

258. 2,3-Alkadiensäureester als Dienophile; Anwendung bei der Synthese von (+)-(R)-Lasiodiplodin

von Margot Fink, Hans Gaier und Hans Gerlach

Laboratorium für Organische Chemie der Universität Bayreuth, D-8580 Bayreuth

(29.IX.82)

2,3-Alkadienoates as Dienophiles, Application in the Synthesis of (+)-(R)-Lasiodiplodin

Summary

Methyl 2,3-alkadienoates **2** are shown to react at 80° with 1,1-dimethoxy-3-trimethylsilyloxy-1,3-butadiene (**1**) to give the adducts **3** in good yields. Rearrangement of **3**, catalyzed by *p*-toluenesulfonic acid or by sodium methoxide, affords the 6-substituted methyl 4-hydroxy-2-methoxybenzoates **4** (R = H, CH₃, C₆H₅). An analogous reaction sequence starting with (–)-(11*R*)-dodeca-2,3-dien-11-olide ((–)-**6**) and **1** leads, *via* the adduct (*R*)-**7**, to (+)-(R)-lasiodiplodin ((+)-**8**) with properties identical to those of the natural product. The allene lactone (–)-**6** was prepared by an intramolecular *Wittig* condensation of (*R*)-**5**, produced from (–)-(R)-9-hydroxydecanoic acid.

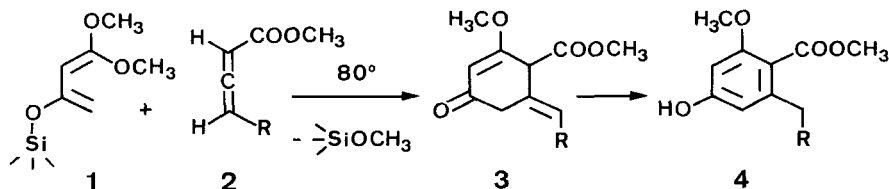
Allencarbonsäureester sind im Vergleich zu den 2-Alkensäureestern nur selten als Dienophile eingesetzt worden¹⁾. Speziell für die Anwendung von 2,3-Alkadiensäureestern **2** bei *Diels-Alder*-Reaktionen scheint es keine Literaturbeispiele zu geben (vgl. [1]). Derartige Allencarbonsäureester (= 2,3-Alkadiensäureester), die in 2-Stellung keine Alkylsubstituenten tragen, sollten sich besonders gut als dienophile Komponente eignen. Das zusätzliche sp²-hybridisierte C(4)-Atom des Allensystems wirkt auf die mit der Estergruppe konjugierte C(2), C(3)-Doppelbindung wie ein σ -Acceptor. Die π -Anteile der beiden Allendoppelbindungen stehen orthogonal aufeinander und sind nicht konjugiert, so dass ein π -Donoreffekt nicht auftreten kann. Deshalb sollten 2,3-Alkadiensäureester **2** mit Dienen rascher reagieren als die entsprechenden 2-Alkensäureester.

Besonders interessant für eine synthetische Anwendung erschien die Umsetzung von Allenestern mit dem elektronenreichen Olefin 1,1-Dimethoxy-3-trimethylsilyloxy-1,3-butadien (**1**)²⁾ als Dienkomponente. Wie ein Versuch zeigte, reagieren 2,3-Alkadiensäureester **2** bei 80° leicht mit dem Dien **1** (vgl. *Schema 1*). Die primär

¹⁾ Eine Literaturübersicht findet sich in der kürzlich veröffentlichten Arbeit von *Ismail & Hoffmann* [1].

²⁾ Hergestellt nach *Banville & Brassard* [2] aus dem Lithiumenolat des 4,4-Dimethoxy-3-buten-2-ons und Trimethylsilylchlorid.

Schema 1



entstehenden Addukte verlieren unter den Reaktionsbedingungen eine Methoxy- und die Trimethylsilylgruppe, vermutlich in Form des Trimethylsilylmethyläthers. Als isolierbare Produkte entstehen in 50–70% Ausbeute die Verbindungen 3 mit exocyclischer Doppelbindung. Die Isomerisierung von 3 in die aromatischen Carbonsäureester 4 gelingt in guter Ausbeute, sowohl durch Erwärmen mit *p*-Toluolsulfonsäure in Benzol als auch mit Natriummethoxid in Methanol. Durch diese regiospezifische Synthese werden in 6-Stellung substituierte 4-Hydroxy-2-methoxy-benzoesäureester vom Strukturtyp 4 ($R = H$, Alkyl, Aryl) leicht zugänglich (vgl. *Exper. Teil*).

Die für die Synthese benötigten Allencarbonsäureester 2 mit einem H-Atom als Substituenten in 2-Stellung lassen sich nach dem Verfahren von *Lang & Hansen* [3]³⁾ aus Acylchloriden und Methoxycarbonylmethyl-triphenyl-phosphoniumbromid mit Triäthylamin in Methylenchlorid herstellen. Sie sind bedeutend reaktivere Dienophile als die entsprechenden 2-Alkinsäureester. Das Dien 1 reagiert z. B. mit 2-Butinsäure-methylester bei 140° in Xylol zu einem Produktgemisch, das nach 24 Std. Reaktionsdauer nur Spuren von 4 ($R = H$) enthält⁴⁾.

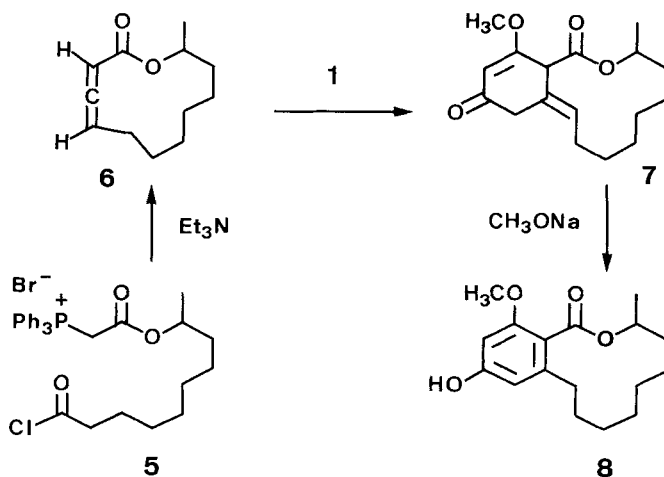
Die oben beschriebene Methode zur Herstellung von Verbindungen des Strukturtyps 4 ermöglicht eine besonders einfache Synthese des Pilzmetaboliten Lasiodiplodin (8)⁵⁾ (vgl. *Schema 2*). Als Dienophil benötigt man den cyclischen Allenester 6. Zu seiner Herstellung wurde der 9-Hydroxydecansäure-*t*-butylester mit Bromacetylchlorid acyliert und anschliessend mit Triphenylphosphin in Benzol zum entsprechenden Phosphoniumsalz umgesetzt. Die *t*-Butylestergruppe im Produkt liess sich mit Trifluoressigsäure in die freie Carbonsäure überführen und diese dann mittels Oxalylchlorid in das Acylchlorid 5 umwandeln. Die Verbindung 5 enthält in latenter Form die zwei Funktionen, welche für die Synthese eines 2,3-Alkadiensäurelactons notwendig sind. Durch langsames Eintropfen einer 0,01 M Lösung von 5 in Methylenchlorid zu zwei Äquivalenten Triäthylamin im selben Lösungsmittel entstand das 12gliedrige Allenlacton 6 in 43proz. Ausbeute. Die Ausbeute bezieht sich auf den 9-(Bromacetoxy)decansäure-*t*-butylester als Aus-

³⁾ Diese Autoren haben die Methode von *Bestmann & Hartung* [4] durch Verwendung von Triäthylamin als Base entscheidend verbessert. Allencarbonsäuren ohne Substituenten in 2-Stellung waren vorher sehr schwer zugänglich (vgl. z. B. [5]).

⁴⁾ Dagegen zeigten *Danishefsky et al.* [6] [7], dass Propiolsäure-methylester und 10-Undecen-2-insäure-methylester unter ähnlichen Reaktionsbedingung mit dem Dien 1 umgesetzt werden können.

⁵⁾ Lasiodiplodin (8) wurde von *Aldridge et al.* [8] aus Kulturfiltraten von *Lasiodiplodia theobromae* isoliert. Racemisches 8 ist schon von *Gerlach & Thalmann* [9] sowie von *Danishefsky & Eitheredge* [7] synthetisiert worden.

Schema 2



gangsmaterial, der ohne Isolierung der Zwischenstufen in das Allenlacton **6** übergeführt wurde (vgl. *Exper. Teil*). Bei der Reaktion von **5** mit Triäthylamin bildet sich unter dem Einfluss der Base vermutlich zuerst aus dem Acylchlorid das Aldoketen und dann aus dem Phosphoniumsalzteil ein (Alkoxycarbonylmethyliden)triphenylphosphoran. In einer *Wittig*-Reaktion reagieren Aldoketen und Phosphoran intramolekular miteinander und ergeben das 12gliedrige Allenlacton **6**⁶⁾.

Die Umsetzung des Allenlactons **6** mit dem Dien **1** erfolgte ebenso leicht wie bei den acyclischen Allenestern. Als Reaktionsprodukt liess sich das Lacton **7** mit anelliertem Sechsring fassen. Durch kurzes Erwärmen mit einem Äquivalent Natriummethoxid in Methanol wurde **7** leicht in Lasiodiplodin (**8**) umgewandelt. Das Isomerisieren von **7** zu **8** mit *p*-Toluolsulfonsäure in Benzol erfolgte hier viel langsamer als bei den acyclischen Beispielen und führte zu Nebenprodukten. Wenn in die Reaktionsfolge **5** → **8** das (*R*)-Enantiomere⁷⁾ von **5** eingesetzt wurde, so entstand (+)-(*R*)-Lasiodiplodin ((+)-**8**)⁸⁾ mit einem stark negativen *Cotton*-Effekt bei 248 nm. Natürliches Lasiodiplodin zeigt auch einen negativen *Cotton*-Effekt bei 248 nm (vgl. [9]) und besitzt deshalb ebenfalls die (*R*)-Konfiguration.

Das (±)-Allenlacton **6** besteht, wie ein Kapillargaschromatogramm und die ¹H- und ¹³C-NMR.-Spektren zeigten (vgl. *Exper. Teil*), aus einem (7:3)-Gemisch von zwei diastereoisomeren Verbindungen. Die Formel des Allenlactons **6** besitzt zwei chirale Strukturelemente, ein asymmetrisches C-Atom und ein 1,3-disubstituiertes Allensystem, deren Kombination zwei diastereomere Enantiomerenpaare ergibt. Eines der zwei möglichen Diastereoisomeren von **6** wird beim intramolekularen Ringschluss von **5** bevorzugt gebildet. Setzt man bei der Herstellung von **5** ein reines Enantiomeres, z. B. den (–)-(*R*)-9-(Bromacetoxy)decansäure-*t*-

⁶⁾ Bis jetzt wurde nur die *Wittig-Horner*-Reaktion zur Synthese von α,β-ungesättigten makrocyclischen Lactonen eingesetzt [10] [11].

⁷⁾ Hergestellt aus (*R*)-9-Hydroxydecansäure (vgl. *Exper. Teil*).

⁸⁾ Der (+)-Drehsinn bezieht sich auf die Messung von α bei 589 nm.

butylester, ein, so werden beim Cyclisieren von **5** die Diastereomeren von **6** mit (11*R*)-Konfiguration in enantiomerenreiner Form entstehen. Weil sich das bei der Synthese gebildete Produkt nicht umkristallisieren liess, war es nicht möglich, das bevorzugt gebildete Diastereoisomere von **6** als reines Enantiomeres zu erhalten. Mit 90 Prozent Anteil im Gemisch (vgl. *Exper. Teil*) wird dieses Diastereomere aber sehr wahrscheinlich die chiroptischen Eigenschaften des Produktes bestimmen. Die bei 589 nm negativ drehende Verbindung (–)-**6** zeigt bei 227 nm einen positiven Cotton-Effekt ($\Delta\epsilon = +1,19$) und einen stark negativen unterhalb 210 nm. Diese Effekte werden durch das chirale Allenester-Strukturelement in **6** verursacht.

Für die strukturell ähnliche (+)-(*S*)-2-Methyl-2,3-hexadiensäure wurde von Runge *et al.* [12] zwischen 250 und 210 nm nur ein ansteigender, positiver Circular-dichroismus gefunden. Die UV.-Spektren dieser Allensäure und des Allenlactons (–)-**6** sind sehr ähnlich und werden hauptsächlich durch den ($\pi \rightarrow \pi^*$)-Übergang bei ca. 205 nm bestimmt (vgl. die detaillierte Diskussion in [12]). Die CD.-Spektren der beiden Verbindungen unterscheiden sich aber zu sehr (vgl. oben), um aus dem positiven Cotton-Effekt von (–)-**6** ebenfalls auf einen (*S*)-Chiralitätssinn des Allenester-Chromophors schliessen zu können. Die für einen solchen Analogieschluss notwendige Voraussetzung, dass beide Chromophore die gleiche relative Konformation besitzen, ist wahrscheinlich nicht erfüllt.

Wir danken dem *Fonds der Chemischen Industrie* für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil

Allgemeine Bemerkungen. Für die Säulenchromatographie wurde Kieselgel *Merck* der Korngrösse 0,06–0,2 mm verwendet. Gas-chromatographische Analysen (GC.) wurden mit dem *Carlo-Erba-Practovap-4160* (Flammenionisationsdetektor; 20-m-Glaskapillare, beschichtet mit *OV 101*; Wasserstoff als Trägergas) bei der angegebenen Temperatur durchgeführt.

Die Smp. wurden in einer Glaskapillare im Ölbad bestimmt und sind nicht korrigiert. Die IR.-Spektren (Angaben in cm^{-1}) wurden auf einem *Perkin-Elmer-PE-297*-Spektrometer und die ^1H -NMR.-Spektren auf einem *Bruker-WH-250-FT*-Spektrometer aufgenommen. Die Lage der Signale ist in δ -Werten (ppm) bezogen auf internes Tetramethylsilan angegeben; *s* = Singulett, *d* = Dublett, *t* = Triplett, *qa* = Quadruplett, *m* = Multipllett, *br.* = breite unaufgelöste Signale, *J* = Kopplungskonstanten in Hz. Die Massenspektren wurden mit einem *Varian-MAT-312*-Spektrometer aufgenommen. Die Spaltprodukte sind in Einheiten von *m/z* und die Intensität der Signale in Prozent (bezogen auf das intensivste Signal) in Klammern angegeben.

Herstellung von 1,1-Dimethoxy-3-trimethylsilyloxy-1,3-butadien (1). Zu 72,5 mmol Lithiumdiisopropylamid in 120 ml THF (hergestellt aus 10,3 ml Diisopropylamin und 50 ml 1,45*M* Butyllithium in Hexan) wurden unter Rühren bei –78° unter N_2 8,59 g (66,0 mmol) 4,4-Dimethoxy-3-buten-2-on, dann 10,0 ml (79 mmol) Trimethylchlorsilan getropft. Dann wurde das Kältebad entfernt und nach 2 Std. die Lösung i.V. eingedampft und zwischen Pentan und 2*N* KHCO_3 verteilt. Der Eindampfrückstand der org. Phasen wurde destilliert: 10,4 g **1** (78%), Sdp. 102–105°/14 Torr ([2]: Sdp. 84–87°/10 Torr).

*Herstellung von ($\pm$)-9-Hydroxydecansäure-*t*-butylester.* Der 9-Hydroxydecansäure-methylester [13] wurde verseift und die Säure (10,05 g; 53,4 mmol) in 185 ml Essigsäure-*t*-butylester gelöst und unter Rühren mit 15,5 ml einer frisch hergestellten Mischung von 15,0 ml Methansulfonsäure (*Fluka*) und 2,4 ml H_2O versetzt. Die zuerst trübe Lösung wurde nach kurzer Zeit klar. Nach 24 Std. bei RT. wurde die homogene hellbraune Lösung in Benzol aufgenommen (total 550 ml) und mit H_2O sowie 1*M* K_2CO_3 gewaschen. Durch Ansäuern der wässrigen Phasen mit H_2SO_4 und Extrahieren mit Essigester konnten 6,0 g Gemisch von 9-Acetoxy- und 9-Hydroxydecansäure zurückgewonnen werden. Der Eindampfrückstand der Benzolphasen enthielt den 9-Acetoxydecansäure-*t*-butylester (Rf 0,75, Hexan/Essigester 2:1). Er wurde in 180 ml methanolischer 1*M* KOH gelöst und durch 40 Min. Stehen bei RT. partiell

verseift. Durch Einengen der Mischung i.V., Ansäuern und Extrahieren mit Benzol erhielt man 7,4 g rohen 9-Hydroxydecansäure-*t*-butylester, der durch Chromatographie an 750 g Kieselgel mit Hexan/Essigester 2:1 gereinigt wurde: 5,10 g (39%), Rf 0,45, Sdp. 72–74°/0,01 Torr.

$C_{14}H_{28}O_3$ (244,38) Ber. C 68,81 H 11,55% Gef. C 69,20 H 11,45%

*Herstellung von (–)-(R)-9-Hydroxydecansäure-*t*-butylester.* Analog, aus (–)-(R)-9-Hydroxydecansäure-methylester; $[\alpha]_D = -7,0^\circ$ ($c = 1,73$, Cyclohexan). Der (–)-(R)-9-Hydroxydecansäure-methylester, $[\alpha]_D = -9,5^\circ$ ($c = 1,45$, Cyclohexan), wurde aus (+)-(R)-1,2-Epoxypropan hergestellt [14].

*Herstellung von 9-(Bromacetoxy)decansäure-*t*-butylester.* Zu einer Lösung von 5,10 g (20,9 mmol) 9-Hydroxydecansäure-*t*-butylester in 40 ml Benzol und 12 g feingepulvertem $KHCO_3$ wurde unter starkem Rühren innerhalb von 1 Std. eine Lösung von 3,5 ml (40 mmol) Bromacetyl bromid in 10 ml Benzol getropft. Dann wurde die org. Phase abdekantiert, das Lösungsmittel i.V. entfernt und der Rückstand (7,4 g) an 450 g Kieselgel mit Hexan/Essigester 1:1 chromatographiert: 6,66 g (87%). Zur Analyse wurde eine Probe destilliert, Sdp. 95°/0,01 Torr. – IR. (CCl_4): 1730s, 1395w, 1365m. – 1H -NMR. ($CDCl_3$): 1,24 (*d*, $J = 6$, 3 H); 1,25–1,36 (8 H); 1,44 (*s*, 9 H); 1,5–1,7 (4 H); 2,20 (*t*, $J = 7,4$, 2 H); 3,80 (*d*, $J = 12,3$, 1 H); 3,81 (*d*, $J = 12,3$, 1 H).

$C_{16}H_{29}BrO_4$ (365,31) Ber. C 52,61 H 8,00 Br 21,87% Gef. C 52,66 H 8,18 Br 22,07%

*Herstellung von (–)-(R)-9-(Bromacetoxy)decansäure-*t*-butylester.* Analog, aus (–)-(R)-9-Hydroxydecansäure-*t*-butylester; $[\alpha]_D = -8,3^\circ$ ($c = 2,01$, Cyclohexan).

*Herstellung von (R)- und (±)-[(8-(*t*-Butoxycarbonyl)-1-methyloctyloxy)carbonylmethyl]triphenylphosphonium-bromid.* Eine Lösung von 3,65 g (10,0 mmol) 9-(Bromacetoxy)decansäure-*t*-butylester in 5 ml Benzol wurde bei RT. innerhalb 30 Min. zu einer Lösung von 2,62 g (10,0 mmol) Triphenylphosphin in 10 ml Benzol getropft. Nach weiteren 60 Min. Rühren wurde das Lösungsmittel i.V. entfernt und das hochviskose Öl direkt weiterverwendet. – IR. ($CHCl_3$): 1720s. – 1H -NMR. ($CDCl_3$): 1,01 (*d*, $J = 6,5$, 3 H); 1,15–1,40 (10 H); 1,44 (*s*, 9 H); 1,5–1,6 (2 H); 2,19 (*t*, $J = 7$, 2 H); 4,73 (*m*, 1 H); 5,48 (*d* × *d*, $J_1 = 16,3$, $J_2 = 13,5$, 1 H); 5,66 (*d* × *d*, $J_1 = 16,3$, $J_2 = 14,2$, 1 H); 7,6–8,0 (15 H).

Herstellung von (±)-Dodeca-2,3-dien-11-olid (6). Das Produkt aus der Umsetzung von 10,0 mmol Triphenylphosphin und 10,0 mmol 9-(Bromacetoxy)decansäure-*t*-butylester (vgl. oben) wurde in 10 ml Trifluoressigsäure (*Fluka puriss.*) gelöst und 10 Min. gerührt. Nach Zugabe von 30 ml Benzol wurde das Gemisch i.V. eingedampft, der Rückstand in 10 ml Benzol gelöst und bei RT. unter Rühren innerhalb 30 Min. zu 5 ml (58 mmol) Oxalylchlorid in 20 ml Benzol getropft. Nach weiteren 30 Min. Rühren wurden das überschüssige Reagens und das Lösungsmittel i.V. entfernt und der rotbraune Rückstand 5 (6,7 g) direkt für die Cyclisierung verwendet. Dazu wurde 5, gelöst in 240 ml alkoholfreiem CH_2Cl_2 , unter Rühren bei RT. innerhalb 5 Std. zu 6,15 ml (44 mmol) Triäthylamin in 870 ml CH_2Cl_2 getropft. Nach weiteren 30 Min. Rühren wurde i.V. eingengt, das Produkt in Hexan aufgenommen, mit 2N H_2SO_4 und 1M K_2CO_3 gewaschen und die org. Phase i.V. eingedampft. Der Rückstand wurde mit Hexan/Essigester 9:1 an 250 g Kieselgel chromatographiert: 823 mg (42%⁹⁾) 6, Rf 0,55, Smp. 42–50°. – Kapillar-GC. (Ofentemp. 80–200°, 2° pro Min.): Retentionszeiten 36,0 Min. (Hauptkomponente; 70%) und 37,4 Min. (Nebenkomponente; 30%). – UV. (Cyclohexan): 205 (9400) S, 270 (500). – UV. (Acetonitril): 207 (10200) S, 270 (400). – IR. (CCl_4): 2940s, 2920s, 2860m, 1960m, 1715s, 1260s. – 1H -NMR. ($CDCl_3$): 1,05–1,22 (2 H); 1,29 (*d*, $J = 6,3$, 2,1 H); 1,32 (*d*, $J = 6,3$, 0,9 H); 1,4–1,65 (6 H); 1,65–1,95 (2 H); 2,13–2,30 (2 H); 4,77 (*m*, 0,7 H); 4,85 (*m*, 0,3 H); 5,25–5,5 (2 H). – ^{13}C -NMR. ($CDCl_3$): Hauptkomponente (70%): 21,2 (*qa*); 24,7 (*t*), 24,9 (*t*); 26,8 (*t*); 27,0 (*t*); 27,1 (*t*); 31,8 (*t*); 74,8 (*t*); 88,3 (*d*); 93,8 (*d*); 166,4 (*s*); 213,6 (*s*); Nebenkomponente 30%: 17,0 (*qa*); 31,2 (*t*); 72,5 (*t*); 87,8 (*d*); 94,7 (*d*); 165,9 (*s*); 213,2 (*s*). – MS.: 194 (1, M^+), 166 (8), 137 (11), 121 (8), 107 (16), 99 (18), 93 (22), 81 (100), 79 (46), 67 (25), 55 (31), 41 (29).

$C_{12}H_{18}O_2$ (194,27) Ber. C 74,19 H 9,36% Gef. C 73,95 H 9,41%

Herstellung von (–)-(11R)-Dodeca-2,3-dien-11-olid ((–)-6). In analoger Weise wurde aus (–)-(R)-9-(Bromacetoxy)decansäure-*t*-butylester ein (9:1)-Gemisch (Kapillar-GC.) der diastereoisomeren (–)-6 in 38% Ausbeute⁹⁾ hergestellt; bei RT. ölig, $[\alpha]_D = -84,7^\circ$ ($c = 1,23$, Cyclohexan). Rf, UV., IR.,

⁹⁾ Bezogen auf 9-(Bromacetoxy)decansäure-*t*-butylester als Ausgangsmaterial.

$^1\text{H-NMR}$. und MS. identisch mit demjenigen von **6**. – CD. (Cyclohexan): $\Delta\epsilon_{\text{max}} = +1,19$ (227 nm), $\pm 0,00$ (215 nm), $-0,7$ (210 nm, Ende des Messbereichs, kein Extremum)¹⁰⁾.

Herstellung von 6-(8-Hydroxy-1-nonyliden)-2-methoxy-4-oxo-2-cyclohexen-1-carbonolacton (7). Eine Lösung von 230 mg (1,19 mmol) **6** und 480 mg (2,40 mmol) **1** in 2,5 ml Benzol wurde 4 Std. in einem verschlossenen Glaskolben auf 80° erwärmt. Dann wurde das Lösungsmittel i.V. entfernt und der Rückstand an 80 g Kieselgel mit Hexan/Essigester 1:1 chromatographiert: 188 mg (55%) Öl, Rf 0,5, zwei Diastereoisomere (vgl. $^1\text{H-NMR}$). – IR. (CCl_4): 1730s, 1630s, 1610s. – $^1\text{H-NMR}$. (CDCl_3): 1,26 (d, $J = 6,3$, 3 H); 1,1–2,1 (12 H); 2,90 (d, $J = 17,4$, 1 H); 3,17 (d, m, $J = 17,4$, 1 H); 3,75 (s, 1,5 H); 3,81 (s, 1,5 H); 4,26 (s, 1 H); 4,86 (m, 1 H); 5,31 (m, 0,5 H); 5,36 (m, 0,5 H).

In analoger Weise liess sich (–)-**6** mit **1** zu (R)-**7** umsetzen, das jedoch nicht isoliert sondern direkt zu (–)-**8** isomerisiert wurde.

Herstellung von (±)-Lasiodiplodin (8). Eine Lösung von 52 mg (0,23 mmol) **7** in 4,4 ml 0,05M NaOCH₃ in Methanol wurde 15 Min. erhitzt, dann abgekühlt und zwischen Benzol und 1N H₂SO₄ verteilt. Die org. Phase wurde i.V. eingedampft und der Rückstand, 41 mg rohes **8**, aus 2 ml Hexan/Äther 1:1 umkristallisiert: 27 mg **8** (52%), Smp. 125 und 146–147° ([9]; Smp. 142–143°). – UV. (CH_3OH), IR. (CHCl_3), $^1\text{H-NMR}$. (CDCl_3) und MS. sind praktisch deckungsgleich mit denjenigen des Naturproduktes (vgl. [8] [9]). – $^{13}\text{C-NMR}$. (CDCl_3): 19,5 (qa), 21,3 (t), 24,1 (t), 25,4 (t), 26,3 (t), 30,0 (t), 30,4 (t), 32,3 (t), 55,7 (qa), 72,6 (d), 97,0 (d), 108,4 (d), 117,0 (s), 143,0 (s), 157,9 (s, 2 C); 169,5 (s).

Herstellung von (+)-(R)-Lasiodiplodin ((+)-8**)⁸⁾.** Aus (–)-**6** über (R)-**7** (vgl. oben) in analoger Weise wie (±)-**8**; 50% (+)-**8**⁸⁾, Smp. 183–184°, $[\alpha]_D = +7,4^\circ$, $[\alpha]_{546} = +6,3^\circ$, $[\alpha]_{436} = -10,4^\circ$, $[\alpha]_{365} = -79^\circ$ ($c = 0,94$, CH_3OH). – CD. (CH_3OH): $\epsilon_{\text{max}} = -8,5$ (248 nm) $\pm 0,0$ (228 nm)¹⁰⁾. – Das Vorzeichen und die Grösse der chiroptischen Daten, das Verhalten in DC. und die spektroskopischen Eigenschaften (UV., IR., $^1\text{H-NMR}$, MS.) entsprechen denjenigen des Naturproduktes (vgl. [8] [9]) völlig.

Herstellung von 6-Äthyliden-2-methoxy-4-oxo-2-cyclohexencarbonsäure-methylester (3, R = CH₃). Eine Lösung von 590 mg (5,26 mmol) 2,3-Pentadiensäure-methylester (**2**, R = CH₃) [**3**] und 1442 mg (7,13 mmol) 1,1-Dimethoxy-3-silyloxy-1,3-butadien (**1**) [**2**] wurde in 6,6 ml Benzol in einer Ampulle 2 Std. auf 80° erwärmt. Dann wurde die Lösung i.V. eingedampft und der Rückstand an 200 g Kieselgel mit Hexan/Essigester 1:1 chromatographiert: 655 mg (59%), Rf 0,45, Smp. 65–67°, farblose Prismen aus Pentan/Äther 3:2. – IR. (CCl_4): 2950, 2850, 1750s, 1670s, 1625s. – $^1\text{H-NMR}$. (CDCl_3): 1,76 (d×d, $J_1 = 7,0$, $J_2 = 2,6$, 3 H); 2,97 (d, $J = 17,7$, 1 H); 3,35 (d×d×qa, $J_1 = 17,7$, $J_2 = 2,6$, $J_3 = 2,6$, 1 H); 3,75 (2 überlagerte s, 6 H); 4,33 (s, 1 H); 5,52 (s, 1 H); 5,58 (d×qa, $J_1 = 7,0$, $J_2 = 2,6$, 1 H). – MS.: 210 (62, M⁺), 151 (100), 123 (65), 91 (33), 59 (33).

$\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_4$ (210, 23) Ber. C 62,85 H 6,71% Gef. C 62,66 H 6,73%

Herstellung von 6-Isopropyliden-2-methoxy-4-oxo-2-cyclohexencarbonsäure-methylester (3 mit (CH₃)₂C statt RCH). Analog wie oben aus 4-Methyl-2,3-pentadiensäure-methylester [**3**] und **1** in Toluol durch 6 Std. Erwärmen auf 100°; Ausbeute 52%, Rf 0,42 (Hexan/Essigester 1:1), Smp. 92–94°. – IR. (CCl_4): 1740s, 1680m, 1665s, 1630s. – $^1\text{H-NMR}$. (CDCl_3): 1,74 (d, $J = 1,7$, 3 H); 1,84 (d, $J = 2,6$, 3 H); 3,09 (d×m, $J = 18,3$, 1 H); 3,38 (d, $J = 18,3$, 1 H); 3,73 (s, 3 H); 3,74 (s, 3 H); 4,34 (s, 1 H); 5,53 (s, 1 H).

$\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_4$ (224,26) Ber. C 64,27 H 7,19% Gef. C 64,14 H 7,13%

Herstellung von 6-Benzyliden-2-methoxy-4-oxo-2-cyclohexencarbonsäure-methylester (3, R = C₆H₅). Analog wie oben aus 4-Phenyl-2,3-butadiensäure-methylester (**2**, R = C₆H₅) [**3**] und **1** in Benzol durch 2 Std. Erwärmen auf 80°; Ausbeute 52%, Rf 0,48 (Hexan/Essigester 1:1), Smp. 109–112°, farblose Nadelbüschel aus Äther. – IR. (CCl_4): 1750s, 1680s, 1670m, 1630s. – $^1\text{H-NMR}$. (CDCl_3): 3,15 (d, $J = 18$, 1 H); 3,59 (d×d, $J_1 = 18$, $J_2 = 2,5$, 1 H); 3,70 (s, 3 H); 3,84 (s, 3 H); 4,49 (s, 1 H); 5,48 (s, 1 H); 6,59 (d, $J = 2,5$, 1 H); 7,3–7,4 (5 H).

$\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}_4$ (272,30) Ber. C 70,57 H 5,92% Gef. C 70,43 H 5,92%

Herstellung von 2-Methoxy-6-methyliden-4-oxo-2-cyclohexencarbonsäure-methylester (3, R = H) und 4-Hydroxy-2-methoxy-6-methylbenzoessäure-methylester (4, R = H). Analog wie oben aus 2,3-Butadiensäure-methylester (**2**, R = H) [**3**] und **1** in Benzol durch 2 Std. Erwärmen auf 80°; Ausbeute 69% **3**

¹⁰⁾ Aufgenommen auf einem Jobin-Yvon-Mark-III-Dichrographen. Wir danken Herrn R. Dohner, Laboratorium für Organische Chemie der ETHZ, für die Messung.

(R = H), Rf 0,51 (Benzol/Essigester 1:1). Beim Chromatographieren an Kieselgel mit Benzol/Essigester 1:1 wandelte sich **3** (R = H) praktisch vollständig in **4** (R = H) um, Rf 0,67. Umkristallisieren aus Benzol ergab 51% **3** (R = H), Smp. 113–115° ([15]; Smp. 114°). Ein Misch-Smp. mit einer aus Orsellinsäure-methylester (= 2,4-Dihydroxy-6-methylbenzoesäure-methylester) hergestellten Probe ergab keine Depression.

Herstellung von 6-Äthyl-4-hydroxy-2-methoxybenzoesäure-methylester (4, R = CH₃). Eine Lösung von 136 mg (0,65 mmol) **3** (R = CH₃) und 15 mg *p*-Toluolsulfonsäure-hydrat in 15 ml Benzol wurde 1 Std. erhitzt, dann die erkaltete Lösung mit 1M KHCO₃ gewaschen, i.V. eingedampft und der Rückstand (135 mg) aus 1,5 ml Benzol umkristallisiert: 95 mg (74%) weisse Nadeln, Smp. 106–108°. – IR. (CHCl₃): 3600, 3300s, 1720s, 1600s. – ¹H-NMR. (CDCl₃): 1,13 (t, J = 7, 3 H); 2,53 (qa, J = 7, 2 H); 3,70 (s, 3 H); 3,87 (s, 3 H); 6,23 (s, 2 H).

C₁₁H₁₄O₄ (210,23) Ber. C 62,85 H 6,71% Gef. C 62,75 H 6,72%

Herstellung von 4-Hydroxy-6-isopropyl-2-methoxybenzoesäure-methylester (4 mit (CH₃)₂CH statt RCH₂). Eine Lösung von 148 mg (0,66 mmol) **3** (mit (CH₃)₂C statt RCH) in 6,6 ml 0,1M NaOCH₃/Methanol wurde 20 Min. erhitzt, dann das Lösungsmittel i.V. entfernt, der Rückstand zwischen Äther und 0,5N H₂SO₄ verteilt und die org. Phase i.V. eingedampft. Der Rückstand wurde mit Hexan/Essigester 1:1 chromatographiert: 76 mg (51%) kristallines Produkt, umkristallisiert aus 4 ml Benzol/Pentan 1:4, 63 mg, Smp. 105–106°. – IR. (CHCl₃): 3600, 3300s, 1720s, 1610s. – ¹H-NMR. (CDCl₃): 1,18 (d, J = 7,0, 6 H); 2,86 (hept., J = 7,0, 1 H); 3,72 (s, 3 H); 3,89 (s, 3 H); 6,25 (d, J = 2,0, 1 H); 6,35 (d, J = 2,0, 1 H).

C₁₂H₁₆O₄ (224,26) Ber. C 64,27 H 7,19% Gef. C 64,09 H 7,21%

Herstellung von 6-Benzyl-4-hydroxy-2-methoxybenzoesäure-methylester (4, R = C₆H₅). Aus 145 mg **3** (R = C₆H₅) wurden durch 1 Std. Erhitzen mit *p*-Toluolsulfonsäure in Benzol (vgl. oben) 140 mg Rohprodukt erhalten, das aus 4,5 ml Benzol umkristallisiert wurde: 95 mg (66%) **4** (R = C₆H₅), Smp. 140–142°. – IR. (CHCl₃): 3590, 3300s, 1720s, 1600s. – ¹H-NMR. (CDCl₃): 3,70 (s, 3 H); 3,75 (s, 3 H); 3,88 (s, 2 H); 6,16 (d, J = 2, 1 H); 6,28 (d, J = 2, 1 H); 7,0–7,3 (5 H). – MS.: 272 (48, M⁺), 240 (83), 225 (100), 197 (25).

C₁₆H₁₆O₄ (272,30) Ber. C 70,57 H 5,92% Gef. C 70,50 H 5,91%

Die Elementaranalysen wurden im mikroanalytischen Laboratorium der ETHZ (Leitung D. Manser) ausgeführt.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] Z. M. Ismail & H. M. R. Hoffmann, J. Org. Chem. 46, 3549 (1981).
- [2] J. Banville & P. Brassard, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 1976, 1852.
- [3] R. W. Lang & H.-J. Hansen, Helv. Chim. Acta 63, 438 (1980).
- [4] H.-J. Bestmann & H. Hartung, Chem. Ber. 99, 1198 (1966).
- [5] E. H. R. Jones, G. H. Whitham & M. C. Whiting, J. Chem. Soc. 1957, 4628; H. Hopf, in 'The Chemistry of Ketenes, Allenes and Related Compounds', Herausgeber S. Patai, J. Wiley & Sons, New York 1980, S. 781 ff.
- [6] S. Danishefsky, Cheng-Feng Yan, R. K. Singh, R. B. Gammill, P. M. McCurry, N. Fritsch & Jon Clardy, J. Am. Chem. Soc. 101, 7001 (1979).
- [7] S. Danishefsky & S. J. Etheredge, J. Org. Chem. 44, 4716 (1979).
- [8] D. C. Aldridge, S. Galt, D. Giles & W. B. Turner, J. Chem. Soc. C 1971, 1623.
- [9] H. Gerlach & A. Thalmann, Helv. Chim. Acta 60, 2866 (1977).
- [10] K. Burri, R. Cardone, Wen Yean Chen & P. Rosen, J. Am. Chem. Soc. 100, 7069 (1978).
- [11] G. Stork & E. Nakamura, J. Org. Chem. 44, 4010 (1979).
- [12] W. Runge, W. Kosbahn & J. Winkler, Ber. Bunsenges. Phys. Chem. 79, 4 (1975); W. Runge in 'The Chemistry of Ketenes, Allenes and Related Compounds', Herausgeber S. Patai, J. Wiley & Sons, New York 1980, S. 99 ff.
- [13] H. Gerlach, P. Künzler & K. Oertle, Helv. Chim. Acta 61, 1226 (1978).
- [14] G. Voss & H. Gerlach, Liebigs Ann. Chem. 1982, 1466; *idem*, *ibid.*, eingereicht.
- [15] E. Fischer & K. Hoesch, Liebigs Ann. Chem. 391, 347 (1912); Y. Asahina & F. Fuzikawa, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 65, 580, 582 (1932).