

Ungesättigte Lactone mit steroidanalogem Grundgerüst, VII¹⁾

Optisch aktive Bufadienolide der Perhydrostilben-Reihe

Wolfgang Kreiser^{*)} und Günter Neef

Institut für Organische Chemie der Technischen Universität,
D-33 Braunschweig, Schleinitzstraße

Eingegangen am 4. Oktober 1973

Die Synthese der optisch aktiven α -Pyrone **1** und **10** wird auf zwei unabhängigen Wegen beschrieben. Die erste Reaktionsfolge (**6** $\rightarrow$ **7** $\rightarrow$ **8** $\rightarrow$ **9** $\rightarrow$ **10**) macht mehrfach vom Horner-Olefinierungsverfahren Gebrauch, die zweite (**12** $\rightarrow$ **13** $\rightarrow$ **14** $\rightarrow$ **15** $\rightarrow$ **1**) kombiniert eine Vilsmeier-Formylierung mit Olefinierungsschritten.

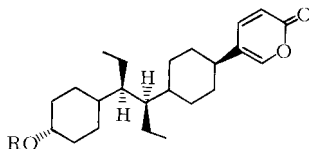
Unsaturated Lactones with Steroidal-Type Backbone, VII¹⁾. — Optically Active Bufadienolides in the Perhydrostilbene Series

The synthesis of optically active α -pyrones **1** and **10** by two independent routes is described. The first route (**6** $\rightarrow$ **7** $\rightarrow$ **8** $\rightarrow$ **9** $\rightarrow$ **10**) involves repeated use of Horner olefinations; the second (**12** $\rightarrow$ **13** $\rightarrow$ **14** $\rightarrow$ **15** $\rightarrow$ **1**) affords **1** by Vilsmeier formylation and olefination.

Die Erschließung neuer Zugänge zu Bufadienoliden stellt sowohl aus synthetischen als auch aus biologischen Gründen eine wichtige Aufgabe im Bereich der herzaktiven Prinzipien dar. Die wenigen bekannten Synthesen von α' -Pyronorsteroiden²⁾ gehen von der C₂-Seitenkette geeignet substituierter Pregnanderivate aus. Die restlichen drei Kohlenstoffatome des Heterocyclus werden gewöhnlich in zwei Schritten eingeführt, wobei in der Regel die entscheidende Zwischenstufe aus einem verkappten Malondialdehyd besteht.

Wir streben in unseren Untersuchungen den Ersatz des Steroidgrundgerüsts durch ein Perhydrostilben-System an, um durch dessen hohe konformative Flexibilität die extreme Giftigkeit der Naturstoffe zu verringern. Unter solchem Aspekt erscheint die Synthese des 5-substituierten α' -Pyrons **1** sinnvoll.

(*R*, *R*)-**1a**: R = H
(*R*, *R*)-**1b**: R = Ac



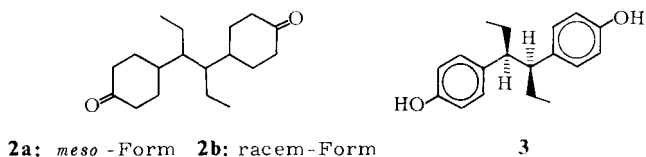
^{*)} Korrespondenz bitte an diesen Autor richten.

1) VI. Mitteilung: W. Kreiser und H.-U. Warnecke, Liebigs Ann. Chem. **1973**, 2078.

2) 2a) D. Bertin, L. Nédélec, J. Mathieu und M. L. Velluz, C. R. H. Acad. Sci. **253**, 1219 (1961). — 2b) F. Sondheimer, W. McCrae und W. G. Salmond, J. Amer. Chem. Soc. **91**, 1228 (1969). — 2c) U. Stache, K. Radsch, W. Fritsch, W. Haede, H. Kohl und H. Ruschig, Liebigs Ann. Chem. **750**, 149 (1971).

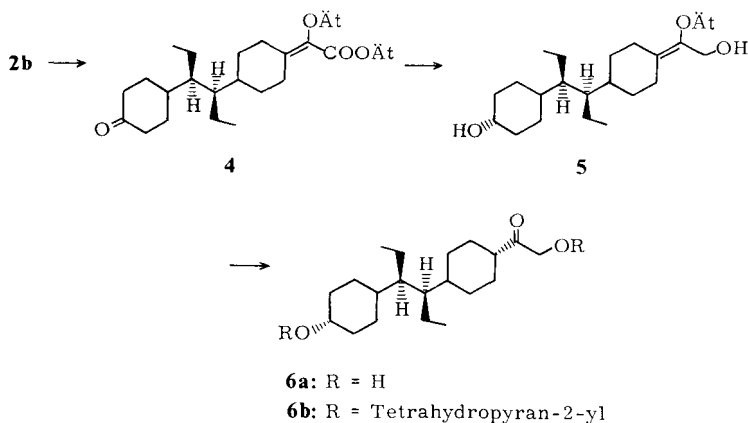
Verbindung **1** verfügt über zwei Asymmetriezentren und ist somit in zwei diastereomeren Konfigurationen darstellbar. Die Synthese von *erythro*-**1** aus dem *meso*-Diketon **2a** wurde kürzlich beschrieben¹⁾; hier soll über die Darstellung von *threo*-**1** aus *racem*-Diketon **2b** berichtet werden, für die ein andersartiges Aufbauschema verwandt wurde.

Zusätzliche Information über die Struktur-Wirkung-Beziehung hoffen wir durch die biologischen Tests mit beiden Enantiomeren von *threo*-**1** zu erhalten. (In diesem Zusammenhang sei auf die ausgeprägt unterschiedliche oestrogene Wirkung der beiden Enantiomeren des Hexoestrols **3**, dem ungesättigten Analogon des Perhydrostilben-grundkörpers, hingewiesen³⁾.)



Die nachfolgend beschriebenen Synthesen von **1** und **10** wurden darum sowohl für das Racemat als auch für beide Antipoden vorgenommen. Der völligen Gleichartigkeit der Ergebnisse wegen wird jedoch künftig nur jeweils ein Enantiomeres charakterisiert; die Formeln chiraler Molekeln vorliegender Arbeit geben exakte Konfigurationsverhältnisse wieder, weil die absolute Konfiguration des Ausgangsmaterials (–)-**2b** mit *R,R*-Konfiguration bekannt ist⁴⁾.

Die Überführung von (–)-**2b** in das (–)-Ketodiol **6a** erfolgt im Prinzip nach dem für das Racemat angegebenen⁵⁾ Verfahren.



Dazu wird aus (–)-(*R,R*)-**2b** durch partielle Umsetzung mit Diäthylphosphono-äthoxyessigsäure-äthylester in 65proz. Ausbeute der rechtsdrehende Ketoester **4** gewonnen. Dessen Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid liefert in 85proz. Ausbeute den gleichfalls rechtsdrehenden Alkohol **5** mit äquatorial-ständiger Hydroxyfunktion neben 8,5% axialem Alkohol. Nimmt man die Reduktion mit Diisobutyl-

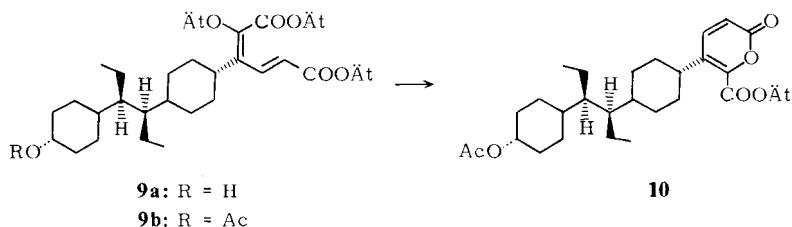
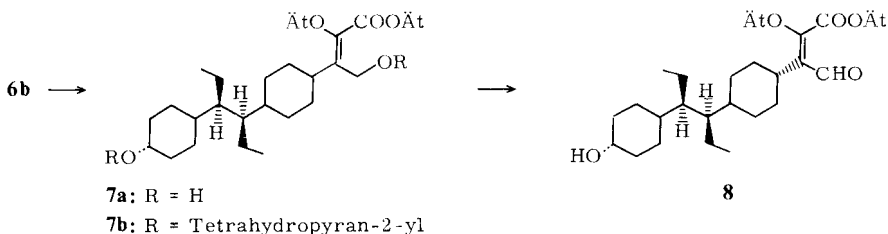
³⁾ F. v. Wessely und H. Welleba, Chem. Ber. **74**, 777 (1941).

⁴⁾ W. Kreiser und G. Neef, Tetrahedron Lett. **1970**, 2985.

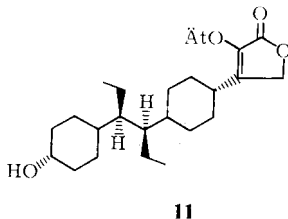
⁵⁾ W. Kreiser, H.-U. Warnecke und G. Neef, Liebigs Ann. Chem. **1973**, 2071.

aluminiumhydrid vor, so resultieren 74% **5** mit äquatorialer und 25.5% mit axialer Hydroxygruppe. In keinem Fall ließ sich der in der Literatur häufig angegebene⁶⁾ reduktive Angriff auf die C=C-Bindung nachweisen. Nur der äquatorial-ständige Alkohol (+)-(R,R)-**5** wurde in die Enolätherspaltung mit Oxalsäure/Methanol eingesetzt, wobei fast quantitativ (–)-(R,R)-**6a** resultierte.

Die weitere Planung sah eine nochmalige Umsetzung von Diäthylphosphono-äthoxyessigsäure-äthylester mit der Bis(tetrahydropyranyloxy)-Verbindung (R,R)-**6b** zu (R,R)-**7b** vor sowie Abspaltung beider Schutzgruppen zu (R,R)-**7a** und selektive Allyloxidation zu (–)-(R,R)-**8**. Weiterhin hofften wir, durch erneute Horner-Olefierung mit Diäthylphosphonoessigsäure-äthylester zu (R,R)-**9a** sowie anschließende Ringschlußreaktion und Decarboxylierung zu (R,R)-**10** zu gelangen.



Tatsächlich lassen sich die beiden ersten Schritte – die Bildung von (R,R)-**6b** und (R,R)-**7b** – glatt und nahezu quantitativ durchführen. Dagegen bereitet die Abspaltung der Schutzgruppen Schwierigkeiten, denn die Behandlung von **7b** mit Salzsäure/Methanol liefert nicht das erwartete Diol **7a** sondern als Produkt eines innermolekularen Ringschlusses das Äthoxybutenolid (–)-(R,R)-**11**.



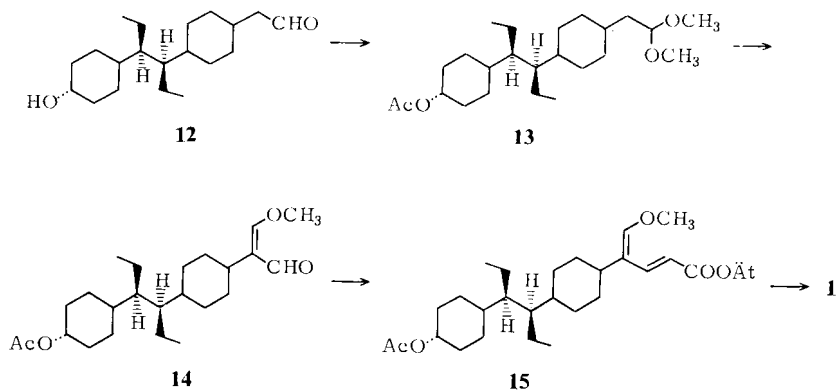
⁶⁾ K. E. Wilson, R. T. Seidner und S. Masamune, Chem. Commun. 1970, 213.

Das zunächst unerwünschte kristalline Produkt **11** erweckte Interesse, weil *Machleidt*^{7a, b)} in jüngster Zeit erstmals über im Heterocyclus substituierte Cardenolide berichtete. Von ihm wurden u. a. 22-Fluor-, 22-Chlor-, 22-Methyl- und 22-Methoxydigoxin hergestellt. Während für das 22-Fluorcardenolid eine Erhöhung der kontraktionsfördernden Wirkung auf den isolierten Meerschweinchenherz-Vorhof beobachtet wird, ist für das 22-Methoxydigoxin die positiv inotrope Wirkung erheblich abgeschwächt. Diesem Befund entspricht die biologische Untersuchung von **11**, für das eine stark negativ inotrope Wirkung gefunden wurde (Herzstillstand).

Für den angestrebten Syntheseweg ist das Äthoxybutenolid **11** unerwünscht; man erzielte schließlich bei Verwendung von Oxalsäure/Methanol zur Tetrahydropyranyl-ätherspaltung ein Verhältnis von **7a** zu **11** wie 3 : 1 als günstigstes Resultat. Versuche, **11** durch oxidative Ringöffnung⁸⁾ erneut in das Syntheschema einzufügen, scheiterten. Die selektive Allyloxidation von **7a** mit Braunstein⁹⁾ gelingt mit ausgezeichneten Ausbeuten ebenso wie die P—O-aktivierte Olefinierung mit Diäthylphosphonoessigsäure-äthylester zu (–)-(R,R)-**9a**.

Um die in **9a** noch vorhandene Hydroxygruppe während des nachfolgenden Cyclisierungsschrittes zu schützen, wird zu **9b** acetyliert. 50ständiges Erhitzen von **9b** mit *p*-Toluolsulfonsäure in Benzol auf Rückflußtemperatur führt nach PSC zum (–)-(R,R)-Bufadienolidcarbonsäure-äthylester **10**. Die Konstitution von **10** ist durch spektroskopische Daten eindeutig bewiesen. Sein langwelliges UV-Maximum zeigt mit 307 nm eine bathochrome Verschiebung gegenüber unsubstituierten Bufadienoliden von ca. 7–9 nm. Da **10** auf diesem Wege nur mit 20proz. Ausbeute anfiel, wurde auf die Decarboxylierung zugunsten eines alternativen Aufbauschemas verzichtet, das sich an das von *Bertin*^{2a)} anlehnt.

Ausgehend von dem als Racemat bereits beschriebenen¹⁰⁾ Aldehyd **12** der *threo*-Reihe planten wir folgendes Aufbauschema:



7) 7a) W. Eberlein, J. Nickl, J. Heider, G. Dahms und H. Machleidt, Chem. Ber. **105**, 3686 (1972). — 7b) W. Fritsch und H. Ruschig, Liebigs Ann. Chem. **655**, 39 (1962).

8) J. Blair, W. R. Logan und G. T. Newbold, J. Chem. Soc. **1956**, 2443.

9) J. Attenburrow, A. F. B. Cameron, J. H. Chapman, R. M. Evans, B. A. Hems, A. B. A. Jansen und T. Walker, J. Chem. Soc. **1952**, 1094.

10) H. H. Inhoffen, W. Kreiser und M. Nazir, Liebigs Ann. Chem. **755**, 1 (1972).

Dazu wurde das linksdrehende **12** mit wenig *p*-Toluolsulfonsäure in Methanol zum Acetal umgewandelt, das (ohne weitere Reinigung) nach Acetylierung 96% linksdrehendes **13** erbrachte. Die anschließende Vilsmeier-Haack-Reaktion führte in 78proz. Ausbeute zum (+)-(R,R)-Methoxyacrolein **14**. Eine Trennung der entstandenen geometrischen Isomeren war hierbei — im Gegensatz zu Erfolgen in analogen Fällen ^{2b}) — nicht möglich.

Für den nächsten Schritt — die Olefinierung mit Diäthylphosphonoessigsäure-äthylester — wurde daher das Isomerengemisch **14** eingesetzt. Es lieferte in 70proz. Ausbeute das (—)-(R,R)-Dien **15**.

Zur Cyclisierung wurde **15** mit *p*-Toluolsulfonsäure und Jod in Benzol gekocht, wobei sich hohe Säurekonzentrationen als vorteilhaft erwiesen. Nach 40 Stunden erhielt man 30% (—)-Acetoxycyclohexadienol **1b**. Die beträchtliche Reaktionsdauer deuten wir derart, daß vor der Cyclisierung Doppelbindungsisomerisierungen stattfinden müssen.

Verseifung mit Methanol, Äther und Salzsäure bei Raumtemperatur ergab linksdrehendes **1a** in 84proz. Ausbeute.

Die Bufadienolide **1a** und **10** wurden spektrometrisch identifiziert. Das im ¹H-NMR-Spektrum bei $\delta = 2.42$ ppm erscheinende Signal für das Proton geminal zum Heterocyclus dient als Hinweis auf eine axiale Anordnung des Pyronringes¹⁾.

Herrn Prof. *Inhoffen* sind wir für vielfältige Hilfe zu Dank verpflichtet. Der *Hoechst AG* gilt unser Dank für materielle Unterstützung.

Experimenteller Teil

Die Elementaranalysen wurden von Fa. I. Beetz ausgeführt. — Zur Messung der IR- und Massenspektren dienen die Geräte IR 5 der Fa. Beckman und MS 9 der Fa. AEI. Die ¹H-NMR-Spektren wurden mit einem Varian-Kernresonanzspektrometer HA-100 aufgenommen (Deuteriochloroform als Lösungsmittel und Tetramethylsilan als innerer Standard). — Zur präparativen Schichtchromatographie (PSC) benutzte man mit Kieselgel PF₂₅₄₊₃₆₆ (Fa. Merck) beschichtete Glasplatten. — „Übliche Aufarbeitung“ bedeutet Ausschütteln mit einem organischen Lösungsmittel, Neutralwaschen der organischen Phase mit NaHCO₃- oder NH₄Cl-Lösung, Trocknen über Na₂SO₄ sowie Verdampfen des Lösungsmittels i. Vak. — Die Schmelzpunkte wurden mit dem Kofler-Mikroheiztisch RCH der Fa. Reichert bestimmt und sind nicht korrigiert.

2-Äthoxy-2-(4-[(1*R*)-äthyl-(2*R*)-(4-oxocyclohexyl)butyl]cyclohexylen)essigsäure-äthylester (**4**). — Zu einer Suspension von 540 mg Natriumhydrid (80proz.) in 10 ml absol. Tetrahydrofuran tropft man bei Raumtemp. eine Lösung von 5 g Diäthylphosphonoäthoxyessigsäure-äthylester und 5 g **2b** in 15 ml absol. Tetrahydrofuran. Anschließend wird noch 1 h bei Raumtemp. gerührt und wie üblich aufgearbeitet. Es bleibt ein gelbliches Öl zurück, das gemäß DC aus drei Substanzen besteht, die durch PSC isoliert werden. Neben 3.9 g (65%) **4** gewinnt man auf diese Weise 1.8 g (20%) Dikondensationsprodukt und 1.5 g Ausgangsmaterial **2b**. Verbindung **4** besitzt folgende Eigenschaften: IR (Film): 1720, 1635 cm⁻¹. — UV (Äthanol): $\lambda_{\max}$ (log ϵ) = 226 nm (4.25527). — Optische Drehung ($c = 2$ in Benzol): $[\alpha]^{25}(\lambda) = +14.5^\circ$ (578), $+17.0^\circ$ (546), $+30.0^\circ$ (436), $+40.0^\circ$ (405), $+61.0^\circ$ (364). — ¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 4.25$ (q, $J = 7$ Hz; Ester-CH₂), 3.70 ppm (q, $J = 7$ Hz; Äther-CH₂). — MS: $m/e = 392$ (M⁺).

C₂₄H₄₀O₄ (392.6) Ber. C 73.43 H 10.27 Gef. C 73.20 H 10.67

2-Äthoxy-2-(4-(1*R*)-äthyl-(2*R*)-(4-hydroxycyclohexyl)butyl)cyclohexylenäthanol (**5**)

a) Eine Lösung von 3.9 g (*R,R*)-**4** in 100 ml absol. Äther wird bei -35°C tropfenweise zu 1.8 g Lithiumaluminiumhydrid gefügt. Nach 1 h bei dieser Temp. wird mit Essigester zersetzt und aufgearbeitet. Nach PSC isoliert man als polarste Zone 3 g (85%) **5** sowie 0.3 g (8.5%) des Isomeren von **5** mit axialer OH-Gruppe.

b) Zu einer unter Stickstoff gerührten Lösung von 3.9 g **4** in 150 ml absol. Benzol werden bei 0°C 30 ml einer 20proz. Lösung von Diisobutylaluminiumhydrid in Hexan (Qualität H der Fa. Schering) mittels Injektionsspritze getropft. Nach 1 h bei Eiskühlung zersetzt man mit Wasser und isoliert wie unter a) beschrieben 2.6 g (74%) **5** neben 0.9 g (25.5%) des Isomeren von **5** mit axialer OH-Gruppe.

Eigenschaften von 5: IR (Film): 3300, 1660 cm^{-1} . — Optische Drehung ($c = 1.5$ in Äthanol): $[\alpha]^{25}_D (\lambda) = +3.0^{\circ}$ (578), $+3.0^{\circ}$ (546), $+5.0^{\circ}$ (436), $+5.0^{\circ}$ (405), $+6.0^{\circ}$ (364). — $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 4.28, 4.15$ (s; CH_2OH), 3.70 (q, $J = 7$ Hz; Äther- CH_2), 3.48 (m; H geminal zu OH), 1.95 ppm (OH). — MS: $m/e = 352$ (M^+).

$\text{C}_{22}\text{H}_{40}\text{O}_3$ (352.5) Ber. C 75.05 H 11.38 Gef. C 74.55 H 11.14

Eigenschaften des Isomeren von 5 mit axialer OH-Gruppe: IR (Film): 3300, 1660 cm^{-1} . — Optische Drehung ($c = 1.74$ in Äthanol): $[\alpha]^{25}_D (\lambda) = +2.0^{\circ}$ (578), $+2.0^{\circ}$ (546), $+3.0^{\circ}$ (436), $+3.0^{\circ}$ (405), $+3.5^{\circ}$ (364). — $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 4.28$ und 4.15 (s; CH_2OH), 405 (m; H geminal zu OH), 3.70 (q, $J = 7$ Hz; Äther- CH_2), 2.30 ppm (OH). — MS: $m/e = 352$ (M^+).

4-[(1*R*)-Äthyl-(2*R*)-(4-hydroxycyclohexyl)butyl]cyclohexyl-(hydroxymethyl)-keton (**6a**). — Man erhitzt eine Mischung von 4.2 g Oxalsäure, 300 ml Methanol, 20 ml Wasser und 3 g **5** 2 h unter schwachem Rückfluß. Anschließend wird der größte Teil des Lösungsmittels abgezogen und wie üblich aufgearbeitet. Ausbeute 2.75 g (97%) **6a**. — IR (Film): 3300, 1710 cm^{-1} . — Optische Drehung ($c = 2.12$ in Äthanol): $[\alpha]^{25}_D (\lambda) = -2.0^{\circ}$ (578), -2.0° (546), -4.0° (436). — $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 4.25$ (s; CH_2OH), 3.48 (m; H geminal zu OH), 2.90 ppm (s; OH). — MS: $m/e = 324$ (M^+).

$\text{C}_{20}\text{H}_{36}\text{O}_3$ (324.5) Ber. C 74.02 H 11.18 Gef. C 74.10 H 10.82

4-[(1*R*)-Äthyl-(2*R*)-(4-tetrahydropyran-2-yl)butyl]cyclohexyl-(tetrahydropyran-2-yl)methyl-keton (**6b**), 2-Äthoxy-3-(4-[(1*R*)-äthyl-(2*R*)-(4-tetrahydropyran-2-yl)butyl]-4-tetrahydropyran-2-yl)cyclohexylcrotonsäure-äthylester (**7b**), 2-Äthoxy-3-(4-[(1*R*)-äthyl-(2*R*)-(4-hydroxycyclohexyl)butyl]cyclohexyl)-4-hydroxycrotonsäure-äthylester (**7a**) und 3-Äthoxy-4-(4-[(1*R*)-äthyl-(2*R*)-(4-hydroxycyclohexyl)butyl]cyclohexyl)-2,5-dihydrofuran-5-on (**11**). — Eine Lösung von 3 g **6a**, 6 ml Dihydropyran und 0.01 ml Phosphoroxychlorid in 50 ml absol. Tetrahydrofuran wird über Nacht bei Raumtemp. stehengelassen. Zur Aufarbeitung wird in 200 ml gesättigte Natriumhydrogencarbonat-Lösung gegossen und wie üblich aufgearbeitet. Das resultierende **6b** (4.5 g, 100%) wird ohne weitere Reinigung mit 5 g Diäthylphosphonoäthoxyessigsäure-äthylester und 600 mg 80proz. Natriumhydrid, wie bei **4** angegeben, in insgesamt 50 ml absol. Tetrahydrofuran umgesetzt. Das laut DC einheitliche gelbliche Rohprodukt **7b** wird in 50 ml Methanol aufgenommen und zur Lösung von 5 g Oxalsäure in 200 ml Methanol und 20 ml Wasser gegeben. Man rührt 1 h bei 50°C , gießt in 800 ml Wasser und extrahiert mit Äther. Durch PSC mit Benzin/Essigester (5:2) trennt man das nach Aufarbeitung erhaltene Rohprodukt in zwei Zonen. Aus der polareren Zone werden 2.7 g (69%) **7a** gewonnen. — IR (Film): 3300, 1715, 1640 cm^{-1} . — Optische Drehung ($c = 1.95$ in Benzol): $[\alpha]^{25}_D (\lambda) = -8.0^{\circ}$ (578), -8.6° (546). — $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 4.25$ (q, $J = 7$ Hz; Ester- CH_2), 3.75 (q, $J = 7$ Hz; Äther- CH_2), 4.22 (s; CH_2OH), 3.48 (m; H geminal zu OH), 2.70 ppm (s; OH). — MS: $m/e = 438$ (M^+).

$\text{C}_{26}\text{H}_{46}\text{O}_5$ (438.6) Ber. C 71.19 H 10.57 Gef. C 70.20 H 10.30

Die unpolare Zone der PSC enthält 0.8 g (25 %) **11** mit Schmp. 78–79°C. — IR (KBr): 3300, 1750, 1660 cm^{-1} . — Optische Drehung ($c = 2.28$ in Benzol): $[\alpha]^{25}_D(\lambda) = -9.4^\circ$ (578), -10.8° (546), -16.4° (436). — $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 4.67$ (s; Lacton- CH_2), 4.25 (q, $J = 7$ Hz; Äther- CH_2), 3.48 (m; H geminal zu OH), 1.90 ppm (s; OH). — MS: $m/e = 392$ (M^+).

$\text{C}_{24}\text{H}_{40}\text{O}_4$ (392.6) Ber. C 73.43 H 10.27 Gef. C 73.28 H 10.16

2-Äthoxy-3-(4-[(1*R*)-äthyl-(2*R*)-(4-hydroxycyclohexyl)butyl]cyclohexyl)-4-oxocrotonsäure-äthylester (**8**). — Eine Lösung von 1.8 g **7a** in 50 ml absol. Äther wird mit 18 g aktiviertem Mangandioxid unter Stickstoff 4 h bei Raumtemp. gerührt. Nach Filtration und Abziehen des Lösungsmittels bleiben 1.7 g (94 %) **8** zurück. — IR (Film): 3330, 1715, 1670, 1615 cm^{-1} . — Optische Drehung ($c = 1.34$ in Benzol): $[\alpha]^{25}_D(\lambda) = -4.0^\circ$ (578), -4.0° (546). — $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 9.05$ (s; CHO), 4.32 (q, $J = 7$ Hz; Ester- CH_2), 3.86 (q, $J = 7$ Hz; Äther- CH_2), 2.28 ppm (s; OH). — MS: $m/e = 346$ (M^+).

$\text{C}_{26}\text{H}_{44}\text{O}_5$ (436.6) Ber. C 71.52 H 10.16 Gef. C 71.72 H 10.40

2-Äthoxy-3-(4-[(1*R*)-äthyl-(2*R*)-(4-hydroxycyclohexyl)butyl]cyclohexyl)-2,4-hexadiendicarbonsäure-diäthylester (**9a**). — Man tropft bei 0°C 1.7 g **8** zu Olefinierungsreagenz, das aus 1 g Diäthylphosphonoessigsäure-äthylester, 102 mg 80proz. Natriumhydrid und 5 ml absol. Tetrahydrofuran gewonnen wurde und läßt 30 min bei dieser Temp. stehen. Nach der üblichen Aufarbeitung resultieren 1.9 g (94 %) **9a**. — IR (Film): 3330, 1720, 1625 cm^{-1} . — Optische Drehung ($c = 1.25$ in Benzol): $[\alpha]^{25}_D(\lambda) = -9.5^\circ$ (578), -10.0° (546). — $^1\text{H-NMR}$ (CCl_4): $\delta = 7.23$ (d, $J = 16$ Hz; Vinyl-H), 6.22 (d, $J = 16$ Hz; Vinyl-H), 4.16 (q, $J = 7$ Hz; Ester- CH_2), 3.78 (q, $J = 7$ Hz; Äther- CH_2), 2.80 ppm (s; OH). — MS: $m/e = 506$ (M^+).

$\text{C}_{30}\text{H}_{50}\text{O}_6$ (506.7) Ber. C 71.11 H 9.95 Gef. C 70.97 H 10.16

3-(4-[(2*R*)-(4-Acetoxy-cyclohexyl)-(1*R*)-äthylbutyl]cyclohexyl)-2-äthoxy-2,4-hexadiendicarbonsäure-diäthylester (**9b**). — Bei Raumtemp. fügt man zur Lösung von 1.5 g **9a** in 5 ml Acetanhydrid 0.5 ml Pyridin, läßt über Nacht stehen und gießt in 200 ml Wasser von 40°C. Nach Extraktion mit Äther und üblicher Aufarbeitung resultieren 2.1 g (96 %) **9b**. — IR (Film): 1720, 1625 cm^{-1} . — Optische Drehung ($c = 1.0$ in Benzol): $[\alpha]^{25}_D(\lambda) = -5.0^\circ$ (578), -6.0° (546). — UV (Äthanol): $\lambda_{\text{max}} = 293$ nm. — $^1\text{H-NMR}$ (CCl_4): $\delta = 7.23$ (d, $J = 16$ Hz; Vinyl-H), 6.22 (d, $J = 16$ Hz; Vinyl-H), 4.16 (q, $J = 7$ Hz; Ester- CH_2), 3.78 (q, $J = 7$ Hz; Äther- CH_2), 1.96 ppm (s; Acetat).

5-(4-[(2*R*)-(4-Acetoxy-cyclohexyl)-(1*R*)-äthylbutyl]cyclohexyl)- α -pyron-6-carbonsäure-äthylester (**10**). — Unter Stickstoff werden 2 g *p*-Toluolsulfonsäure in 50 ml absol. Benzol 1 h am Wasserabscheider erhitzt. Anschließend fügt man 1.5 g **9b** in 30 ml Benzol zu und kocht 50 h unter Rückfluß. Zur Aufarbeitung wird in gesättigte Natriumhydrogencarbonat-Lösung gegossen und eingedampft. PSC des Rohprodukts (dreimalige Entwicklung mit Benzin/Essigester 3:1) liefert 270 mg (20 %) **10**. — IR (Film): 1720, 1640 cm^{-1} . — UV (Äthanol): λ_{max} (log ϵ) = 307 nm (4.0086). — Optische Drehung ($c = 1.4$ in Benzol) $[\alpha]^{25}_{578} =$ schwach negativ. — $^1\text{H-NMR}$ (CCl_4): $\delta = 7.40$ (d, $J = 10$ Hz; Vinyl-H), 6.38 (d, $J = 10$ Hz; Vinyl-H), 4.34 (q, $J = 7$ Hz; Ester- CH_2), 1.96 ppm (s; Acetat). — MS: $m/e = 474$ (M^+).

$\text{C}_{28}\text{H}_{42}\text{O}_6$ (474.6) Ber. C 70.85 H 8.92 Gef. C 71.11 H 9.18

4-[(2*R*)-(4-Acetoxy-cyclohexyl)-(1*R*)-äthylbutyl]cyclohexylacetaldehyd-dimethylacetal (**13**). — Man erhitzt eine Lösung von 2.6 g **12** in 50 ml absol. Methanol mit einer Spatelspitze *p*-Toluolsulfonsäure 3 h unter Rückfluß und gießt dann in 200 ml gesättigte Natriumhydrogencarbonat-Lösung. Das resultierende Rohprodukt wird in 6 ml Acetanhydrid und 0.2 ml Pyridin aufgenommen. Nach 12stdg. Stehenlassen wird mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Äther aufgearbeitet. Nach PSC mit Benzin/Essigester (4:1) gewinnt man 3.0 g

(96%) **13**. — IR (Film): 1720, 1080 cm^{-1} . — Optische Drehung ($c = 1.62$ in Äthanol): $[\alpha]_{578}^{25} = -16.8$. — $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 4.36$ (t, $J = 5$ Hz; Acetal-CH), 3.22 (s; Acetal), 1.96 ppm (s; Acetat). — MS: $m/e = 396$ (M^+).

$\text{C}_{24}\text{H}_{44}\text{O}_4$ (396.6) Ber. C 72.68 H 11.18 Gef. C 72.80 H 11.36

2- $\{4-[(2R)-(4\text{-Acetoxycyclohexyl})-(1R)\text{-äthylbutyl}]cyclohexyl\}$ -3-methoxyacrolein (**14**). — Unter Stickstoff tropft man bei Rühren und Eiskühlung 1.2 g frisch destilliertes Phosphoroxychlorid zu 1.0 g Dimethylformamid. Anschließend wird noch 2 h bei 20°C gerührt, erneut auf 0°C gekühlt und eine Lösung von 3 g **13** in 3 ml Dimethylformamid zugetropft. Nach 3 stdg. Rühren bei 50°C gießt man vorsichtig auf 100 ml eiskalte Natriumhydrogencarbonatlösung. Nach Aufarbeiten mit Äther bleiben 2.35 g (78%) **14** zurück. — IR (Film): 1720, 1680, 1620 cm^{-1} . — Optische Drehung ($c = 2.4$ in Benzol): $[\alpha]_{578}^{25}$ = schwach negativ. — $^1\text{H-NMR}$ (CCl_4): $\delta = 8.91$ (s; CHO), 6.65 (s; Vinyl-H), 3.86 (s; OCH_3), 1.96 ppm (s; Acetat). — Die Instabilität von **14** ließ keine weitergehende Reinigung zu.

4- $\{4-[(2R)-(4\text{-Acetoxycyclohexyl})-(1R)\text{-äthylbutyl}]cyclohexyl\}$ -5-methoxy-2,4-pentadiencarbonsäure-äthylester (**15**). — Die Olefinierung von 2.35 g **14** wird analog der Vorschrift für **9** mit 3.5 g Diäthylphosphonoessigsäure-äthylester und 300 mg 80proz. Natriumhydrid in 20 ml absol. Tetrahydrofuran bei 20°C durchgeführt. Nach 12 stdg. Rühren unter Stickstoff bei 20°C wird wie für **9** beschrieben aufgearbeitet. Nach PSC bleiben 2.0 g (70%) **15** zurück. — IR (Film): 1720, 1650, 1630 cm^{-1} . — Optische Drehung ($c = 1.9$ in Benzol): $[\alpha]_{578}^{25}$ = negativ. — $^1\text{H-NMR}$ (CCl_4): $\delta = 6.98$ (d, $J = 16$ Hz; Vinyl-H), 5.65 (d, $J = 16$ Hz; Vinyl-H), 6.35 (s; Enoläthervinyl-H), 4.12 (q; $J = 7$ Hz; Ester- CH_2), 3.76 (s; OCH_3), 1.96 ppm (s; Acetat). — MS: $m/e = 462$ (M^+).

$\text{C}_{28}\text{H}_{46}\text{O}_5$ (462.7) Ber. C 72.69 H 10.02 Gef. C 72.15 H 9.86

5- $\{4-[(2R)-(4\text{-Acetoxycyclohexyl})-(1R)\text{-äthylbutyl}]cyclohexyl\}$ - α -pyron (**1b**). — Eine Lösung von 2.0 g **15** und 1.5 g *p*-Toluolsulfonsäure in 80 ml absol. Benzol wird mit einer Spur Jod versetzt und 40 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Aufarbeitung wie für **10** beschrieben und PSC-Trennung gewinnt man 520 mg (30%) **1b**. — IR (Film): 1725, 1645, 1545 cm^{-1} . — Optische Drehung ($c = 1.6$ in Benzol): $[\alpha]_{578}^{25}$ = negativ. — UV (Äthanol): λ_{max} (log ϵ) = 298 nm (3.9345). — $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 7.20$ (m; Vinyl-H), 6.18 (d; $J = 11$ Hz; Vinyl-H), 2.42 (m; H geminal zu Pyron), 1.96 ppm (s; Acetat). — MS: $m/e = 402$ (M^+).

$\text{C}_{25}\text{H}_{38}\text{O}_4$ (402.6) Ber. C 74.59 H 9.52 Gef. C 74.20 H 9.71

5- $\{4-[(1R)\text{-Äthyl-(2R)-(4-hydroxycyclohexyl)butyl}]cyclohexyl\}$ - α -pyron (**1a**). — Man löst 200 mg **1b** in 20 ml Methanol sowie 20 ml Äther und versetzt tropfenweise mit 5 ml konz. Salzsäure. Nach 48 h bei 20°C wird wie üblich aufgearbeitet. Ausbeute 150 mg (84%) **1a**. — IR (Film): 3300, 1725, 1645, 1545 cm^{-1} . — Optische Drehung ($c = 1.32$ in Benzol): $[\alpha]_{578}^{25}$ = negativ. — UV (Äthanol): λ_{max} (log ϵ) = 298 nm (3.89209). — $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 7.20$ (m; Vinyl-H), 6.18 (d; $J = 11$ Hz; Vinyl-H), 3.48 (m; H-geminal zu OH), 3.18 (s; OH), 2.42 ppm (m; H geminal zu Pyron). — MS: $m/e = 360$ (M^+).

$\text{C}_{23}\text{H}_{36}\text{O}_3$ (360.5) Ber. C 76.62 H 10.07 Gef. C 75.41 H 9.83

[213/73]