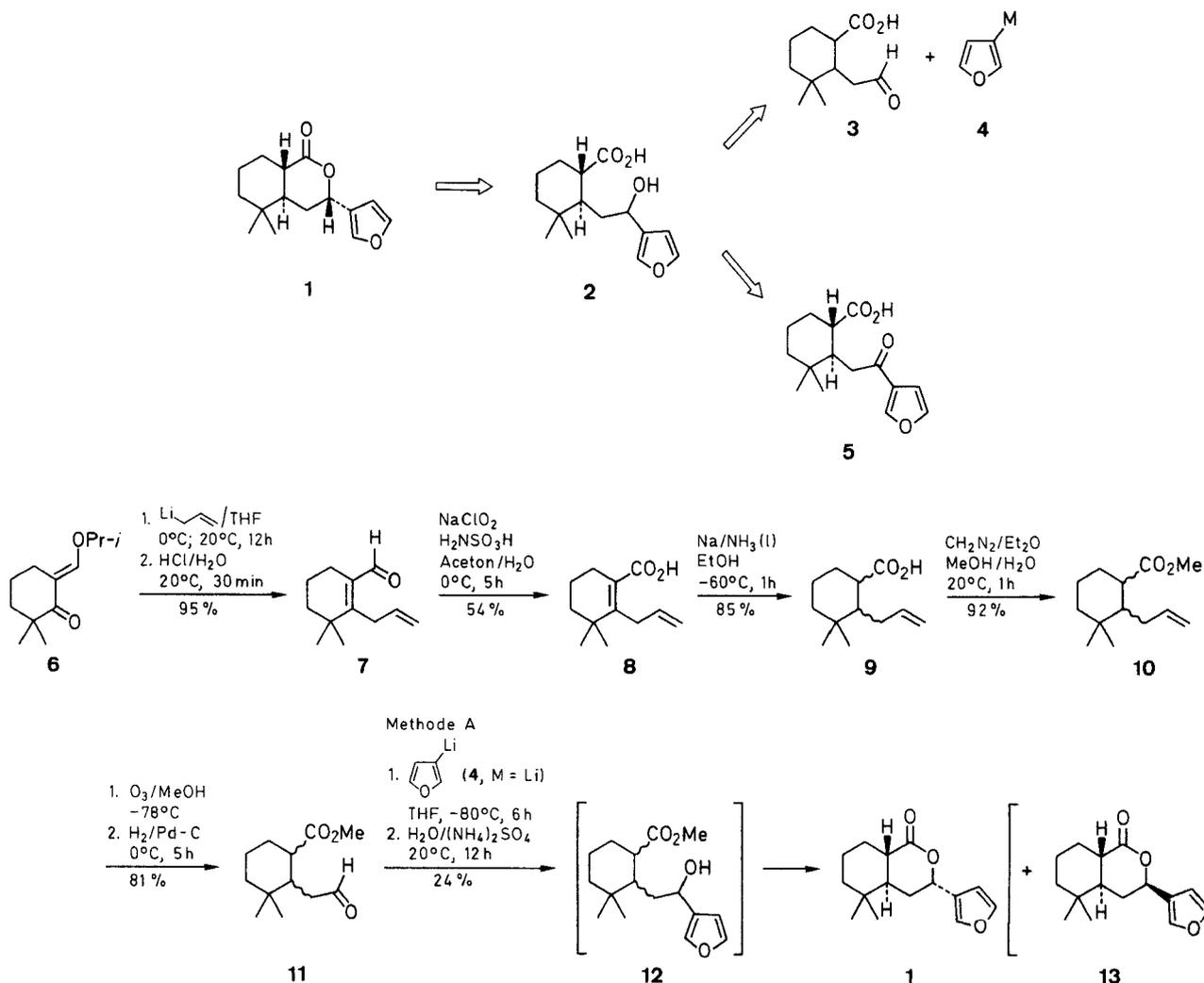
Two routes are developed for the synthesis of racemic Ricciocarpin A [(3*R*\*, 4*aS*\*, 8*aR*\*)-3-(3-furyl)-5,5-dimethyl-3,4,4*a*,5,6,7,8,8*a*-octahydro-1*H*-2-benzopyran-1-one, **1**] from readily available starting materials, which give access to this new biologically active furano sesquiterpene lactone on a preparative scale.

Moose sind als Reservoir chemisch interessanter und biologisch aktiver Naturstoffe von Bedeutung<sup>1</sup>. Ricciocarpin A (**1**), ein neuartiges bicyclisches Furanosquiterpen-lacton, wurde aus Sterilkulturen des Lebermooses *Ricciocarpus natans* (L.) Corda isoliert<sup>2,3</sup> und besitzt eine bemerkenswert hohe molluscicide Aktivität<sup>4</sup>. Wir berichten nachstehend über Synthesen des racemischen Ricciocarpins A<sup>5</sup>, die seine Gewinnung im präparativen Maßstab und damit ein breites biologisches Screening<sup>6</sup> ermöglichen.

Retroanalyse von **1** ergibt die Hydroxycarbonsäure **2** als Schlüsselverbindung, die auf Derivate der 3,3-Dimethylcyclohexan-1-carbonsäure mit geeignet funktio-

nalierter C<sub>2</sub>-Seitenkette in 2-Position wie **3** und **5** zurückgeführt werden kann. Zur Synthese von **1** werden demgemäß zwei Wege beschriften.

Syntheseroute I geht vom Isopropylenolether des 2-Formyl-6,6-dimethylcyclohexan-1-ons **6** aus, aus dem man (in Anlehnung an eine bekannte Reaktionssequenz<sup>7</sup>) durch Addition von Allyllithium, Enolether-Hydrolyse und Wasser-Eliminierung den 2-allyl-substituierten Cyclohexan-1-aldehyd **7** gewinnt. Der Aldehyd **7** wird durch Natriumchlorit<sup>8</sup> zur Cyclohexan-1-carbonsäure **8** oxidiert, die durch Natrium in flüssigem Ammoniak chemoselektiv an der konjugierten C=C-Doppelbindung reduziert werden kann. Die Cyclohexan-1-carbonsäure **9** (die als *cis/trans*-Stereoisomeren-Gemisch, 1:4, anfällt) wird durch Diazomethan verestert und der Methylester **10** durch Ozonolyse und nachfolgende hydrogenolytische Aufarbeitung – unter Transformation des Allylrestes in die gewünschte C<sub>2</sub>-Aldehyd-Seitenkette – in den Aldehyd-



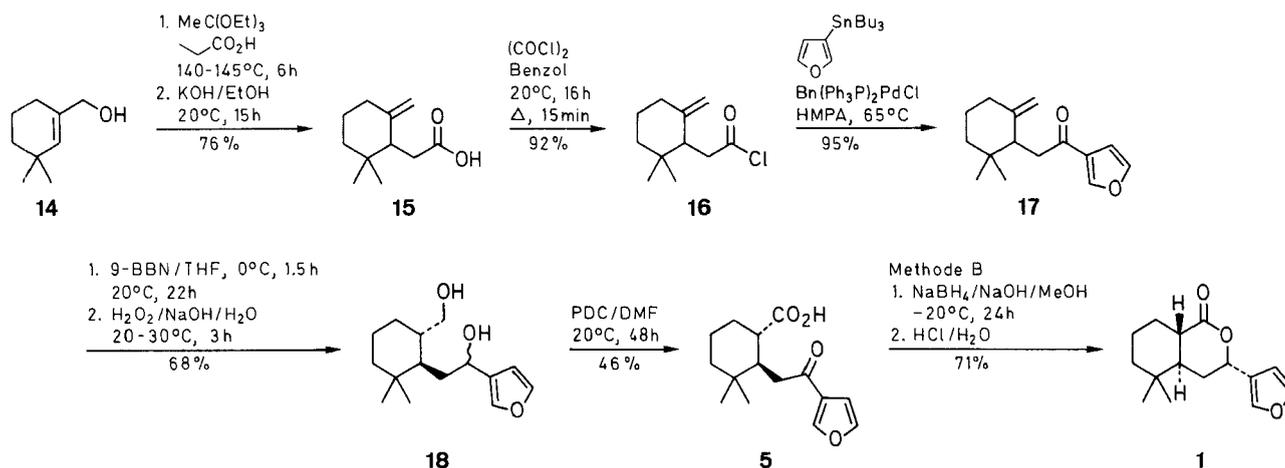


Tabelle. Hergestellte Verbindungen 1, 5, 7–11, 15–18

Pro- dukt	Summen- formel <sup>a</sup>	IR (KBr) <sup>b</sup> $\nu$ (cm <sup>-1</sup> )	<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> /TMS) <sup>c</sup> $\delta$ , $J$ (Hz)
7	C <sub>12</sub> H <sub>18</sub> O (178.3)	1675 (C=O), 1645 (C=C), 1620 (C=C)	1.10 (s, 6H), 1.53, 1.66 (mc, 2H), 2.21 (t, 2H, $J$ = 6.3), 3.31 (d, 2H, $J$ = 6.2), 4.98–5.10 (m, 2H), 5.87–5.95 (m, 1H), 10.01 (s, 1H)
8	C <sub>12</sub> H <sub>18</sub> O <sub>2</sub> (194.3)	3300–2600 (OH), 1680 (C=O), 1640 (C=C), 1610 (C=C)	1.08 (s, 6H), 1.49, 1.64 (mc, 2H), 2.32 (t, 2H, $J$ = 6.3), 3.30 (d, 2H, $J$ = 6.2), 4.92–5.02 (m, 2H), 5.74–5.82 (m, 1H), 12.15 (brs, 1H)
9	C <sub>12</sub> H <sub>20</sub> O <sub>2</sub> (196.3)	3600 (OH), 1710 (C=O), 1645 (C=C)	0.82, 0.92 [s, zus. 3H, Verh. 4 : 1 ( <i>trans/cis</i> )], 0.97, 1.02 (s, zus. 3H, Verh. 4 : 1), 1.28–1.57, 1.88–1.93 (m, zus. 7H), 2.28–2.76 (m, zus. 3H), 4.84–5.00 (m, 2H), 5.76 (mc, 1H), 11.90 (brs, 1H)
10	C <sub>13</sub> H <sub>22</sub> O <sub>2</sub> (210.3)	1740 (C=O), 1640 (C=C)	0.81, 0.91 [s, zus. 3H, Verh. 4 : 1 ( <i>trans/cis</i> )], 0.96, 1.01 (s, zus. 3H, 4 : 1), 1.05–1.97 (m, 7H), 2.23–2.76 (m, zus. 3H), 3.57, 3.61 (s, zus. 3H, 4 : 1), 4.86–4.93 (m, 2H), 5.63–5.71 (m, 1H)
11	C <sub>12</sub> H <sub>20</sub> O <sub>3</sub> (212.3)	2850, 2720 (CH), 1740 (C=O), 1730 (C=O)	0.82 (brs, 3H), 0.94, 1.07 [s, zus. 3H, Verh. 4 : 1 ( <i>trans/cis</i> )], 1.34–2.49 (m, 8H), 2.83 (m, 2H), 3.60, 3.62 (s, zus. 3H, 4 : 1), 9.62, 9.70 (mc, zus. 1H, 4 : 1)
15	C <sub>11</sub> H <sub>18</sub> O <sub>2</sub> (182.3)	1715 (C=O), 1655 (C=C)	0.77, 0.97 (s, 3H), 1.31–1.63 (m, 4H), 2.05, 2.23 (mc, 1H), 2.36–2.52 (m, 2H), 2.55 (dd, 1H, $J_1$ = 15.2, $J_2$ = 2.1), 4.60, 4.78 (brs, 1H), 10.30 (brs, 1H)
16	C <sub>11</sub> H <sub>17</sub> ClO (200.7)	1810 (C=O), 1655 (C=C)	0.80, 0.99 (s, 3H), 1.32–1.65 (m, 4H), 2.07, 2.21 (mc, 1H), 2.49 (dd, 1H, $J_1$ = 10.3, $J_2$ = 4.2), 2.97, 3.06 (dd, $J_1$ = 10.3, $J_2$ = 4.2, $J_3$ = 16.1), 4.62, 4.85 (brs, 1H)
17	C <sub>15</sub> H <sub>20</sub> O <sub>2</sub> (232.3)	1665 (C=O), 1645 (C=C)	0.84, 0.98 (s, 3H), 1.36–1.66 (m, 4H), 2.07, 2.21 (mc, 1H), 2.66 (dd, 1H, $J_1$ = 4.1, $J_2$ = 9.8), 2.82, 2.92 (dd, $J_1$ = 4.1, $J_2$ = 9.8, $J_3$ = 15.8), 4.44, 4.71 (brs, 1H), 6.77, 7.43, 8.06 (m, 1H)
18	C <sub>15</sub> H <sub>24</sub> O <sub>3</sub> (252.4)	3320 (OH)	0.70–2.15 (m, 16H), 2.60–4.80 (m, 5H), 6.37 (brs, 1H), 7.34 (mc, 2H) <sup>d</sup>
5	C <sub>15</sub> H <sub>20</sub> O <sub>4</sub> (264.3)	3420 (OH), 1700 (C=O), 1670 (C=O)	0.85, 0.89 (s, 3H), 1.30–1.63 (m, 5H), 1.90 (mc, 1H), 2.32 (m, 2H), 2.60, 2.75 (dd, 1H, $J_1$ = 16.8, $J_2$ = 9.4, $J_3$ = 4.2), 6.72, 7.38, 8.02 (m, 1H), 9.30 (brs, 1H)
1	C <sub>15</sub> H <sub>20</sub> O <sub>3</sub> (248.3)	1725 (C=O)	0.93 (s, 6H), 1.19 (ddd, 1H, $J_1$ = $J_2$ = 14.0, $J_3$ = 4.1), 1.33 (mc, 1H), 1.44–1.72 (m, 4H), 1.93 (ddd, 1H, $J_4$ = 4.6, $J_5$ = 14.4, $J_6$ = 6.9), 2.06 (ddd, 1H, $J_5$ = 14.4, $J_7$ = $J_8$ = 9.5), 2.20 (mc, 1H), 2.41 (ddd, 1H, $J_9$ = $J_{10}$ = 12.1, $J_{11}$ = 3.5), 5.28 (dd, 1H, $J_4$ = 4.6, $J_7$ = 9.5), 6.41, 7.42, 7.44 (mc, 1H)

<sup>a</sup> Zufriedenstellende Mikroanalysen erhalten: C  $\pm$  0.3, H  $\pm$  0.3. Die Massenspektren (aufgenommen mit den Geräten MAT 311 und MAT 90 der Fa. Finnigan MAT) der erhaltenen Produkte zeigen korrekte Molmassen, auf ihre vollständige Wiedergabe wird verzichtet.

<sup>b</sup> IR-Spektren: Gerät Acculab 8 (Fa. Beckman).

<sup>c</sup> <sup>1</sup>H-NMR-Spektren: Gerät AM 400 (Fa. Bruker).

<sup>d</sup> Das sehr komplexe und nicht vollständig aufgelöste <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum ist vereinfacht wiedergegeben und läßt nur eine grobe Abschätzung des Diastereomeren-Verhältnisses *trans/cis* > 5 : 1 zu.

Zur weiteren Charakterisierung von **18** wird das Massenspektrum angegeben: MS (CI; Isobutan, 120 eV):  $m/z$  (%) = 252 (9, M<sup>+</sup>), 234 (7), 123 (5), 111 (11), 97 (23), 88 (10), 86 (70), 84 (100), 82 (14), 69 (14), 67 (14).

ester **11** übergeführt. Dieser reagiert mit 3-Furyllithium (**4**, M = Li) in mäßigen Ausbeuten (wohl via Hydroxyester **12**) zu einem Gemisch zweier stereoisomerer Lactone, das nach Auftrennung durch MPLC und fraktionierte Kristallisation als Hauptprodukt Ricciocarpin A (**1**) liefert<sup>9</sup>.

Syntheseroute II geht vom 3,3-Dimethyl-1-cyclohexen-1-methanol (**14**)<sup>10</sup> aus, das durch [3.3]-sigmatrope Claisen-Reaktion mit Triethylorthoacetat und nachfolgende Verseifung mit Kaliumhydroxid die direkte Einführung der C<sub>2</sub>-Seitenkette in 2-Position unter Bildung der Carbonsäure **15** ermöglicht. Aus **15** erhält man nach Überfüh-

ring in das Säurechlorid **16** mittels Oxalylchlorid und Umsetzung mit (3-Furyl)-tributylstannan in Gegenwart von Benzyl-bis(triphenylphosphin)-palladium(II)-chlorid das 3-Furylketon **17** ( $\pm$ -Pallescensin, Naturstoff aus *Pictyodendrilla cavernosa*<sup>11</sup>). Umsetzung von **17** mit 9-Borabicyclo[3.3.1]nonan (9-BBN) und nachfolgend mit Wasserstoffperoxid/Natronlauge liefert unter Hydroborierung/Oxidation der Doppelbindung und Reduktion der Carbonyl-Funktion das Diol **18**, dessen Oxidation mit Pyridinium-dichromat (PDC) die (in Bezug auf die vicinalen Cyclohexan-1,6-Substituenten einheitlich trans-konfigurierte<sup>12</sup>) Ketocarbonsäure **5**. Reduktion von **5** mit Natriumborhydrid ergibt (vermutlich durch spontane Lactonisierung der intermediär gebildeten Hydroxysäure **2**) als einziges Produkt das racemische Ricciocarpin A (**1**).

Das auf beiden Wegen erhaltene Syntheseprodukt stimmt in allen spektroskopischen Daten mit dem Naturstoff überein. Die Gesamtausbeuten betragen 6.5% via Route I (bezogen auf **6** über 6 Stufen) und 20% via Route II (bezogen auf **14** über 6 Stufen).

Die Schmelzpunkte sind mit dem Gerät nach Dr. Tottoli (Fa. Büchi) bestimmt und nicht korrigiert. Reaktionsabläufe und Produktreinheit werden durch Dünnschichtchromatographie (DC) auf Kieselgelfolie (Kieselgel HF<sub>254</sub> nach Stahl, Fa. Merck) kontrolliert. Für die Säulenchromatographie wird Kieselgel der Fa. ICN Biomedicals (Korngröße 0.063–0.20 mm) verwendet.

#### 2-Allyl-3,3-dimethyl-cyclohex-1-en-1-carbaldehyd (7):

Zu Li-Schnitzeln (6.00 g, 0.68 mol) in wasserfreiem THF (250 mL) tropft man unter Rühren und Kühlen die Lösung von Phenylallyl-ether<sup>13</sup> (41.0 g, 0.31 mol) in wasserfreiem THF (100 mL) so zu, daß die Innentemperatur  $-5^{\circ}\text{C}$  nicht übersteigt. Man rührt 6 h bei dieser Temperatur, dekantiert vom unumgesetzten Li ab und tropft die so erhaltene Allyllithium-Lösung zu einer Lösung von 2-Isopropoxymethylen-6,6-dimethylcyclohexan-1-on (**6**<sup>7</sup>; 27.0 g, 0.14 mol) in wasserfreiem THF (70 mL) unter Rühren so zu, daß die Innentemperatur  $0^{\circ}\text{C}$  nicht überschreitet. Nach beendeter Zugabe wird 12 h bei  $+20^{\circ}\text{C}$  gerührt. Danach wird auf Eis (ca. 500 g) gegossen, mit 6N HCl angesäuert und 30 min bei  $+20^{\circ}\text{C}$  gerührt. Man extrahiert mit Et<sub>2</sub>O ( $3 \times 100$  mL); die vereinigten Et<sub>2</sub>O-Extrakte werden mit 2N NaOH ( $3 \times 100$  mL), danach mit H<sub>2</sub>O (150 mL) gewaschen und getrocknet (MgSO<sub>4</sub>). Das Solvens wird im Vakuum abgezogen und der Rückstand durch fraktionierte Destillation gereinigt; Ausbeute: 23.6 g (95%) **7**, farbloses Öl, bp  $60-62^{\circ}\text{C}/0.3$  Torr.

#### 2-Allyl-3,3-dimethylcyclohex-1-en-1-carbonsäure (8):

Der Aldehyd **7** (23.5 g, 0.13 mol) und Amidosulfonsäure (18.8 g, 0.19 mol) werden in einem Gemisch von Aceton (1200 mL) und H<sub>2</sub>O (1 L) gelöst. Bei  $0^{\circ}\text{C}$  wird unter Rühren NaClO<sub>2</sub> (21.2 g, 0.33 mol) in kleinen Portionen eingetragen. Nach 5 h wird die Lösung im Vakuum (Badtemperatur  $30-40^{\circ}\text{C}$ ) auf ca. 200 mL eingengt; man fügt bei  $0^{\circ}\text{C}$  eine ges. Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-Lösung in H<sub>2</sub>O (80 mL) zu, rührt 10 min und extrahiert mit EtOAc ( $3 \times 100$  mL). Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. aq Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> ( $2 \times 50$  mL), H<sub>2</sub>O (50 mL) und ges. aq NaCl (50 mL) gewaschen und getrocknet (MgSO<sub>4</sub>). Nach Abziehen des Solvens im Vakuum wird der Rückstand aus Petrolether ( $35-60^{\circ}\text{C}$ ) umkristallisiert; Ausbeute: 13.6 g (54%) **8**, farblose Blättchen, mp  $71.5-73^{\circ}\text{C}$ .

#### 2-Allyl-3,3-dimethylcyclohexan-1-carbonsäure (9):

Die Lösung der Carbonsäure **8** (11.6 g, 60.0 mmol) in wasserfreiem EtOH (75 mL) wird langsam zu flüssigem NH<sub>3</sub> (300 mL) zugepumpt. Zu der erhaltenen Suspension gibt man Na (4.53 g, 198 mmol) in kleinen Stücken und beläßt nach beendeter Zugabe 1 h bei  $-60^{\circ}\text{C}$  (Verschwinden der Blaufärbung). Danach versetzt

man portionsweise mit NH<sub>4</sub>Cl (10.6 g, 198 mmol) und läßt NH<sub>3</sub> abdampfen, das restliche Solvens wird im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird in H<sub>2</sub>O (100 mL) aufgenommen, mit konz. HCl angesäuert und mit Et<sub>2</sub>O ( $5 \times 50$  mL) extrahiert. Die vereinigten Et<sub>2</sub>O-Extrakte werden mit ges. aq NaCl (70 mL) gewaschen und getrocknet (MgSO<sub>4</sub>). Nach Abziehen des Solvens im Vakuum wird der Rückstand durch Chromatographie (Kieselgel, Eluens Petrolether ( $35-60^{\circ}\text{C}/\text{Et}_2\text{O}$ , 3:2) gereinigt; Ausbeute: 10.1 g (85%) **9**, farbloses Öl (*cis/trans*-Isomeren-Gemisch 1:4 nach <sup>1</sup>H-NMR).

#### 2-Allyl-3,3-dimethylcyclohexan-1-carbonsäuremethylester (10):

Die Lösung der Carbonsäure **9** (9.80 g, 50.0 mmol) in MeOH/H<sub>2</sub>O-Gemisch (10:1, 200 mL) wird mit CH<sub>2</sub>N<sub>2</sub>-Lösung in Et<sub>2</sub>O (bereitet aus Nitrosomethylharnstoff (22.0 g, 0.21 mol) nach Lit.<sup>14</sup>) versetzt. Nach 1 h wird der Überschuß CH<sub>2</sub>N<sub>2</sub> durch Zugabe von AcOH zerstört, die Solventien werden im Vakuum abgezogen und der Rückstand wird in Et<sub>2</sub>O (100 mL) aufgenommen. Die Et<sub>2</sub>O-Lösung wird mit gesättigter NaCl-Lösung (50 mL) gewaschen und getrocknet (MgSO<sub>4</sub>). Nach Abziehen des Solvens wird das Rohprodukt durch fraktionierte Destillation im Vakuum gereinigt; Ausbeute: 9.65 g (92%) **10**, farbloses Öl, bp  $75-76^{\circ}\text{C}/2$  Torr (*cis/trans*-Isomeren-Gemisch 1:4 nach <sup>1</sup>H-NMR).

#### 2-(Formylmethyl)-3,3-dimethylcyclohexan-carbonsäuremethylester (11):

Die Lösung des Esters **10** (9.46 g, 45.0 mmol) in wasserfreiem MeOH (225 mL) wird bei  $-78^{\circ}\text{C}$  mit einer Einleitungsrate von ca. 2 mmol/min ozonisiert. Sobald die (zunächst farblose) Lösung eine schwach blaue Farbe annimmt, wird die Ozon-Einleitung beendet und überschüssiges O<sub>3</sub> durch Zuleiten von N<sub>2</sub> ausgetrieben. Danach wird das Reaktionsgemisch mit Pd-C (5%, 1.50 g) versetzt und bei  $0^{\circ}\text{C}$  und einem H<sub>2</sub>-Überdruck von 1.5 bar hydriert. Nach ca. 5 h ist die H<sub>2</sub>-Aufnahme beendet, danach wird vom Katalysator abfiltriert und das Solvens im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird durch Chromatographie (Kieselgel, Eluens Petrolether ( $35-60^{\circ}\text{C}/\text{Et}_2\text{O}$ , 2:1) gereinigt; Ausbeute: 7.74 g (81%) **11**, farbloses Öl; alternativ kann durch Vakuum-Destillation gereinigt werden, bp  $81-82^{\circ}\text{C}/0.5$  Torr (*cis/trans*-Isomeren-Gemisch nach <sup>1</sup>H-NMR).

#### (6,6-Dimethyl-2-methylcyclohexyl)essigsäure (15):

Das Gemisch von 3,3-Dimethyl-1-cyclohexen-1-methanol (**14**<sup>10</sup>; 28.0 g, 0.20 mol), Orthoessigsäuretriethylester (228 g, 1.40 mol) und Propionsäure (1.00 g, 13.4 mmol) wird auf  $+140-145^{\circ}\text{C}$  erhitzt und das entstehende EtOH kontinuierlich über eine Füllkörper-Kolonnen abdestilliert. Jeweils nach 1.5 h wird weitere Propionsäure (je 0.40 g, 5.40 mmol) zugesetzt. Nach 6 h Reaktionsdauer wird der Überschuß Orthoacetat bei Normaldruck abdestilliert. Der Rückstand wird mit einer Lösung von KOH (40.0 g, 0.71 mol) in EtOH (220 mL) versetzt und 15 h bei  $+20^{\circ}\text{C}$  gerührt. Man gießt in H<sub>2</sub>O (200 mL) und extrahiert mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ( $3 \times 100$  mL). Die wäßrige Phase wird mit konz. HCl angesäuert und mit Et<sub>2</sub>O ( $3 \times 100$  mL) extrahiert, die vereinigten Et<sub>2</sub>O-Extrakte werden getrocknet (MgSO<sub>4</sub>). Nach Abdestillation des Solvens im Vakuum verbleibt das Produkt als gelbliches Öl, das beim Abkühlen erstarrt und für die weitere Umsetzung genügend rein ist; Ausbeute: 27.7 g (76%) **15**, mp  $34-35^{\circ}\text{C}$ ; die analytische Probe wird durch Kugelrohr-Destillation gereinigt, bp  $130^{\circ}\text{C}/0.015$  Torr (Ofentemperatur).

#### (6,6-Dimethyl-2-methylcyclohexyl)acetyl-chlorid (16):

Zur Lösung der Carbonsäure **15** (23.6 g, 0.13 mol) in wasserfreiem Benzol (200 mL) wird unter Rühren Oxalylchlorid (25.2 g, 0.20 mol) zugepumpt. Nach beendeter Zugabe wird 16 h bei  $+20^{\circ}\text{C}$  gerührt und zur Vervollständigung der Reaktion 15 min zum Sieden erhitzt. Danach wird das Solvens und der Überschuß (COCl)<sub>2</sub> im Vakuum abgezogen und der Rückstand durch Vakuum-Destillation gereinigt; Ausbeute: 24.2 g (92%) **16**, farblose Flüssigkeit, bp  $72-73^{\circ}\text{C}/2$  Torr.

#### (6,6-Dimethyl-2-methylcyclohexyl)methyl-(3-furyl)-keton [(±)-Pallescensin] (17):

Zur Lösung des Säurechlorid **16** (21.2 g, 0.10 mol) in wasserfreiem Hexamethylphosphorsäuretriimid (HMPA, 100 mL) fügt man (3-Furyl)-tributylstannan<sup>15</sup> (39.2 g, 0.11 mol) und Benzyl-

bis(triphenylphosphin)-palladium(II)-chlorid<sup>16</sup> (0.48 g, 0.63 mmol) und erwärmt auf +65°C, bis sich das Gemisch durch Auscheidung von elementarem Pd schwarz verfärbt. Nach dem Abkühlen wird mit Et<sub>2</sub>O (700 mL) aufgenommen, mit ges. aq NaCl (2 × 350 mL) gewaschen und getrocknet (MgSO<sub>4</sub>). Nach Abziehen des Solvens im Vakuum wird mit Petrolether (35–60°C) aufgenommen und durch Schnellfiltration über Kieselgel (150 g) gereinigt, das Produkt wird durch Petrolether/Et<sub>2</sub>O (1:1) eluiert. Nach Tieftemperatur-Umkristallisation aus Pentan erhält man 23.0 g (95%) **17**, farblose Nadeln, mp 55–56°C (Lit.<sup>12</sup>: mp 53–54°C).

### 3-[2-(2-Hydroxymethyl-6,6-dimethylcyclohexyl)-1-hydroxyethyl]-furan (**18**):

Zur Lösung des Ketons **17** (21.3 g, 91.7 mmol) in wasserfreiem THF (200 mL) tropft man unter Rühren bei +3°C 9-BBN (0.5 molare Lösung in THF, 400 mL = 0.20 mol), man beläßt anschließend 1.5 h bei 0°C und bei +20°C. Die gelbe Lösung wird mit 3 N NaOH (100 mL) versetzt; dann wird 30% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (100 mL) unter intensivem Rühren so zutropft, daß die Innentemperatur +30°C nicht überschreitet. Nach 3 h Rühren bei +20°C wird mit ges. aq Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> versetzt, die Phasen werden getrennt und die wäßrige Phase wird mit Et<sub>2</sub>O (2 × 150 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. aq NaCl (100 mL) gewaschen und getrocknet (MgSO<sub>4</sub>). Nach Abziehen der Solventien im Vakuum wird durch Chromatographie (Kieselgel) gereinigt; unpolare Verunreinigungen werden durch Petrolether (35–60°C)/Et<sub>2</sub>O 1:1, das Produkt wird durch Et<sub>2</sub>O eluiert; Ausbeute: 15.7 g (68%) **18**, farbloses Öl.

### 2-[2-(3-Furyl)-2-oxoethyl]-2,2-dimethylcyclohexan-1-carbonsäure (**5**):

Zur Lösung von PDC<sup>17</sup> (108 g, 0.29 mol) in wasserfreiem DMF (300 mL) tropft man unter Rühren bei +20°C die Lösung des Diols **18** (13.5 g, 53.4 mmol) in wasserfreiem DMF (100 mL), danach wird 48 h bei +20°C gerührt. Man gießt in Eiswasser (1 L), säuert mit 20% H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> an und extrahiert mit Et<sub>2</sub>O (4 × 250 mL). Die vereinigten Et<sub>2</sub>O-Extrakte werden mit ges. aq NaCl (3 × 200 mL) gewaschen, getrocknet (MgSO<sub>4</sub>), auf ein Volumen von ca. 300 mL eingengt und mit ges. aq NaHCO<sub>3</sub> (4 × 150 mL) extrahiert. Die vereinigten NaHCO<sub>3</sub>-Extrakte werden mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 mL) gewaschen, durch Zugabe von 6 N HCl angesäuert, mit NaCl gesättigt und mit Et<sub>2</sub>O (4 × 150 mL) extrahiert. Die vereinigten Et<sub>2</sub>O-Extrakte werden getrocknet (MgSO<sub>4</sub>), das Solvens wird im Vakuum abgezogen und der Rückstand durch Tieftemperatur-Kristallisation aus MeOH gereinigt; Ausbeute: 6.50 g (46%) **5**, farblose Kristalle, mp 131–132°C.

### (3R\*,4aS\*,8aR\*)-3-(3-Furyl)-5,5-dimethyl-3,4,4a,5,6,7,8,8a-octa-hydro-1H-2-benzopyran-1-on [(±)-Ricciocarpin A] (**1**)<sup>18</sup>:

Methode A: aus dem Aldehyd **11**: Die Lösung von 3-Bromfuran (3.38 g, 24.0 mmol) in wasserfreiem THF (30 mL) wird bei –80°C zu BuLi (1.6 molare Lösung in Hexan, 15.0 mL = 24.0 mmol) gegeben. Nach 10 min wird die so erhaltene Lösung von 3-Furyllithium (**4**, M = Li) in einen kühlbaren Tropftrichter übergeführt und unter Rühren zu einer Lösung des Aldehydes **11** (4.25 g, 20.0 mmol) in wasserfreiem THF (30 mL) bei –80°C zutropft. Nach 6 h bei –80°C läßt man auf +20°C kommen, fügt ges. aq (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (40 mL) zu und rührt 12 h bei +20°C. Man extrahiert mit Et<sub>2</sub>O (3 × 50 mL), wäscht die vereinigten Et<sub>2</sub>O-Extrakte mit ges. aq NaCl (50 mL) und trocknet (MgSO<sub>4</sub>). Nach Abziehen des Solvens im Vakuum wird der Rückstand durch zweimalige Chromatographie (SiO<sub>2</sub>; zunächst Eluens CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, dann Eluens Petrolether (35–60°C)/Et<sub>2</sub>O, 2:1) vorgereinigt, Ausbeute 2.12 g (36%) eines 2:1-Gemischs von **1** und **13** (<sup>1</sup>H-NMR-spektroskopisch bestimmt). Weitere Reinigung erfolgt durch dreimalige präparative MPLC (Kieselgel, Eluens Petrolether (35–60°C)/Et<sub>2</sub>O, 10:1) mit einer Anreicherung von >90% und Tieftemperatur-Umkristallisation aus *i*-PrOH; Ausbeute: 0.44 g **1**, mp 95–96°C (Lit.<sup>2</sup> mp 95.5–96.5°C).

Methode B: aus der Ketosäure **5**: Zur Lösung der Ketosäure **5** (6.00 g, 22.7 mmol) in MeOH (125 mL) gibt man NaOH (1.65 g, 41.2 mmol), gelöst in H<sub>2</sub>O (5.0 mL), und kühlt auf –20°C ab. Unter Rühren wird NaBH<sub>4</sub> (4.45 g, 0.12 mol) portionsweise eingetragen, danach läßt man langsam auf +20°C kommen. Nach 24 h gießt man in Eiswasser (500 mL), säuert mit 6 N HCl an, sättigt mit NaCl und extrahiert mit EtOAc (4 × 100 mL). Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. aq NaCl (100 mL) gewaschen und getrocknet (MgSO<sub>4</sub>). Nach Abziehen des Solvens im Vakuum wird zunächst durch Chromatographie (Kieselgel, Eluens Petrolether (35–60°C)/Et<sub>2</sub>O, 1:1), dann durch Umkristallisation aus MeOH gereinigt; Ausbeute: 4.10 g (71%) **1**, farblose Nadeln, mp 95–96°C. Die spektroskopischen Daten des Synthese-Produkts stimmen mit den Angaben in Lit.<sup>2</sup> überein.

Received: 11 March 1991; revised: 22 May 1991

- (1) Zinsmeister, H.D.; Becker, H.; Eicher, Th. *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 134. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 130.
- (2) Becker, H. in: *Bryophytes, their Chemistry and Chemical Taxonomy*, Zinsmeister, H.D.; Mues, R. (eds.), Clarendon Press, Oxford, 1990, p. 343.
- (3) Wurzel, G. *Dissertation*, Universität des Saarlandes, 1989.
- (4) Wurzel, G.; Becker, H.; Eicher, Th.; Tiefensee, K. *Planta Med.* **1990**, *56*, 444.
- (5) Konstitution und relative Konfiguration von **1** wurden mit Hilfe der spektroskopischen Daten zugeordnet, die absolute Konfiguration des (optisch aktiven) Naturstoffes ist bislang unbekannt, vgl. Lit.<sup>2</sup>; auch das Racemat ist biologisch aktiv.
- (6) Wir danken der BASF Ludwigshafen (Landwirtschaftliche Versuchsstation Limburgerhof, Dir. Dr. D. Mangold) für die großzügige Unterstützung dieser Arbeiten.
- (7) Rosenberger, M.; Neukom, C. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 1782.
- (8) Nach der Methodik von Lindgren, B.O.; Nilsson, T. *Acta Chem. Scand.* **1973**, *27*, 888.
- (9) Daneben erhält man ein Isomer, dem aufgrund der spektroskopischen Daten die Struktur **13** eines C-3-Epimeren von **1** zugeordnet werden kann (Herrmann, M., unveröffentlichte Versuche, Saarbrücken 1990). *cis*-Verknüpfte stereoisomere Lactone werden – möglicherweise infolge Äquilibrierung bei Aufarbeitung und Trennung unter Begünstigung der thermodynamisch stabileren *trans*-Produkte **1,13** – nicht isoliert.
- (10) Seifert, P.; Schinz, H. *Helv. Chim. Acta* **1951**, *34*, 728.
- (11) Baker, R.; Cottrell, F.; Ravenscroft, P.D.; Swain, C.J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1985**, 2463.
- (12) Auch bei anderen von **15** abgeleiteten Systemen wird hohe *trans*-Selektivität bei der Hydroborierung mit 9-BBN beobachtet (Massonne, K., unveröffentlichte Versuche, Saarbrücken, 1990).
- (13) Claisen, L. *Liebigs Ann. Chem.* **1919**, *78*, 418.
- (14) Tietze, L.-F.; Eicher, Th. *Reaktionen und Synthesen im organisch-chemischen Praktikum*, Thieme, Stuttgart, 1981, p. 230.
- (15) Pinhey, T.; Roche, E.G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1988**, 2415.
- (16) Fitton, P.; McKeon, J.E.; Ræam, B.C. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1969**, 370.
- (17) Tietze, L.-F.; Eicher, Th. *Reaktionen und Synthesen im organisch-chemischen Praktikum*, Thieme, Stuttgart, 1981, p. 86.
- (18) Zur Bezeichnung der relativen Stereochemie racemischer Verbindungen mit mehr als zwei stereogenen Zentren siehe *IUPAC, Nomenclature of Organic Chemistry, Sect. A–F and H*, Pergamon Press, Oxford, 1979, p. 482.