

194. Stoffwechselprodukte von Mikroorganismen

257. Mitteilung¹⁾

(3*S*,5*R*,6*E*,8*E*)-Deca-6,8-dien-1,3,5-triol, ein neues Stoffwechselprodukt von *Streptomyces fimbriatus* (MILLARD *et* BURR 1926)

von Daniel Niederer²⁾ und Urs Séquin*

Institut für Organische Chemie der Universität Basel, St. Johannis-Ring 19, CH-4056 Basel

und Hannelore Drautz und Hans Zähler*

Institut für Biologie II, Lehrstuhl für Mikrobiologie I der Universität Tübingen,
Auf der Morgenstelle 28, D-7400 Tübingen

(24.IX.90)

(3*S*,5*R*,6*E*,8*E*)-Deca-6,8-diene-1,3,5-triol, a New Metabolite from *Streptomyces fimbriatus* (MILLARD *et* BURR 1926)

The title compound **2**, a new C₁₀-metabolite related to the previously found (3*S*,8*E*)-1,3-dihydroxydec-8-en-5-one (**1**), was isolated from the culture filtrate of *Streptomyces fimbriatus*, strain *Tü* 2335 by solvent extraction and chromatography. The constitution and the absolute configuration were determined by spectroscopic methods and chemical derivatization. The relative configurations were determined by NOE measurements with the silyl-protected 3,5-isopropylidene derivative of **2**.

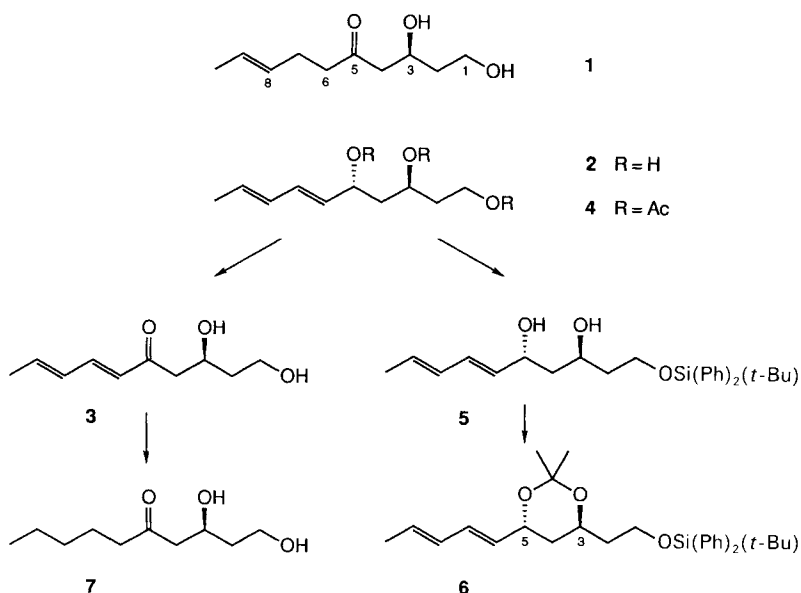
1. Einleitung. – Aus den Kulturfiltraten von *Streptomyces fimbriatus* (MILLARD *et* BURR 1926), Stamm *Tü* 2335, konnte 1983 der Hauptmetabolit **1** isoliert und dessen Struktur aufgeklärt werden [2]. Die Verbindung **1** ist inaktiv gegen Bakterien und Pilze [2], zeigt jedoch eine gewisse Antitumor-Aktivität [3]. Bei der weiteren Untersuchung von Kulturen des Stammes *Tü* 2335 konnten nun die Verbindungen **2** und **3** isoliert werden. Im Gegensatz zum Dienon **3**, über welches Quaroni und Mitarbeiter 1988 berichteten [4], war das Triol **2** bisher unbekannt (*Schema*).

Durch Extraktion des Kulturfiltrates von *Tü* 2335 mit AcOEt konnte ein Rohextrakt gewonnen werden, aus welchem dann durch Säulenchromatographie an Kieselgel und *RP*-8-Material das Triol **2** in reiner Form erhalten werden konnte. Verbindung **3** wurde aus Kulturen erhalten, welche in einer optimierten Nährlösung fermentiert worden waren. Die Reinigung von **3** erfolgte durch Säulenchromatographie an Kieselgel. Die spektroskopischen Daten dieser Verbindung stimmten mit den von Quaroni und Mitarbeitern [4] veröffentlichten Werten überein; hingegen konnte bezüglich der spezifischen Drehung keine Übereinstimmung gefunden werden. Der von uns gemessene Wert von $[\alpha]_D^{20} = +49$ liegt um mehr als das Doppelte über dem in [4] berichteten Wert (+23,4).

¹⁾ 256. Mitteilung: [1].

²⁾ Teil der geplanten Dissertation von D. N.

Schema



Strukturaufklärung von 2. – Die EI- und CI-Massenspektren von 2 deuteten auf ein Molekulargewicht von 186 hin. Zusammen mit den ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren konnte daraus die Summenformel $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}_3$ abgeleitet werden. Im ^{13}C -NMR-Spektrum waren die Resonanzen von 4 sp^2 -C-Atomen zu erkennen. Die dazugehörigen Signale im ^1H -NMR-Spektrum liessen aufgrund des Aufspaltungsmusters und der Grösse der Kopplungskonstanten auf ein (*E,E*)-Dien-System mit einer endständigen Me-Gruppe schliessen. Die Resonanz der entsprechenden Me-Protonen bei 1,76 ppm ist zu einem *Doppeldublett* ($J = 6,7$ und $1,5$ Hz) aufgespalten. Die grössere Kopplungskonstante kann der Kopplung mit H–C(9) zugeordnet werden. Die kleinere Aufspaltung entspricht der allylischen Kopplung mit H–C(8), welches selbst noch mit H–C(7) (10,4 Hz) und mit H–C(9) (15,0 Hz) koppelt. Auch zwischen H–C(7) und H–C(6) wird eine für die (*E*)-Konfiguration typische Kopplung von 15,2 Hz beobachtet.

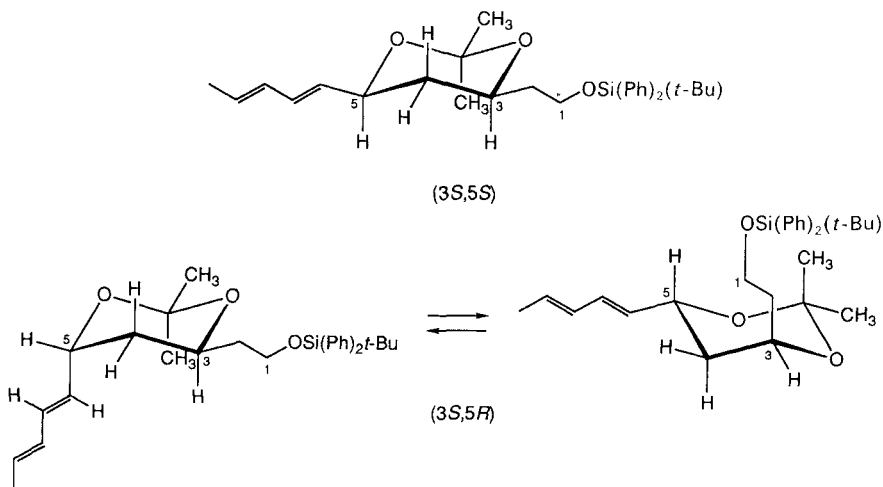
Die Tatsache, dass in der Verbindung 2 drei mit D_2O austauschbare H-Atome vorliegen, und dass sich mit Ac_2O /Pyridin leicht das entsprechende Triacetat 4 herstellen lässt, zeigte, dass es sich bei 2 um ein Triol handeln musste. Die Stellung der drei OH-Gruppen im Molekül konnte durch selektive (H,H)-Entkopplungsexperimente in (D_6) DMSO bestimmt werden. Bei der Einstrahlung auf die Signal-Gruppe bei 3,5 ppm (*m*, $\text{CH}_2(1)$) konnten Veränderungen bei den Signalen bei 1,45 ppm ($\text{CH}_2(2)$) und bei 4,30 ppm (OH–C(1)) festgestellt werden. Keine Veränderungen ergaben sich hingegen bei den Signalen bei 3,75 ppm (*m*, H–C(3)) und 4,20 ppm (H–C(5)), was bedeutet, dass an C(2) keine OH-Gruppe gebunden sein kann. Bei der Einstrahlung auf das Signal bei 3,75 ppm (*m*, H–C(3)) ergeben sich Veränderungen bei 4,30 ppm (OH–C(3)), bei 1,38 ppm ($\text{CH}_2(4)$) und bei 1,45 ppm ($\text{CH}_2(2)$). Dies zeigt, dass C(3) an zwei CH_2 -Gruppen gebunden sein muss. Bei der Einstrahlung auf die Resonanz bei 4,20 (*m*, H–C(5)) ergaben sich Veränderungen bei den Signalen bei 5,55 ppm (H–C(6)), wobei das *Doppeldublett*

($J = 5,8$ und $14,3$ Hz) zu einem *Dublett* mit $J = 14,3$ Hz zusammenfällt. Daraus ergibt sich, dass die 3 C-Atome, welche die OH-Gruppe tragen, durch jeweils eine CH_2 -Gruppe voneinander getrennt sein müssen.

Die Bestimmung der absoluten Konfiguration von **2** erfolgte durch Umwandlung in Verbindung **7**, deren absolute Konfiguration bereits früher durch Verknüpfungsreaktionen bestimmt worden war [2]. Dazu wurde **2** zuerst selektiv an der Allyl-Stellung zum $\alpha,\beta:\gamma,\delta$ -ungesättigten Keton **3** oxidiert. Als Oxidationsmittel wurde Braunstein verwendet, welcher nach einer Methode von *Attenburrow et al.* hergestellt wurde [5]. Die bei der Oxidation erhaltene Ausbeute von 53 % entsprach etwa dem aus der Literatur erwarteten Wert [6]. Das erhaltene Produkt **3** stimmte bezüglich der spektroskopischen Daten mit der von *Quaroni* und Mitarbeitern isolierten Verbindung überein. Der Wert der spezifischen Drehung stimmte jedoch wiederum nicht mit dem aus [4] überein. Das Oxidationsprodukt **3** wurde deshalb noch weiter derivatisiert. Durch Hydrierung in AcOEt in Gegenwart von 10 % Pd/C (10 %) konnte in nahezu quantitativer Ausbeute das gesättigte Keton **7** erhalten werden. Der Vergleich der physikalischen und spektroskopischen Daten von **7** mit den Literaturwerten aus [2] ergab vollständige Übereinstimmung. Damit war bewiesen, dass auch das Triol **2** an C(3) die (*S*)-Konfiguration aufweist.

Die Bestimmung der relativen Konfiguration zwischen C(3) und C(5) erfolgte durch NOE-Messungen am cyclischen Derivat **6**. Dazu wurde an **2** zuerst die primäre OH-Gruppe selektiv als (*tert*-Butyl)diphenylsilyl-ether geschützt. Dies gelang nach einer Methode von *Malik et al.* [7] mit 4-(Dimethylamino)pyridin als Katalysator in abs. CH_2Cl_2 in einer Ausbeute von 70 %. Der erhaltene Silyl-ether **5** wurde anschliessend mit 2,2-Dimethoxypropan und 4 % ($\pm$)-Campher-10-sulfonsäure als Katalysator nach *Nagaoka* und *Kishi* [8] zur Verbindung **6** umgesetzt.

Falls das cyclische Acetal **6** an C(5) die (*S*)-Konfiguration besitzt, stehen die beiden H-Atome an C(3) und C(5) *cis* zueinander und nehmen in der bevorzugten Konformation der Verbindung axiale Positionen ein (vgl. *Fig.*). Es müssten also zwischen den beiden



Figur. Bevorzugte Konformationen für das cyclische Acetal **6**. Oben: (*S*)-Konfiguration an C(5), unten: (*R*)-Konfiguration an C(5).

H-Atomen nukleare *Overhauser*-Effekte zu beobachten sein. Beim Bestrahlen von H–C(3) wurden aber lediglich für CH₂(2) und CH₂(4) *Overhauser*-Effekte beobachtet, und Sättigung von H–C(5) führte nur bei H–C(6) zu einem Signalzuwachs. Dies bedeutet, dass die H-Atome an C(3) und C(5) *trans* zueinander stehen müssen und die Verbindungen **2**, **4**, **5** und **6** an C(5) die (*R*)-Konfiguration aufweisen.

Diskussion. – Mit den Verbindungen **2** und **3** konnten zwei neue C₁₀-Nebenmetabolite aus *Streptomyces fimbriatus* isoliert werden, welche als reduzierte Derivate des Hauptmetaboliten **1** betrachtet werden können. Die Tatsache, dass **2** und **3** an C(3) die gleiche absolute Konfiguration aufweisen wie der Hauptmetabolit **1**, deutet auf die biogenetische Verwandtschaft dieser Substanzen hin.

Die Verbindung **1** zeigt eine deutliche Tendenz zur Bildung von Halbacetalen [2]. Ein ähnliches Verhalten konnte beim Dienon **3** hingegen nicht beobachtet werden. Dies mag daher rühren, dass bei der Bildung der entsprechenden Halbacetale zuerst die Konjugation im Dienon-System aufgehoben werden müsste. Verbindung **3** scheint dafür relativ rasch zu polymerisieren; beim vollständigen Eindampfen von Lösungen des Dienons **3** und anschliessendem Wiederauflösen der Substanz blieb jeweils ein unlöslicher Rückstand zurück. Diese Tendenz zur Polymerisation könnte ein Grund dafür sein, dass die von uns bestimmten spezifischen Drehungen nicht mit den Literaturangaben zu **3** übereinstimmen.

Wir danken dem Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung und der Deutschen Forschungsgemeinschaft (SFB 323) für die finanzielle Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil

1. *Allgemeines.* Die Schmp. wurden auf einem Kofler-Block gemessen und sind korrigiert. DC: Kieselgel-Fertigplatten des Typs *Alugram SIL G/UV 245* (Kieselgel 60, 0,25 mm Schichtdicke) der Firma *Macherey Nagel*, Düren. Für die 'reversed-phase'-Chromatographie wurden *RP-8-DC*-Platten mit Fluoreszenzindikator der Firma *Merck AG*, Darmstadt, verwendet. Zur Detektion der Substanzflecken auf den Dünnschichtchromatogrammen wurden die Platten zuerst mit einer 5% ethanolischen H₂SO₄-Lsg. und dann mit einer 1% Vanillin-Lsg. in EtOH besprüht. Anschliessend wurden die Platten erwärmt [9]. Säulenchromatographie: ausschliesslich Kieselgel 60 der Korngrösse 35–70 µm der *Chemischen Fabrik Uetikon*. 'Flash'-Chromatographie: gemäss der Originalvorschrift von *Still et al.* [10]. Niederdruck-Flüssigchromatographie: eine *Duramat-80*-Pumpe der Firma *Chemie und Filter*, Regensburg, und eine *Lobar-LiChroprep-RP-8*-Fertigsäule (40–63 µm, Grösse A 240 × 10 mm). Optische Drehungen: *Perkin-Elmer-141*-Polarimeter bei 589 nm. UV-Spektren: *Beckmann*-Spektrophotometer, Modell 25. IR-Spektren: als Lsg. in CCl₄ oder CHCl₃, *Perkin-Elmer-1310*-Spektrophotometer. Die NMR-Spektren wurden auf folgenden FT-Geräten aufgenommen: 400-MHz-¹H und 101-MHz-¹³C auf *Varian VXR 400*, 300-MHz-¹H und 75-MHz-¹³C auf *Varian Gemini 300* (*K. Ulrich, M. Nikles, S. Peterli*), δ in ppm relativ zu TMS (= 0 ppm). Die Multiplizitäten der ¹³C-Resonanzen wurden durch APT-Experimente bestimmt. MS: Gerät *VG-70-250* (*Dr. H. Nädig*).

2. *Stammbestimmung.* Der *Streptomyces*-Stamm *Tü 2335* wurde nach den Artmerkmalen von *Hütter* [11] und nach *Buchanan* und *Gibbons* [12] als *Streptomyces fimbriatus* bestimmt.

3. *Fermentationen.* 3.1. *Schüttelkultur.* 50 500-ml-Erlenmeyer-Kolben mit einem seitlichen Einstich, welche jeweils 100 ml Nähr-Lsg. (2% Sojamehl, 2% Mannit, 2% Saccharose und 50 mM MES Puffer, pH 6) enthielten, wurden aus einer Schrägagar-Kultur beimpft und auf der Schüttelmaschine bei 120 rpm und 27° für 5 Tage inkubiert. Nach dem Abfiltrieren des Mycels wurde das Kultur-Filtrat mit AcOEt extrahiert. Nach dem Eindampfen der org. Phase verblieben 1,63 g Rohextrakt, aus welchem **3** isoliert werden konnte (s. unten).

3.2. *Fermenterkultur.* Mit 5% einer 48 h alten nach 3.1 hergestellten Kultur wurde ein 20-l-Fermenter (Labor-Fermenter *b 20* mit Intensor-Rührsystem, *Giovanola Frères SA*, Monthey, Schweiz) angeimpft, der 19 l

Nähr-Lsg. (2% Sojamehl und 2% Mannit) enthält. Bei 27° und 800 rpm wurden 600 l Luft/h in die Kultur-Flüssigkeit eingeleitet. Nach 48 h wurden mit dieser Kultur 180 l Nähr-Lsg. (2% Sojamehl, 2% Mannit, 30 min bei 120° sterilisiert, abgekühlt) im Gefäß eines 200-l-Fermenters (Modell 200, AG für biologische Verfahrenstechnik, Giovanola Frères SA, Monthey, Schweiz) beimpft. Danach wurde 4 Tage lang unter folgenden Bedingungen inkubiert: Bei 800 rpm (Umwurf-System) wurden 6000 l Luft/h in die Kultur-Flüssigkeit eingeleitet. Die Inkubationstemp. betrug 27°. Vor dem Autoklavieren und während der Fermentation wurden wenige Tropfen Polyol zugegeben. Nach Beendigung der Fermentation wurde die Kultur-Brühe filtriert. Aus dem Kulturfiltrat konnten anschliessend durch Extraktion mit AcOEt 111,8 g Rohextrakt gewonnen werden, der zur Isolierung von **2** verwendet wurde (s. unten).

4. *Isolierung von (3S,5R,6E,8E)-Deca-6,8-dien-1,3,5-triol (2)*. 10 g Rohextrakt wurden durch 'flash'-Chromatographie an 115 g Kieselgel mit 1600 ml Et₂O/MeOH 95:5 vorgereinigt. Von den erhaltenen 36 Fraktionen wurden die *Fraktionen 17–36* (865 mg) weiter auf 30 g Kieselgel mit 150 ml CHCl₃, 150 ml CHCl₃/MeOH 98:2 und 600 ml CHCl₃/MeOH 96:4 chromatographiert. Die *Fraktionen 18–26* (214 mg) wurden dann mittels LPLC auf einer *Lobar-RP-8*-Säule mit 190 ml H₂O/MeOH 8:2 und 100 ml H₂O/MeOH 7:3 weiter gereinigt. Die *Fraktionen 11–17* enthielten nach dem Eindampfen 119 mg **2** als wachsartigen Festkörper.

DC (Kieselgel, AcOEt/MeOH 95:5): *R_f* 0,31, intensive Blau-Färbung mit H₂SO₄/Vanillin. Schmp. 35,0–38,5°. [α]_D²³ = +8,2 (*c* = 0,98, CHCl₃). IR (CHCl₃): 3600–3200 (OH), 2930 (C–H). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 6,23 (*dd*, *J* = 15,2, 10,4, H–C(7)); 6,05 (*ddd*, *J* = 15,0, 10,4, 1,6, H–C(8)); 5,7 (*dq*, *J* = 15,0, 6,8, H–C(9)); 5,62 (*dd*, *J* = 15,2, 6,4, H–C(6)); 4,50 (*m*, H–C(5)); 4,20 (*m*, H–C(3)); 3,90 (*m*, 2 H–C(1)); 2,90 (*br. s*, 2 OH); 3,70 (*br. s*, OH); 1,76 (*dd*, *J* = 6,7, 1,5, CH₃); 1,6–1,9 (*m*, 2 H–C(2), 2 H–C(4)). ¹H-NMR (300 MHz, (D₆)DMSO): 6,09 (*dd*, *J* = 14,6, 10,5, H–C(7)); 6,02 (*ddq*, *J* = 13,3, 10,5, 1,3, H–C(8)); 5,64 (*dq*, *J* = 13,9, 6,6, H–C(9)); 5,55 (*dd*, *J* = 14,3, 5,8, H–C(6)); 4,63 (*d*, *J* = 5,1, OH–C(5)); 4,31 (*d*, *J* = 5,5, OH–C(3)); 4,30 (*t*, *J* = 5,2, OH–C(1)); 4,20 (*m*, H–C(5)); 3,75 (*m*, H–C(3)); 3,50 (*m*, 2 H–C(1)); 1,70 (*d*, *J* = 7,0, CH₃); 1,45 (*m*, 2 H–C(2)); 1,38 (*m*, 2 H–C(4)). ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): 132,4, 130,7, 130,6, 130,2 (*d*, C(6), C(7), C(8), C(9)); 70,2, 69,4 (*d*, C(3), C(5)); 61,6 (*t*, C(1)); 42,8 (*t*, C(4)); 38,3 (*t*, C(2)); 18,1 (*q*, C(10)). EI-MS: 186 (0,3, *M*⁺), 168 (4,9, [*M* – H₂O]⁺), 124 (10,5), 97 (40,5), 79 (21,0), 68 (100), 43 (48,2), 41 (39,5). CI-MS (NH₃): 203 (1,1, [*M* + NH₃]⁺), 186 (6,4, *M*⁺), 169 (39,6), 151 (56,2), 133 (19,0), 111 (12,3), 95 (100).

5. *Acetylierung von 2*. Verbindung **2** (36 mg, 195 μmol) wurde in einem Gemisch aus 0,45 ml abs. Pyridin und 0,3 ml Ac₂O gelöst und 3 h bei RT. gerührt. Danach wurde das Gemisch an 4 g Kieselgel mit Pentan/AcOEt 9:1 chromatographiert. Die *Fraktionen 4–10*, welche das Produkt enthielten, wurden i. HV. vom restlichen Pyridin befreit. Es konnten 55 mg (90%) (3S,5R,6E,8E)-Deca-6,8-dien-1,3,5-triyl-triacetat (**4**) als farbloses, klares Öl gewonnen werden. DC (Kieselgel, Pentan/AcOEt 8:2): *R_f* 0,28, blaue Farb-Reaktion mit H₂SO₄/Vanillin. [α]_D²⁸ = +11,4 (*c* = 1,22, CHCl₃). IR (CCl₄): keine OH-Banden, 3020 (olef. C–H), 1730 (C=O). ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 6,23 (*dd*, *J* = 15,1, 10,4, H–C(7)); 6,0 (*ddd*, *J* = 15,0, 10,6, 1,3, H–C(8)); 5,75 (*dq*, *J* = 14,9, 6,7, H–C(9)); 5,45 (*dd*, *J* = 15,1, 7,1, H–C(6)); 5,30 (*br. dt*, *J* = 6,5, 7,4, H–C(5)); 5,09 (*m*, H–C(3)); 4,09 (*t*, *J* = 6,5, 2 H–C(1)); 2,04 (*s*, CH₃CO); 2,03 (*s*, 2 CH₃CO); 1,90 (*m*, 2 H–C(2), 2 H–C(4)); 1,75 (*d*, *J* = 6,6, 3 H–C(10)). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): 171,6, 171,0, 170,8 (3 C=O); 134,0, 132,1, 130,8, 128,0 (C(6), C(7), C(8), C(9)); 70,9, 67,5 (C(3), C(5)); 60,8 (C(1)); 39,1 (C(4)); 33,6 (C(2)); 21,3, 21,1, 21,0 (3 CH₃CO); 18,2 (C(10)). EI-MS: kein *M*⁺, 252 (5,5), 150 (16,2), 133 (16,3), 95 (17,5), 43 (100). CI-MS (NH₃): 330 (5,5, [*M* + NH₃ + H]⁺), 270 (4,3), 193 (15,2), 133 (100).

6. (3S,5R,6E,8E)-1-[(*tert*-Butyl)diphenylsilyloxy]deca-6,8-dien-3,5-diol (**5**). Verbindung **2** (49 mg, 263 μmol) wurde in 3 ml abs. CH₂Cl₂ gelöst. Nach der Zugabe von 81 μl (316 μmol) (*t*-Bu)(Ph)₂SiCl und 48 mg 4-(Dimethylamino)pyridin (395 μmol) wurde das Gemisch 20 h bei RT. gerührt. Nach dem Einengen auf ca. 1 ml wurde das Gemisch an 10 g Kieselgel mit 50 ml CHCl₃ und 50 ml CHCl₃/AcOEt 95:5 chromatographiert. Die *Fraktionen 5 und 6* enthielten 78 mg (70%) **5** als klares, farbloses Öl. DC (Kieselgel, CHCl₃/AcOEt 8:2): *R_f* 0,39, blaue Farb-Reaktion mit H₂SO₄/Vanillin. [α]_D²⁴ = +7,4 (*c* = 1,46, CHCl₃). IR (CCl₄): 3600–3200 (OH), 3080 (arom. C–H), 2940, 2860 (aliph. C–H). ¹H-NMR (400 MHz, (D₆)DMSO): 7,63 (*m*, 4 H, *o*-H); 7,4–7,5 (*m*, 6 H, *m*-H, *p*-H); 6,08 (*ddd*, *J* = 14,5, 10,5, 0,9, H–C(7)); 6,01 (*ddq*, *J* = 13,9, 10,6, 1,6, H–C(8)); 5,61 (*dq*, *J* = 14,2, 6,7, H–C(9)); 5,55 (*dd*, *J* = 14,4, 5,8, H–C(6)); 4,66 (*d*, *J* = 4,9, OH–C(5)); 4,34 (*d*, *J* = 5,8, OH–C(3)); 4,16 (*m*, H–C(5)); 3,82 (*m*, H–C(3)); 3,75 (*m*, 2 H–C(1)); 1,70 (*d*, *J* = 6,8, 3 H–C(10)); 1,65 (*m*, 2 H–C(2)); 1,41 (*br. t*, *J* = 6,2, 2 H–C(4)); 0,98 (*s*, *t*-Bu). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): 135,58, 135,55 (2*d*, 2 *o*-C); 132,93, 132,82 (2*s*, 2 *ipso*-C); 129,92, 129,89 (2*d*, 2 *m*-C); 127,84, 127,83 (2*d*, 2 *p*-C); 133,1, 130,9, 130,2, 129,6 (4*d*, C(6), C(7), C(8), C(9)); 69,9, 69,6 (*d*, C(3), C(5)); 63,5 (*t*, C(1)); 43,0 (*t*, C(4)); 38,3 (*t*, C(2)); 26,8 (*q*, (CH₃)₃C); 19,0 (*s*, (CH₃)₃C); 18,1 (*q*, C(10)). FAB-MS (Nitrobenzyl-alkohol + KCl, pos. Modus): 463 (17,1, [*M* + K]⁺), 389 (39,2), 255 (64,5), 199 (83,7), 135 (100).

7. (3*S*,5*R*,6*E*,8*E*)-1-*O*-[(*tert*-Butyl)diphenylsilyl]-3,5-*O*-(isopropyliden)deca-6,8-dien-1,3,5-triol (**6**). Diol **5** (49 mg, 115 μ mol) wurde in 4,0 ml 2,2-Dimethoxypropan gelöst. Dann wurden 2,2 mg ($\pm$)-Campher-10-sulfonsäure zugegeben und das Gemisch 15 min bei RT. gerührt. Nach dem Abtrennen des Katalysators über einer kurzen Kieselgel-Filtriersäule wurde das überschüssige 2,2-Dimethoxypropan i.V. entfernt. Das verbliebene klare Öl wurde dann an 4 g Kieselgel mit Pentan/Et₂O (98:2 $\rightarrow$ 92:8) aufgetrennt. Die Fraktionen 9–12 enthielten 36 mg (67%) **6**. DC (Kieselgel, Pentan/Et₂O 9:1): *R_f* 0,44, blaue Farb-Reaktion mit H₂SO₄/Vanillin. $[\alpha]_D^{25} = +17$ (*c* = 2,0, CHCl₃). IR (CCl₄): keine OH-Bande, 3060, 2920. ¹H-NMR (400 MHz, (D₆)DMSO): 7,62 (*m*, 4 *o*-H); 7,45 (*m*, 4 *m*-H, 2 *p*-H); 6,12 (*dd*, *J* = 14,6, 10,4, H-C(7)); 6,04 (*ddq*, *J* = 14,7, 10,5, 1,6, H-C(8)); 5,68 (*dq*, *J* = 14,5, 6,7, H-C(9)); 5,57 (*dd*, *J* = 14,9, 6,1, H-C(6)); 4,33 (*br. dt*, *J* = 8,0, 6,4, H-C(5)); 4,05 (*m*, H-C(3)); 3,64–3,79 (*m*, 2 H-C(1)); 1,57–1,72 (*m*, 3 H-C(10), 2 H-C(2), 2 H-C(4)); 1,26 (*s*, 2 CH₃); 1,0 (*s*, *t*-Bu). ¹³C-NMR (101 MHz, (D₆)DMSO): 134,9, 131,4, 130,9, 129,9, 129,8, 129,1, 127,8, 127,7 (*d*, C(6), C(7), C(8), C(9), 2 *p*-C, 4*m*-C, 4 *o*-C); 133,1 (*s*, 2 *ipso*-C); 99,4 (*s*, (CH₃)₂C); 66,7, 62,6 (*d*, C(5), C(3)); 59,7 (*t*, C(1)); 38,3, 37,1 (*t*, C(2), C(4)); 26,6 (*q*, (CH₃)₃C); 25,6, 24,8 (*q*, (CH₃)₂C); 18,7 (*s*, (CH₃)₃C); 17,8 (*q*, C(10)). EI-MS: kein *M*⁺, 389 (1,8), 349 (13,0), 256 (21,3), 255 (100), 225 (30,7), 199 (23,6), 117 (80,3). FAB-MS (Nitrobenzyl-alkohol + KCl, pos. Modus): 503 (2,2, [*M* + *K*]⁺), 389 (8,1), 349 (11,4), 269 (21,3), 255 (64,2), 135 (100).

8. Isolierung von (3*S*,6*E*,8*E*)-1,3-Dihydroxydeca-6,8-dien-5-on (**3**). Rohextrakt (1,4 g) wurde mittels 'flash'-Chromatographie an 74 g Kieselgel mit AcOEt (1000 ml) und AcOEt/MeOH 9:1 (400 ml) aufgetrennt. Die Fraktionen 13–18 (204 mg) wurden dann weiter an 30 g Kieselgel mit Pentan/AcOEt (45:55 $\rightarrow$ 20:80, total 48 Fraktionen) gereinigt. Die Fraktionen 32–45 enthielten 54 mg **3** als leicht gelbliches, klares Öl. DC (Kieselgel, AcOEt): *R_f* 0,32, gelb-braune Farb-Reaktion mit H₂SO₄/Vanillin. $[\alpha]_D^{20} = +49,3$ (*c* = 0,3, CHCl₃) ([4]: $[\alpha]_D = +23,4$ (*c* = 0,3, CHCl₃)). UV: $\lambda_{\max} = 278$ (21000). IR (CCl₄): 3500 (OH), 1630 (C=O), 1580 (C=C). ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 7,13 (*dd*, *J* = 15,6, 9,5, H-C(7)); 6,19 (*m*, H-C(8), H-C(9)); 6,02 (*d*, *J* = 15,7, H-C(6)); 4,31 (*m*, H-C(3)); 3,81 (*t*, *J* = 5,5, 2 H-C(1)); 3,73 (*br. s*, OH); 2,70 (*m*, 2 H-C(4)); 2,64 (*br. s*, OH); 1,84 (*d*, *J* = 5,2, 3 H-C(10)); 1,5–1,8 (*m*, 2 H-C(2)). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): 201,9 (*s*, C(5)); 144,9, 142,3 (*d*, C(7), C(9)); 130,7, 128,2 (*d*, C(8), C(6)); 68,5 (*d*, C(3)); 61,6 (*t*, C(1)); 46,6 (*t*, C(4)); 38,0 (*t*, C(2)); 19,0 (*q*, C(10)). EI-MS: kein *M*⁺, 169 (7,5, [*M* – CH₃]⁺), 110 (13,3), 95 (100), 67 (38,8), 41 (31,7). CI-MS (NH₃): 185 (100, [*M* + H]⁺), 167 (54,0), 149 (28,8), 111 (56,8), 95 (33,5).

9. Oxidation von **2** zum (3*S*,6*E*,8*E*)-1,3-Dihydroxydeca-6,8-dien-5-on (**3**). Verbindung **2** (50 mg, 270 μ mol) wurde in 5 ml abs. CH₂Cl₂ gelöst, mit 0,5 g MnO₂ (Herstellung nach Attenburrow *et al.* [5]) versetzt und dann 15 h bei RT. gerührt. Nach dem Abfiltrieren des Braunsteins wurde das Gemisch eingengt und dann über 4 g Kieselgel mit AcOEt chromatographiert. Die Fraktionen 7–11 enthielten 26 mg (53%) **3**. $[\alpha]_D = +45,3$ (*c* = 0,3, CHCl₃). Die ¹H-, ¹³C- und APT-NMR-Spektren waren mit denen des isolierten Naturstoffes **3** identisch.

10. (3*S*)-1,3-Dihydroxydecan-5-on (**7**). Synthetisch hergestelltes **3** (22 mg, 119 μ mol) wurde in 4 ml AcOEt gelöst und dann mit 2,2 mg Pd/C (10%) versetzt. Anschliessend wurde bei Normaldruck 1 h hydriert. Das Gemisch, welches kein Edukt mehr enthielt, wurde filtriert und eingedampft. Es blieben 22 mg (98%) **7** zurück. DC (Kieselgel, AcOEt/Hexan 6:4): *R_f* 0,23, orange Farb-Reaktion mit Ehrlichs-Reagens. $[\alpha]_D^{25} = +24,3$ (*c* = 2,2, CHCl₃) ([2]: $[\alpha]_D^{25} = +28,4$ (*c* = 2,60, CHCl₃); [3]: $[\alpha]_D = +26,0$ (*c* = 2,60, CHCl₃)). IR (CCl₄): 3400 (*br.*, OH), 2940, 1700 (C=O). ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 4,32 (*m*, H-C(3)); 3,84 (*t*, *J* = 5,4, 2 H-C(1)); 2,62 (*d*, *J* = 6,1, 2 H-C(4)); 2,43 (*t*, *J* = 7,3, 2 H-C(6)); 1,5–1,7 (*m*, 2 H-C(2), 2 OH); 1,2–1,4 (*m*, 2 H-C(7), 2 H-C(8), 2 H-C(9)); 0,9 (*t*, *J* = 6,7, 3 H-C(10)). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): 213,2 (*s*, C(5)); 68,0 (*d*, C(3)); 61,3 (*t*, C(1)); 49,2, 43,8 (*t*, C(6), C(4)); 37,8 (*t*, C(2)); 31,4 (*t*, C(8)); 23,4 (*t*, C(7)); 22,5 (*t*, C(9)); 14,0 (*q*, C(10)). EI-MS: kein *M*⁺, 171 (87,0, [*M* – OH]⁺), 109 (29,4), 99 (48,0), 58 (32,4), 43 (100). CI-MS (NH₃): 206 (1,5, [*M* + NH₃ + H]⁺), 189 (3,6, [*M* + H]⁺), 171 (25,1), 153 (100).

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] R. Grote, A. Zeeck, J. Stümpfel, H. Zöhner, *Liebigs Ann. Chem.* **1990**, 525.
- [2] W. Keller-Schierlein, D. Wuthier, H. Drautz, *Helv. Chim. Acta* **1983**, *66*, 1253.
- [3] S. Mizutani, H. Odai, T. Masuda, M. Iijima, M. Osono, M. Hamada, H. Naganawa, M. Ishizuka, T. Takeuchi, *J. Antibiot.* **1989**, *42*, 952.
- [4] A. Arnone, R. Cardillo, G. Nasini, O. Vanja de Pava, S. Quaroni, *Phytochemistry* **1988**, *27*, 3611.
- [5] J. Attenburrow, A. F. B. Cameron, J. H. Chapman, R. M. Evans, B. A. Hems, A. B. A. Jansen, T. Walker, *J. Chem. Soc.* **1952**, 1094.
- [6] 'Houben-Weyl, Methoden der org. Chemie', 4. Aufl., 'Oxidationen II', Georg Thieme Verlag, Stuttgart, S. 523ff.
- [7] A. A. Malik, R. J. Cornier, C. M. Sharts, *Org. Prep. Proc. Int.* **1986**, *18*, 345.
- [8] H. Nagaoka, Y. Kishi, *Tetrahedron* **1981**, *37*, 3873.
- [9] Anfärbereagenzien für Dünnschicht- und Papierchromatographie, E. Merck, Darmstadt, 1980.
- [10] W. C. Still, M. Kahn, A. Mitra, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923.
- [11] R. Hütter, 'Systematik der Streptomyceten', Verlag S. Karger, Basel, 1967.
- [12] R. Buchanan, N. Gibbons, in Bergey's 'Manual of Determinative Bacteriology', The Williams & Wilkins Co., Baltimore, 1974.