

257. Synthese von (\pm)-Diplodialid B und A

von Ashokkumar B. Shenvi und Hans Gerlach¹⁾

Laboratorium für Organische Chemie
der Eidgenössischen Technischen Hochschule Zürich, CH-8092 Zürich

(29.IX.80)

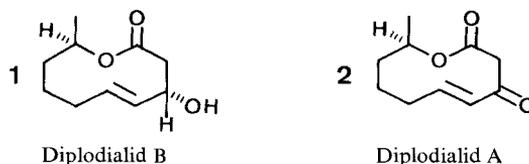
Synthesis of (\pm)-Diplodialide B and A

Summary

Two steroid hydroxylase inhibitors, diplodialide B (**1**) and A (**2**) have been synthesized in the following way: The lithium enolate **5** of *S*-*t*-butyl thioacetate (**4**) was added to (*E*)-7-(2'-tetrahydropyranoxy)-2-octen-1-al (**8**) and the newly formed 3-hydroxy group in the product **9** was protected as *t*-butyl-diphenyl silyl ether followed by selective hydrolysis of the tetrahydropyranyl ether to give **10**. Treatment with AgNO₃/H₂O cleaved the *S*-*t*-butyl ester group in **10** to give the corresponding hydroxy carboxylic acid which was converted into the *S*-2-pyridyl thioester by treatment with di(2-pyridyl)disulfide and triphenyl phosphine and cyclized with AgClO₄ to give the (4*E*,3,9-*trans*)- and (4*E*,3,9-*cis*)-lactone **11** and **12** (R = *t*-Bu(C₆H₅)₂Si) in 67% yield. Chromatographic separation of **11** and **12** and cleavage of the *t*-butyl-diphenyl silyl ether with tetrabutyl ammonium fluoride yielded (\pm)-diplodialide B (**1**) with (4*E*,3,9-*trans*)-configuration and the (4*E*,3,9-*cis*)-isomer **12** (R = H). Both isomers could be oxidized to diplodialide A (**2**) with manganese dioxide. The synthesis described above has also been carried out *via* the intermediates **10**, **11** and **12** with R = COOCH₂CH₂Si(CH₃)₃.

Aus den Kulturfiltraten des pathogenen Pilzes *Diplodia pinea* haben Wada & Ishida [1] mehrere Metaboliten isoliert, die als Steroid-Hydroxylase-Inhibitoren wirken. Durch spektroskopische Untersuchungen und durch Abbaureaktionen zeigten dieselben Autoren, dass es sich bei der Hauptkomponente, dem Diplodialid B, um das (4*E*)-3-Hydroxy-4-decen-9-olid (**1**) handelt (vgl. *Schema 1*). Bei der

Schema 1



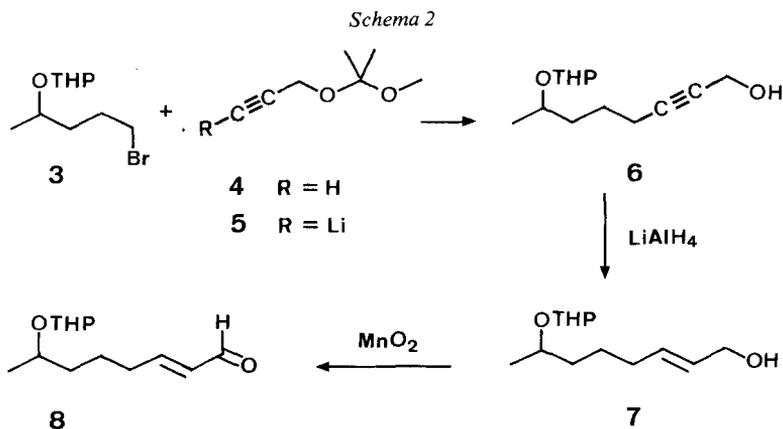
¹⁾ Neue Adresse: Laboratorium für Organische Chemie der Universität Bayreuth, D-8580 Bayreuth.

oxydativen Spaltung mit Ozon wurden (*R*)-5-Hydroxy-hexansäure und (*S*)-Apfelsäure erhalten [1b]. Daraus wurde abgeleitet, dass natürliches (-)-Diplodialid B die (3*S*, 9*R*)-Konfiguration **1** besitzt. Einem zweiten Metabolit, dem (+)-Diplodialid A, der auch aus (-)-**1** durch Oxydation mit Mangandioxid entstand, wurde die Strukturformel **2** zugeschrieben.

Diplodialid A ist von *Wada et al.* [2], *Tsuji et al.* [3] und *Wakamatsu et al.* [4] synthetisiert worden. In zwei der Synthesen [2] [4] wird die C, C-Doppelbindung und die Carbonylgruppe erst nach Ausbildung des 10gliedrigen Lactonringes durch mehrere Reaktionsschritte eingeführt. Die dritte [3] benutzt zur Ringbildung eine intramolekulare *Reformatsky*-Reaktion und führt über das Isomere **12** (R = H) zu **2**. Wie die veröffentlichten NMR.- und IR.-Spektren von Diplodialid A [1] zeigen, liegt die Verbindung in Lösung ausschliesslich in der Ketoform vor. Offenkettige 3-Oxo-4-alkencarbonsäureester sind dagegen, wie *Stork et al.* [5] gezeigt haben, stark enolisiert, Es erscheint deshalb als wenig erfolgversprechend, Diplodialid A durch Lactonbildung aus der entsprechenden Hydroxycarbonsäure herstellen zu wollen, da man annehmen muss, dass auch diese in Enolform vorliegt.

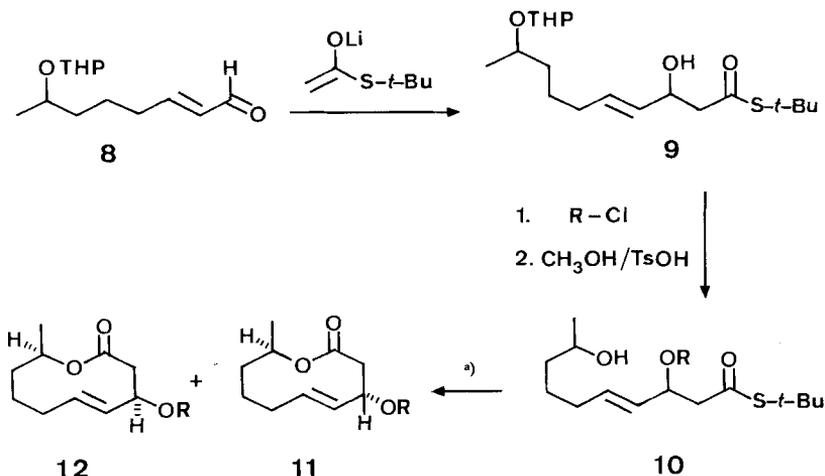
Eine Synthese des Diplodialids B (**1**) über die 3,9-Dihydroxy-4-decensäure liess dagegen keine derartigen Schwierigkeiten voraussehen. In der vorliegenden Arbeit wird die Herstellung von **1** auf dem eben angedeuteten Wege beschrieben.

Das für die Synthese benötigte (2*E*)-7-Tetrahydropyranoxy-2-octen-1-al (**8**) wurde wie folgt hergestellt (*Schema 2*): das Lithiumderivat (**5**) aus Aceton-methyl-(2-propinyl)-acetal (**4**) und Butyllithium, wurde mit dem Tetrahydropyranyläther (**3**) des 4-Brompentan-2-ols²⁾ umgesetzt und die Acetalgruppe durch Schütteln einer benzolischen Lösung des Produktes mit einer wässrigen Pikrinsäure-Lösung selektiv hydrolysiert (der gleichzeitig vorhandene Tetrahydropyranyläther blieb unter diesen Bedingungen erhalten³⁾); die Reduktion des so erhaltenen sub-



- 2) Zur Herstellung aus 2-Acetylbutyrolacton durch Behandlung mit Bromwasserstoffsäure, gefolgt von einer Reduktion des gebildeten 5-Brom-2-pentanons mit NaBH₄, vgl. [6].
- 3) Die selektive Hydrolyse von 2-Methoxy-2-propyl-äthern, unter Bedingungen, welche einen in der gleichen Molekel vorhandenen Tetrahydropyranyläther unberührt lassen, wurde schon zur Synthese des Jasminketolactons [7] verwendet.

Schema 3



R = *t*-Bu(C₆H₅)₂Si bzw. COOCH₂CH₂Si(CH₃)₃

a) 1) AgNO₃/H₂O; 2) (C₅H₄N)₂S₂/(C₆H₅)₃P; 3) AgClO₄.

stituierten Propargylalkohols **6** mit LiAlH₄ in Tetrahydrofuran ergab den Allylalkohol **7** mit *trans*-substituierter C,C-Doppelbindung⁴); durch Oxydation mit aktiviertem Mangandioxid [10] in Hexan entstand aus **7** der α,β -ungesättigte (*2E*)-Aldehyd **8**.

Zur Synthese der dem Diplodialid B (**1**) zugrunde liegenden Hydroxysäure (*Schema 3*) wurde das Lithium-Enolat des Thioessigsäure-*S-t*-butylesters⁵) bei -70° in Tetrahydrofuran spezifisch an die C,O-Doppelbindung des α,β -ungesättigten Aldehyds **8** addiert⁶). Als Additionsprodukt entstand ein Gemisch von zwei Konfigurationsisomeren (**9**), die bereits das C-Gerüst und alle funktionellen Gruppen des Diplodialids B enthalten. Durch Umsetzen von **9** mit *t*-Butyldiphenylchlorosilan/Imidazol [12] in Dimethylformamid wurde die 3-Hydroxygruppe silyliert und anschliessend die Tetrahydropyranyläther-Schutzgruppe mit Methanol/*p*-Toluolsulfonsäure selektiv entfernt. Im neu gebildeten *t*-Butyldiphenyl-äther **10** wurde die *S-t*-Butylthioester-Gruppe mit AgNO₃/H₂O⁷) hydrolysiert. Dabei entstanden die entsprechenden Hydroxycarbonsäuren, welche ohne weitere Reinigung, nach dem von uns entwickelten zweistufigen Verfahren⁸) [6] [7] [13] in die kon-

4) Die selektive *anti*-Addition von Wasserstoff an die Dreifachbindung in 3-substituierten Propargylalkoholen wurde erstmals von *Raphael* [8] und *Jones et al.* [9] beschrieben.

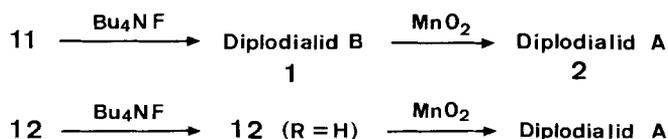
5) Dieses Lithium-Enolat ist erstmals von *Wemple* [11] hergestellt und mit Carbonylverbindungen umgesetzt worden.

6) In Tetrahydrofuran/Hexamethylphosphorsäuretriamid als Lösungsmittel erfolgt bevorzugt 1,4-Addition dieses Lithium-Enolats an α,β -ungesättigten Carbonylverbindungen (vgl. [7]).

7) Die durch Silber-ionen katalysierte Hydrolyse unter praktisch neutralen Bedingungen ist für den Erfolg wesentlich. Bei einer alkalischen Verseifung würde die β -Hydroxygruppe eliminiert werden.

8) Die Hydroxycarbonsäure wird dabei mit Di(2-pyridyl)disulfid und Triphenylphosphin in Benzol umgesetzt und der *in situ* entstandene *S*-(2-Pyridyl)thioester in stark verdünnter Lösung durch Aktivierung mit AgClO₄ in das Lacton umgewandelt.

Schema 4



figurationsisomeren Lactone **11** und **12** mit 10gliedrigem Ring übergeführt wurden (Ausbeute 62%).

Die konfigurationsisomeren Lactone **11** und **12** liessen sich durch Chromatographie an Kieselgel trennen (Rf 0,16 und 0,13, Hexan/Essigester 20:1). Das weniger polare Isomere ergab bei der Spaltung mit Tetrabutylammoniumfluorid/*p*-Toluolsulfonsäure in Tetrahydrofuran (\pm)-Diplodialid B in 93% Ausbeute, Smp. 83,5–85° (vgl. Schema 4). Die Eigenschaften (IR.-, NMR.- und Massenspektrum) stimmen mit denjenigen überein, welche für den Naturstoff (–)-**1** gefunden wurden [1]. Synthetisches (\pm)-**1** ist im Gegensatz zum natürlichen (–)-Diplodialid B (**1**), das als Öl beschrieben wurde, kristallin. Diese Tatsache ermöglichte es, für (\pm)-**1** eine Röntgenstrukturbestimmung⁹⁾ durchzuführen. Diese ergab in Übereinstimmung mit den damals noch nicht veröffentlichten Resultaten [1b] des chemischen Abbaus für das Diplodialid B (**1**) die 3,9-*trans*-Konfiguration.

Die Spaltung des andern isomeren Silylähthers (**12**) mit Tetrabutylammoniumfluorid ergab das in der Natur nicht vorkommende Isodiplodialid B (**12**, R=H) mit 3,9-*cis*-Konfiguration. Seine IR.- und NMR.-Spektren unterscheiden sich sehr deutlich von denjenigen des Diplodialids B (**1**) (vgl. exper. Teil). Die Oxydation von **12** (R=H) mit aktivem Mangandioxid in Methylenchlorid (vgl. [1]) führte zum (\pm)-Diplodialid A (**2**), mit Eigenschaften (IR.-, NMR.- und Massenspektrum), die mit denjenigen von natürlichem (+)-**2** übereinstimmten. Eine analoge Oxydation von (\pm)-**1** ergab ebenfalls (\pm)-**2**.

Die Synthese des Diplodialids B wurde auch mit dem 2-Trimethylsilyläthoxycarbonyl-Rest als Schutzgruppe für das C(3)-Hydroxyl durchgeführt (vgl. exper. Teil). Durch Umsetzen des Zwischenproduktes **9** mit 2-Trimethylsilyläthylchloroformat¹⁰⁾ und Pyridin wurde die freie 3-Hydroxygruppe acyliert. Die neue Schutzgruppe erlaubte es, durch Hydrolyse mit CH₃OH/*p*-Toluolsulfonsäure die Hydroxylgruppe an C(9) selektiv freizusetzen. Im Zwischenprodukt **10** mit R=2-Trimethylsilyläthoxycarbonyl liess sich auch die *S-t*-Butylthioester-Gruppe ohne Verlust der neuen Schutzgruppe mit AgNO₃/H₂O hydrolysieren. Bei der Lactonisierung⁸⁾ der entstandenen Hydroxycarbonsäure erfolgte dagegen eine teilweise Eliminierung der Schutzgruppe. Als Hauptprodukt der Reaktion bildete sich das 2,4-Decadien-9-olid. Die Lactone **11** und **12** mit R=COOCH₂CH₂Si(CH₃)₃ wurden

⁹⁾ A. B. Shenvi, unveröffentlicht. Professor Dr. J. Dunitz und Dr. M. Dobler, Laboratorium für Organische Chemie ETH, sei für die Erlaubnis zur Benützung des Röntgendiffraktometers und für ihre Mithilfe gedankt.

¹⁰⁾ Hergestellt aus 2-Trimethylsilyläthanol [16] und Phosgen nach [14] (vgl. exper. Teil). Die Anwendung des 2-Trimethylsilyläthoxycarbonyl-Restes als Amin-Schutzgruppe wurde von Carpino *et al.* [15] beschrieben.

in nur 12% Ausbeute isoliert. Die Carbonat-Gruppe in β -Stellung zur Lactongruppe wird demnach unter den Bedingungen der Cyclisierung viel leichter eliminiert als die *S*-*t*-Butyldiphenylsilyloxy-Gruppe, welche in der oben diskutierten Synthese verwendet wurde. Dagegen liess sich die Schutzgruppe aus **11** und **12** ($R = \text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{Si}(\text{CH}_3)_3$) mit Tetrabutylammoniumfluorid viel rascher und unter milderer Bedingungen (vgl. [16]) entfernen als der Silyläther.

Diese Arbeit wurde vom Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung (Projekt 2.039-0.78) unterstützt.

Experimenteller Teil

Allgemeine Bemerkungen s. [16].

*Herstellung von *t*-Butyldiphenyl-chlorsilan.* Zu 200 ml 1,5M Butyllithium (0,30 mol) in Pentan wurden unter Rühren in N_2 -Atmosphäre 63,5 g (0,25 mol) Diphenyldichlorsilan getropft und das Gemisch 12 Std. gekocht. Dann wurde durch *Celite* filtriert, mit Pentan gewaschen, i.V. eingedampft und der Rückstand i.HV. destilliert: 45 g (65%), Sdp. 120-122°/0,05 Torr (Lit. [12], 90°/0,01 Torr).

Herstellung von 2-(Trimethylsilyl)äthyl-chlorocarbonat. Das Gemisch von 11,8 g (0,10 mol) 2-(Trimethylsilyl)äthanol [16] und 100 ml 20proz. Phosgen in Toluol wurde 1 Std. bei 0° gerührt, dann i.V. eingedampft und der Rückstand destilliert: 18,05 g (58%), Sdp. 82-84°/10 Torr (Lit. [14], 42-43°/4 Torr).

Herstellung von 7-(2'-Tetrahydropyranoxy)-2-octin-1-ol (6). Zu 12,50 g (91,5 mmol) Aceton-methyl-(2-propinyl)-acetal [7] in 150 ml Tetrahydrofuran wurden unter Rühren in N_2 -Atmosphäre bei -10° innerhalb 20 Min. 64,5 ml 1,55M Butyllithium in Hexan, dann innerhalb 10 Min. 18,90 g (91,4 mmol) 1-Brom-4-(2'-tetrahydropyranoxy)-pentan [6] in 50 ml Hexamethylphosphorsäuretriamid getropft. Nach 2 Std. Rühren bei RT. wurde das Gemisch zwischen 3 \times 300 ml Cyclohexan und 3 \times 200 ml H_2O verteilt und die organischen Phasen i.V. eingedampft. Der Rückstand, 24,2 g, wurde in 140 ml Benzol gelöst und zusammen mit einer Lösung von 300 mg Pikrinsäure in 30 ml H_2O 30 Min. heftig gerührt, dann zwischen Benzol und 2N KOH verteilt, die organischen Phasen i.V. eingedampft und der Rückstand destilliert: 15,87 g (76%) **6**, Sdp. 110-115°/0,05 Torr. - IR. (CCl_4): 3615, 3440. - NMR. (CCl_4): 1,10 (*d*, *J* = 6, 1,5 H); 1,20 (*d*, *J* = 6, 1,5 H); 1,36-1,94 (br., 10 H); 2,06-2,40 (br., 2 H); 3,40 (*m*, 1 H); 2,75 (*m*, 1 H); 4,02-4,20 (br., 2 H); 4,34 (*m*, 1 H).

$\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{O}_3$ (226,30) Ber. C 68,99 H 9,80% Gef. C 69,01 H 9,91%

(E)-7-(2'-Tetrahydropyranoxy)-2-octen-1-ol (7). Zu einer siedenden Lösung von 1,68 g (44,8 mmol) LiAlH_4 in 30 ml Tetrahydrofuran wurden innerhalb 30 Min. 10,0 g (43,8 mmol) **6** getropft und 3 Std. weitergekocht. Tropfenweise wurden dann 10 ml ges. K_2CO_3 -Lösung zugegeben, die Lösung abdekantiert, der Niederschlag mit Äther gewaschen und die organischen Phasen i.V. eingedampft: 10 g **7**. Zur Analyse wurde eine Probe destilliert: Sdp. 110°/0,01 Torr. - IR. (CCl_4): 3630, 3480, 1670_w, 970_m. - NMR. (CCl_4): 1,04 (*d*, *J* = 6, 1,5 H); 1,14 (*d*, *J* = 6, 1,5 H); 1,24-1,88 (br., 10 H); 1,88-2,26 (br., 2 H); 3,38 (*m*, 1 H); 3,58-3,66 (br., 2 H); 3,84-4,04 (br., 2 H); 4,60 (*m*, 1 H); 5,35-5,75 (br., 2 H).

$\text{C}_{13}\text{H}_{24}\text{O}_3$ (228,33) Ber. C 68,38 H 10,59% Gef. C 68,20 H 10,64%

Herstellung von (E)-(2'-Tetrahydropyranoxy)-2-octen-1-ol (8). Eine Suspension von 5,0 g aktiviertem MnO_2 [10] in 40 ml Hexan, das 1,00 g (4,43 mmol) **7** enthält, wurde 2 Std. bei RT. gerührt. Die dann durch *Celite* filtrierte Lösung wurde i.V. eingedampft: 0,765 g **8**. Zur Analyse wurde eine Probe destilliert: Sdp. 100°/0,03 Torr. - IR. (CCl_4): 1690_s, 1635_w. - NMR. (CCl_4): 1,06 (*d*, *J* = 6, 1,5 H); 1,17 (*d*, *J* = 6, 1,5 H); 1,28-1,94 (br., 10 H); 2,24-2,44 (br., 2 H); 3,36 (*m*, 1 H); 3,54-3,90 (br., 2 H); 4,56 (*m*, 1 H); 6,02 (*d* \times *d* \times *t*, $J_1 = 15$, $J_2 = 8$, $J_3 = 1,5$, 1 H); 6,72 (*m*, 1 H); 9,91 (*d*, *J* = 8, 1 H).

$\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{O}_3$ (226,32) Ber. C 68,99 H 9,80% Gef. C 68,80 H 9,94%

*Herstellung von (4E)-3-Hydroxy-9-(2'-tetrahydropyranoxy)-4-decentiosäure-S-*t*-butylester (9).* Zu einer Lösung von 20 mmol Lithiumdiisopropylamid (aus 3 ml Diisopropylamin und 10,6 ml 1,9M Butyl-

lithium in Hexan) in 80 ml Tetrahydrofuran wurden unter Rühren bei -70° zuerst 2,64 g (20 mmol) Thioessigsäure-*S-t*-butylester, dann nach 15 Min. Rühren 4,75 g (21 mmol) Aldehyd **8** getropft. Nach 1 Std. Rühren bei -70° wurde zwischen 3×250 ml Benzol, 1N H_2SO_4 und 2N $KHCO_3$ verteilt und die organischen Phasen i.V. eingedampft: 6,60 g (92%) **9**, Rf 0,25 (Hexan/Essigester 4:1). Das Produkt wurde direkt für die nächste Stufe verwendet.

*Herstellung von (4E)-3-(*t*-Butyldiphenylsilyloxy)-9-hydroxy-4-decenthiosäure-*S-t*-butylester (10, R = *t*-Bu(C₆H₅)₂Si). Eine Lösung von 8,22 g (22,9 mmol) Thioester **9**, 8,20 g (29,8 mmol) *t*-Butyldiphenylchlorsilan (vgl. oben) und 4,10 g (60 mmol) Imidazol in 25 ml Dimethylformamid wurde 3 Std. auf 60° erwärmt, dann abgekühlt, zwischen 3×200 ml Benzol und H₂O verteilt und die Benzolphasen i.V. eingedampft. Der Rückstand und 110 mg *p*-Toluolsulfonsäure wurden in 150 ml CH₃OH gelöst, 60 Min. bei RT. gerührt, dann zwischen Benzol und 2N $KHCO_3$ verteilt, die Benzolphasen i.V. eingedampft und das gelbe Öl an 300 g Kieselgel mit Hexan/Essigester 4:1 chromatographiert: 9,56 g (81%) **10**. Zur Analyse wurde eine Probe destilliert; Sdp. $210^{\circ}/0,01$ Torr. - IR. (CCl₄): 3610, 1680s, 970m. - NMR. (CCl₄): 1,00 (s, 9 H); 1,04 (d, $J=7$, 3 H); 1,15-1,21 (br., 4 H); 1,39 (s, 9 H); 1,6-1,9 (br., 2 H); 2,44 ($d \times d$, $J_1=14$, $J_2=6$, 1 H); 2,67 ($d \times d$, $J_1=14$, $J_2=6$, 1 H); 3,50 (m, 1 H); 4,51 (m, 1 H); 5,09 (m, 1 H); 5,27 (m, 1 H); 7,24-7,34 (br., 6 H); 7,53-7,67 (br., 4 H).*

C₃₀H₄₄O₃SiS (512,82) Ber. C 70,26 H 8,65 S 6,25% Gef. C 70,40 H 8,72 S 6,37%

*Herstellung von (4E)-3-[(2'-Trimethylsilyl)äthoxy-carbonyloxy]-9-hydroxy-4-decenthiosäure-*S-t*-butylester (10, R = COOCH₂CH₂Si(CH₃)₃). Zu 4,78 g (13,3 mmol) Thioester **9** in 25 ml Tetrahydrofuran und 5 ml Pyridin wurden unter Rühren bei -40° innerhalb 10 Min. 3,60 g (19,9 mmol) 2-Trimethylsilyl-äthylchlorocarbonat (vgl. oben) getropft und das Gemisch 18 Std. bei -20° aufbewahrt. Nach weiteren 3 Std. bei RT. wurde das Gemisch in Eis/H₂O getropft, zwischen Benzol, 2N H_2SO_4 und 2N $KHCO_3$ verteilt, die organischen Phasen i.V. eingedampft und der Rückstand an 500 g Kieselgel mit Hexan/Essigester 6:1 chromatographiert: 5,70 g (85%) Produkt. Zur Hydrolyse des Tetrahydropyranyl-äthers wurde mit 50 mg *p*-Toluolsulfonsäure in 50 ml Methanol gelöst, 60 Min. bei RT. gerührt, dann zwischen Benzol und 2N $KHCO_3$ verteilt und die organischen Phasen i.V. eingedampft: 4,72 g (98%). Zur Analyse wurde eine Probe destilliert; Sdp. $150^{\circ}/0,01$ Torr. - IR. (CCl₄): 3620, 1740, 1685, 970. - NMR. (CCl₄): 0,02 (s, 9 H); 0,89-1,06 (br., 2 H); 1,09 (d, $J=6$, 3 H); 1,34-1,42 (br., 4 H); 1,42 (s, 9 H); 1,92-2,11 (br., 2 H); 2,58 ($d \times d$, $J_1=14$, $J_2=6$, 1 H); 2,78 ($d \times d$, $J_1=14$, $J_2=6$, 1 H); 3,62 (m, 1 H); 4,02-4,18 (br., 2 H); 5,25-5,48 (br., 2 H); 5,67 (m, 1 H).*

C₂₀H₃₈O₅SiS (418,64) Ber. C 57,38 H 9,15 S 7,66% Gef. C 57,41 H 9,24 S 7,63%

*Herstellung von (4E-3,9-trans)- und (4E-3,9-cis)-3-(*t*-Butyldiphenylsilyloxy)-4-decen-9-olid (11 und 12, R = *t*-Bu(C₆H₅)₂Si). Das Gemisch von 512 mg (1,0 mmol) Thioester **10** und 680 mg (4,0 mmol) AgNO₃ in 20 ml Dioxan/H₂O 4:1 wurde 2 Std. unter Ar gekocht, dann zwischen Benzol und H₂O verteilt und die Benzolschichten i.V. eingedampft. Der Rückstand (401 mg) wurde in 1 ml Benzol gelöst, mit 212 mg (1,1 mmol) Di(2-pyridyl)disulfid und 282 mg (1,1 mmol) Triphenylphosphin versetzt, 1 Std. gerührt, dann mit 20 ml abs. Benzol verdünnt und die gelbe Lösung mittels einer Motor-kolbenspritze innerhalb von 4 Std. durch den Rückflusskühler zu einer stark siedenden Lösung von 3 mmol AgClO₄ [6] in 70 ml Benzol gegeben und noch 15 Min. weitergekocht. Das erkaltete Gemisch wurde zwischen Benzol und 2N $KHCO_3$ verteilt, die organischen Phasen i.V. eingedampft und der Rückstand an 40 g Kieselgel mit Benzol chromatographiert: 240 mg (56%) **11** und **12**, Rf 0,42 und 0,45 (Benzol), Rf 0,16 und 0,13 (Hexan/Essigester 20:1). Die Trennung der Konfigurationsisomeren **11** und **12** gelang durch Chromatographie an der 200fachen Menge Kieselgel mit Hexan/Essigester 20:1.*

*Daten von (4E-3,9-trans)-Isomer 11 (R = *t*-Bu(C₆H₅)₂Si): Rf 0,16. - IR. (CCl₄): 1730s, 975m. - NMR. (CCl₄): 1,08 (s, 9 H); 1,14 (d, $J=6$, 3 H); 1,4-2,6 (br., 8 H); 4,42-4,84 (br., 2 H); 5,2-5,5 (m, 1 H); 5,7-6,0 (m, 1 H); 7,22-7,34 (br., 6 H); 7,54-7,82 (br., 4 H).*

C₂₆H₃₄O₃Si (422,64) Ber. C 73,89 H 8,11% Gef. C 74,54 H 8,37%

*Daten von (4E-3,9-cis)-Isomer 12 (R = *t*-Bu(C₆H₅)₂Si): Rf 0,13. - IR. (CCl₄): 1730s, 975m. - NMR. (CCl₄): 1,03 (s, 9 H); 1,09 (d, $J=6$, 3 H); 1,2-1,9 (br., 5 H); 2,05 (m, 1 H); 2,31-2,41 (br., 2 H); 4,33 (m, 1 H); 4,62 (m, 1 H); 5,02 ($d \times d \times d$, $J_1=16$, $J_2=9$, $J_3=4$, 1 H); 5,48 ($d \times d$, $J_1=16$, $J_2=9$, 1 H); 7,24-7,34 (br., 6 H); 7,52-7,64 (br., 4 H).*

Herstellung von (4E-3,9-trans)- und (4E-3,9-cis)-3-[(2-Trimethylsilyl)äthoxy-carbonyloxy]-4-decen-9-olid (**11** und **12** mit R = COOCH₂CH₂Si(CH₃)₃). Das Gemisch von 428 mg (1,02 mmol) **10** (R = COOCH₂CH₂Si(CH₃)₃) und 680 mg (4 mmol) AgNO₃ in 10 ml Dioxan/H₂O 4:1 wurde 45 Min. unter Ar gekocht, dann zwischen Benzol und H₂O verteilt und die Benzolschichten i.V. eingedampft. Der Rückstand (248 mg (0,71 mmol), Rf 0,66 (Benzol/Essigester 1:1)) wurde in 1 ml Benzol aufgenommen, mit 308 mg (1,39 mmol) Di(2-pyridyl)disulfid und 368 mg (1,40 mmol) Triphenylphosphin versetzt, 1 Std. gerührt, dann mit 20 ml abs. Benzol verdünnt und die gelbe Lösung mittels einer Motor Kolbenspritze innerhalb von 4 Std. durch den Rückflusskühler zu einer stark siedenden Lösung von 3 mmol AgClO₄ [6] in 70 ml Benzol gegeben und noch 15 Min. weitergekocht. Das erkaltete Gemisch wurde zwischen Benzol und 2N KHCO₃ verteilt, die organischen Phasen eingedampft und der Rückstand an 20 g Kieselgel mit Benzol chromatographiert: 25 mg (11%) **11** und **12** (R = COOCH₂CH₂Si(CH₃)₃), Rf 0,4 (Benzol), Rf 0,42 und 0,48 (Hexan/Essigester 30:1). Die Trennung der Konfigurationsisomeren **11** und **12** (R = COOCH₂CH₂Si(CH₃)₃) gelang durch Chromatographie an der 200fachen Menge Kieselgel mit Hexan/Essigester 30:1.

Daten von (4E-3,9-cis)-Isomer (**12**, R = COOCH₂CH₂Si(CH₃)₃): Rf 0,48. - IR. (CCl₄): 1740s, 1730s, 975m. - NMR. (CCl₄): 0,04 (s, 9 H); 0,92-1,09 (br., 2 H); 1,16 (d, J = 6, 3 H); 1,33-1,81 (br., 6 H); 2,36 (d × d, J₁ = 10, J₂ = 10, 1 H); 2,76 (d × d, J₁ = 10, J₂ = 5, 1 H); 4,04-4,21 (br., 2 H); 4,24 (m, 1 H); 5,1 (m, 1 H); 5,40-5,48 (br., 2 H).

Daten von (4E-3,9-trans)-Isomer (**11**, R = COOCH₂CH₂Si(CH₃)₃): Rf 0,42. - IR. (CCl₄): 1740s, 1730s, 975m. - NMR. (CCl₄): 0,05 (s, 9 H); 0,95-1,12 (br., 2 H); 1,16 (d, J = 6, 3 H); 1,2-1,8 (br., 5 H); 1,8-2,9 (br., 3 H); 4,06-4,24 (br., 2 H); 4,8 (m, 1 H); 5,26 (m, 1 H); 5,52 (br., 2 H).

C₁₆H₂₈O₅Si (328,45) Ber. C 58,50 H 8,59% Gef. C 58,08 H 8,63%

(±)-(4E-3,9-trans)-3-Hydroxy-4-decen-9-olid (= *Diplodialid B*; **1**). - a) Aus dem *t*-Butyldiphenylsilyläther **11** (R = *t*-Bu(C₆H₅)₂Si). Eine Lösung von 42 mg (0,10 mmol) **11**, 94 mg (0,30 mmol) Tetrabutylammoniumfluorid (Trihydrat *Fluka*) und 19 mg (0,10 mmol) *p*-Toluolsulfonsäuremonohydrat in 3 ml Tetrahydrofuran wurde 16 Std. bei RT. unter Ar gerührt, dann zwischen Benzol und H₂O verteilt, die organischen Phasen i.V. eingedampft und der Rückstand an 5 g Kieselgel mit Benzol/Essigester 4:1 chromatographiert: 17 mg (±)-**1** (93%), kristallin. Aus einer langsam verdunstenden Lösung von (±)-**1** in Pentan konnten Kristalle für die Röntgenstrukturanalyse (vgl. theoret. Teil) gewonnen werden, Smp. 84°, Dichte 1,20 g/cm³, Raumgruppe *P*₂/c, Elementarzelle 9,20 × 12,01 × 9,86 Å, α = γ = 90°, β = 66,06°, Volumen = 996,06 Å³.

b) Aus dem 2-Trimethylsilyläthoxycarbonat **11** (R = COOCH₂CH₂Si(CH₃)₃). Eine Lösung von 22,5 mg (0,068 mmol) **11** (R = COOCH₂CH₂Si(CH₃)₃) und 44 mg (0,14 mmol) Tetrabutylammoniumfluorid (Trihydrat *Fluka*) wurde 15 Min. bei RT. unter Ar gerührt, dann zwischen Benzol und H₂O verteilt und die organischen Phasen i.V. eingedampft: 11 mg (87%) **1**, Rf 0,45 (CHCl₃/Essigester 20:1), Smp. 83,5-85° aus Pentan. - IR. (CCl₄): 3510m scharf, 1710s, 965m. - IR. (Nujol): 3420s, 1700s. - NMR. (CCl₄): 1,15 (d, J = 6, 3 H); 1,3-2,0 (br., 5 H); 2,20 (m, 1 H); 2,46 (d, J = 4, 2 H); 2,84 (s, OH); 4,52 (m, 1 H); 4,78 (m, 1 H); 5,3-5,6 (br., 2 H). - MS.: 184 (5, M⁺), 166 (20, M⁺ - 18).

C₁₀H₁₆O₃ (184,23) Ber. C 65,19 H 8,75% Gef. C 64,88 H 8,91%

(±)-(4E-3,9-cis)-3-Hydroxy-4-decen-9-olid (**12**, R = H). Hergestellt wie das Konfigurationsisomere (±)-**1** aus **12** (R = *t*-Bu(C₆H₅)₂Si bzw. COOCH₂CH₂S(CH₃)₃) durch Spaltung mit Tetrabutylammoniumfluorid (vgl. oben): **12** (R = H), 94 bzw. 87%, Öl, Rf 0,36 (CHCl₃/Essigester 20:1). - IR. (CCl₄): 3600m, 3420m br., 1725s, 965m. - NMR. (CCl₄): 1,15 (d, J = 6, 3 H); 1,32-2,34 (br., 6 H); 2,27 (d × d, J₁ = 9, J₂ = 9, 1 H); 2,62 (d × d, J₁ = 9, J₂ = 6, 1 H); 3,34 (s, OH); 4,32 (m, 1 H); 4,70 (m, 1 H); 5,10-5,58 (br., 2 H). Dieses NMR.-Spektrum entspricht völlig demjenigen des Zwischenprodukts bei der Synthese von *Diplodialid A* durch *Wakamatsu et al.* [3]. Die Signale der CH₂-Gruppe in *a*-Stellung sind in charakteristischer Weise verschieden von den betreffenden Signalen in (±)-**1**.

(±)-3-Oxo-4-decen-9-olid (= *Diplodialid A*, **2**). Eine Suspension von 660 mg aktivem MnO₂ in 10 ml CH₂Cl₂, das 66 mg (0,36 mmol) (±)-*Diplodialid B* (**1**) enthält, wurde 3 Std. bei RT. gerührt, dann durch *Celite* filtriert, das Filtrat i.V. eingedampft und der Rückstand an 10 g Kieselgel mit Benzol/Essigester 4:1 chromatographiert: 46 mg **2** (71%), Öl. Die Oxydation des (4E-3,9-cis)-Isomeren **12** (R = H) mit aktiviertem MnO₂ dauerte 24 Std. und ergab das (±)-*Diplodialid A* in kleinerer Ausbeute. -

IR. (CCl₄): 1735s, 1700s, 970m. - NMR. (CCl₄): 1,23 (d, J=6, 3 H); 1,48-2,36 (br., 6 H); 3,18 (d, J=14, 1 H); 3,60 (d, J=14, 1 H); 5,06 (m, 1 H); 5,73 (d, J=18, 1 H); 6,57 (d×d×d, J₁=18, J₂=9, J₃=4, 1 H). - MS.: 182 (M⁺).

C₁₀H₁₄O₃ (182,22) Ber. C 65,91 H 7,74% Gef. C 65,79 H 7,80%

Die Elementaranalysen wurden im mikroanalytischen Laboratorium der ETHZ (Leitung *D. Manser*) ausgeführt. Die NMR.-Spektren wurden unter Leitung von Herrn Prof. Dr. *J.F.M. Oth* aufgenommen. Für die massenspektroskopischen Analysen danken wir Herrn Prof. Dr. *J. Seibl*.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] a) *I. Ishida & K. Wada*, J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1975, 209; b) *K. Wada & I. Ishida*, J. Chem. Soc. Perkin I 1979, 1154.
- [2] *I. Ishida & K. Wada*, J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1977, 337; *iidem*, J. Chem. Soc. Perkin I 1979, 323.
- [3] *J. Tsuji & T. Mandai*, Tetrahedron Lett. 1978, 1817.
- [4] *T. Wakamatsu, K. Akasaka & Y. Ban*, J. Org. Chem. 44, 2008 (1979).
- [5] *G. Stork & R.N. Guthikonda*, Tetrahedron Lett. 1972, 2755.
- [6] *H. Gerlach, P. Künzler & K. Oertle*, Helv. 61, 1226 (1978).
- [7] *H. Gerlach & P. Künzler*, Helv. 61, 2503 (1978); *P. Künzler*, Dissertation ETH (1979).
- [8] *R.A. Raphael*, in: 'Acetylenic Compounds in Organic Synthesis', Butterworth 1955, p. 29, vgl. auch *E.J. Corey, J.A. Katzenellenbogen & G.H. Posner*, J. Am. Chem. Soc. 87, 4246 (1967).
- [9] *E.B. Bates, E.H.R. Jones & M.C. Whiting*, J. Chem. Soc. 1954, 1854.
- [10] *J. Attenburrow, A. Cameron, J. Chapman, R. Evans, A. Hems, A. Jansen & T. Walker*, J. Chem. Soc. 1952, 1094.
- [11] *J. Wemple*, Tetrahedron Letters 1975, 3255.
- [12] *S. Hanessian & P. Lavalley*, Canad. J. Chem. 53, 2976 (1975).
- [13] *H. Gerlach & A. Thalman*, Helv. 57, 2661 (1974).
- [14] *V.P. Kozukov, V.D. Sheludyakov & V.F. Mironov*, Zhur. Obshch. Khim. 38, 1179 (1968).
- [15] *L.A. Carpino, J.H. Tsao, H. Ringsdorf, E. Fell & G. Hettrich*, J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1978, 358.
- [16] *H. Gerlach*, Helv. 60, 3039 (1977).