

Totalsynthese des Makrodiolids (+)-Conglobatin

Christian Schregenberger¹⁾ und Dieter Seebach*

Laboratorium für Organische Chemie der Eidgenössischen Technischen Hochschule,
ETH Zentrum,
Universitätstraße 16, CH-8092 Zürich (Schweiz)

Eingegangen am 15. Juli 1986

Die Titelverbindung **1** wurde über 15 Stufen mit 0.5% Gesamtausbeute aus *meso*-2,4-Dimethylglutarsäureanhydrid (**17**) hergestellt. Der erste Teil der Synthese folgte dabei der *Prelog-Djerassi*-Lacton-Synthese von *Bartlett*¹³⁾, außer daß eines der Zwischenprodukte durch enzymatische Hydrolyse eines achiralen *meso*-Diesters in optisch aktiver Form (ca. 77% ee) hergestellt wurde. Besondere Schwierigkeiten bereitete die Cyclisierung, die in zwei Schritten, Dimerisierung und Ringschluß, durchgeführt werden mußte. Aufgrund des entgegengesetzten Drehsinnes von natürlichem und synthetisiertem Produkt mußte die ursprüngliche Zuordnung der absoluten Konfiguration²⁾ korrigiert werden. Wie das natürliche (–)-**1** hatte auch das synthetisierte (+)-**1** keine antimikrobielle Aktivität.

Total Synthesis of the Macrodiolide (+)-Conglobatin

The title compound **1** was prepared in 15 steps from *meso*-2,4-dimethylglutaric anhydride (**17**) in an overall yield of 0.5%. The first part of the synthesis followed the preparation of the *Prelog-Djerassi* lactonic acid as described by *Bartlett*¹³⁾, except that one of the intermediates was obtained in optically active form (ca. 77% ee) by enzymatic hydrolysis of an achiral *meso* diester. The cyclisation presented special problems, and was finally achieved in two steps via a dimerisation and ring closure procedure. Because of the opposite sign of the optical rotation of the natural and of the synthetic product, the previous assignment of the absolute configuration²⁾ had to be corrected. The synthetic (+)-**1** [like the natural (–)-**1**] did not show antimicrobial activity.

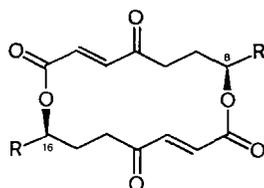
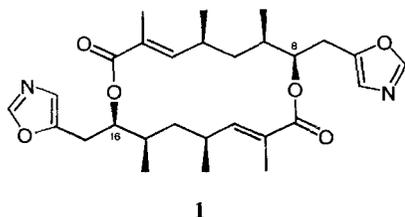
A) Einleitung

Conglobatin (**1**) wurde von *Westley* et al.²⁾ aus einer Kultur von *Streptomyces conglobatus* isoliert. Es war bekannt, daß dieser Mikroorganismus den Polyether-Ionophor Ionomycin (**2**) produziert. Aus der Fermentationslösung wurden 350 mg/l kristallines Conglobatin gewonnen, was etwa der 20fachen Menge des gefundenen Ionomycins entspricht.

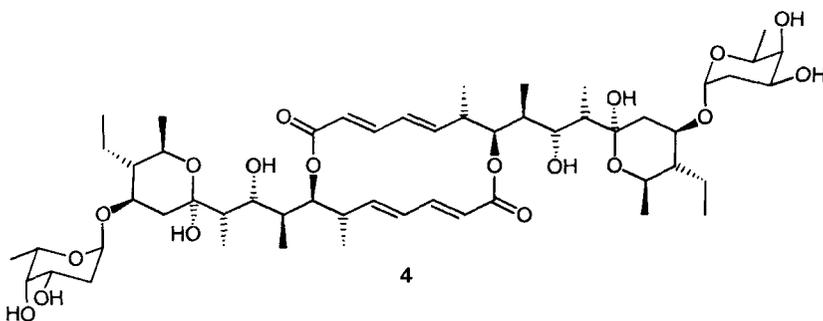
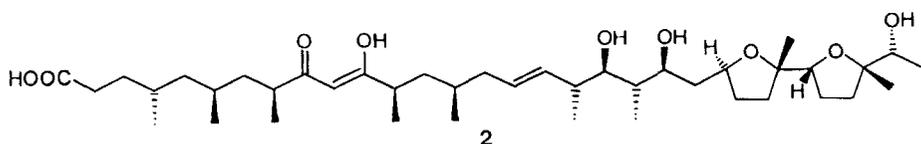
Spektroskopische Untersuchungen und eine Röntgenstrukturanalyse ergaben für Conglobatin eine symmetrische Makrodiolid-Struktur **1** mit zwei Oxazolsubstituenten. Wie im Ionomycin findet man auch im Conglobatin die „syn-ständigen“ 1,3-Dimethylgruppen.

Von der Gruppe der C₂-symmetrischen Makrodiolide mit einem 16gliedrigen Ring sind bis heute erst vier Naturstoffe bekannt, nämlich außer dem Conglobatin

die Antibiotika Pyrenophorin (**3a**), Vermiculin (**3b**) und Elaiophylin (**4**). Eine Übersicht über die Literatur bezüglich Isolierung, Strukturaufklärung und Synthesen dieser Verbindungen wurde kürzlich zusammengestellt³⁾. Die Zuordnung der absoluten Konfiguration des (-)-drehenden natürlichen Conglobatins wurde aufgrund eines Vergleichs mit (-)-Pyrenophorin und (-)-Vermiculin gemacht, indem die Substituenten tragenden Zentren C(8) und C(16) der verschiedenen Verbindungen miteinander verglichen wurden²⁾. Diese Art der Zuordnung ist aber sehr zweifelhaft, besonders auch weil Conglobatin noch vier weitere Chiralitätszentren hat. Ob sie in diesem Falle richtig war, mußte sich durch die Synthese erst noch erweisen.



3a: R = CH₃
3b: R = CH₂COCH₃



Bis 1962 waren keine Naturstoffe mit Oxazolsubstituenten bekannt⁴⁾. Erst später wurden drei Alkaloide⁵⁾, verschiedene Antibiotika der Virginiamycin-Familie⁶⁾ Oxazolomycin und Neooxazolomycin⁷⁾ sowie Conglobatin mit Oxazolsubstituenten entdeckt.

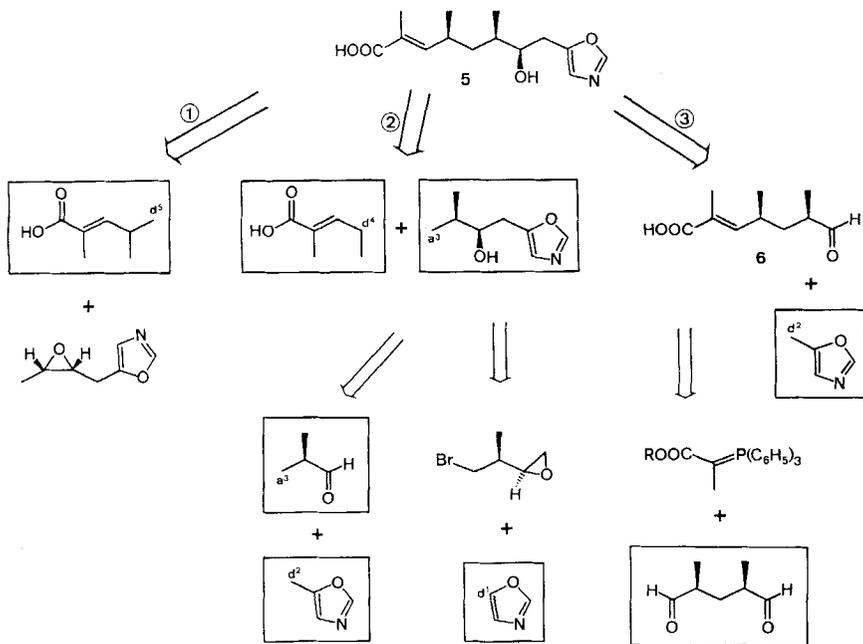
B) Retrosynthetische Analyse und einige Vorversuche

Als erster retrosynthetischer Schritt bietet sich die Spaltung zur Secosäure **5** an. Der Makrocyclus sowohl von Pyrenophorin und Vermiculicin, als auch des Aglycons von Elaiophylin konnten mittels einer dimerisierenden Cyclisierung hergestellt werden³⁾.

Der Weg über ein zweifach methylysubstituiertes d^5 -Reagens (s. Retrosynthese 1 in Schema 1), analog zum unsubstituierten d^5 -Reagens, das für eine Pyrenophorin-Synthese⁸⁾ verwendet worden war, erwies sich in Vorversuchen als nicht realisierbar.

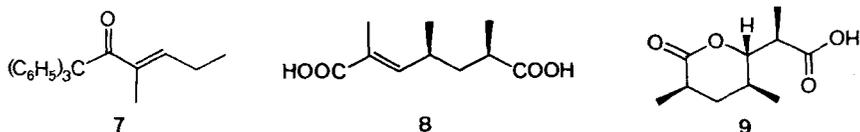
Der zweite Retrosyntheseweg führt zu einem d^4 -Reagens und einem „Roche-Säure“-Derivat bzw. einem Bromepoxid, das über sieben Stufen aus der Äpfelsäure, und damit in beiden enantiomeren Formen, zugänglich ist⁹⁾.

Schema 1



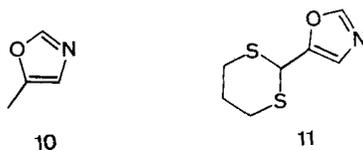
Dienolate reagieren mit Elektrophilen normalerweise in α -Stellung (d^2 -Reagens). Sogar das Dienolat des sterisch stark gehinderten Tritylketons **7** wird mit Methylidid nur in der α -Stellung verzweigt. Ein d^4 -Reagens könnte eventuell durch doppelte Deprotonierung eines β -Ketoesters hergestellt werden¹⁰⁾, jedoch könnte damit die Konfiguration an C(4) nicht gesteuert werden.

Der dritte Retrosyntheseweg führt zu einer C_7 -Aldehyd-Säure **6**, die sich von der Disäure **8** ableitet, und diese ist das Pyrolyseprodukt des *Prelog-Djerassi-Lactons* (**9**)¹¹⁾.



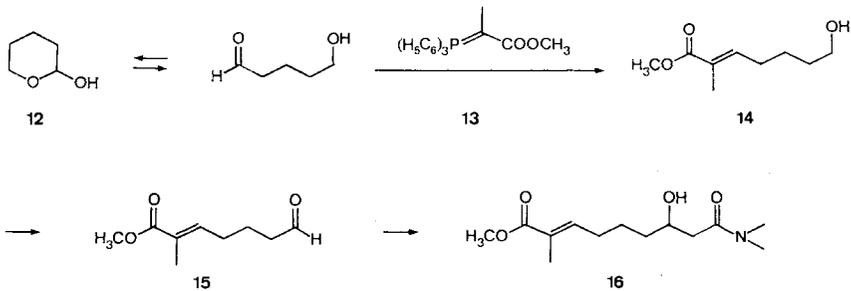
Für die Synthese von **6** bietet sich damit eine der zahlreichen beschriebenen Synthesen¹²⁾ dieses Lactons an. Tatsächlich führt eine davon¹³⁾ über die Aldehyd-Säure **6**. Diese Synthese wurde zwar mit racemischen Gemischen durchgeführt, jedoch kann eines der Zwischenprodukte mit enzymatischen Reaktionen^{14,15,16)} oder, wie erst kürzlich gefunden wurde, durch „rein chemische“ enantioselektive Synthese¹⁷⁾ in optisch aktiver Form hergestellt werden. Die Addition eines Nucleophils an den Aldehyd **6** sollte nach *Cram*¹⁸⁾ zum richtig konfigurierten Alkohol **5** führen.

Die aromatische Stabilisierung des Oxazol-Ringes ist klein. Synthesen von Oxazolen ohne weitere konjugative Stabilisierung (z. B. Phenyl- oder Carbonylsubstitution) erfordern drastische Bedingungen. Darum erscheint es auch vorteilhafter, den Oxazolsubstituenten schon in der Secosäure und nicht erst am fertigen makrocyclischen Dilacton aufzubauen. Synthesen von in 2-Stellung unsubstituierten Oxazolen sind relativ schwierig. So kann z. B. *N*-(2-Oxopropyl)acetamid unter Wasserabspaltung direkt zum Oxazol cyclisiert werden, ein entsprechendes Formamid hingegen nicht¹⁹⁾. Auch kann 2-Oxopropylisonitril nicht cyclisiert werden¹⁹⁾, während (4-Methoxybenzoyl)methylisonitril schon beim Erwärmen in Eisessig zum konjugativ stabilisierten Oxazol cyclisiert²⁰⁾. Für die Synthese von konjugativ nicht stabilisierten und in 2-Stellung unsubstituierten Oxazolen bleiben nur die Decarboxylierung von carbonylsubstituiertem Oxazol²¹⁾ und die Methode von *Schöllkopf* und *Schröder*²²⁾, die metalliertes Methylisonitril mit tertiären Amiden umgesetzt haben. Nach diesen Methoden wurden 5-Methyloxazol (**10**) und 2-Oxazolyl-1,3-dithian (**11**) hergestellt, aber es gelang bei beiden nicht, in α -Stellung zum Oxazol zu metallieren und mit einem Elektrophil umzusetzen. Da kein Oxazol- d^2 -Reagens hergestellt werden konnte, mußte der Aufbau des Oxazol-Substituenten schrittweise an der Secosäure erfolgen, wodurch die Synthese nicht mehr konvergent war.



Da 2-Hydroxytetrahydropyran (**12**) sehr leicht zugänglich ist²³⁾, wurden verschiedene Reaktionen zuerst an diesem Modell getestet. Das *Wittig*-Reagens **13** wurde nach *Isler*²⁴⁾ hergestellt. Die *Wittig*-Reaktion nach Schema 2 wurde unter verschiedenen Bedingungen durchgeführt. In Methylenchlorid bei Raumtemperatur entstand der ungesättigte Ester **14** in quantitativer Ausbeute mit einem *E/Z*-Verhältnis von 95:5. Bei anderen Bedingungen waren *E/Z*-Verhältnisse von 92:8 bis 96.5:3.5 gefunden worden.

Schema 2

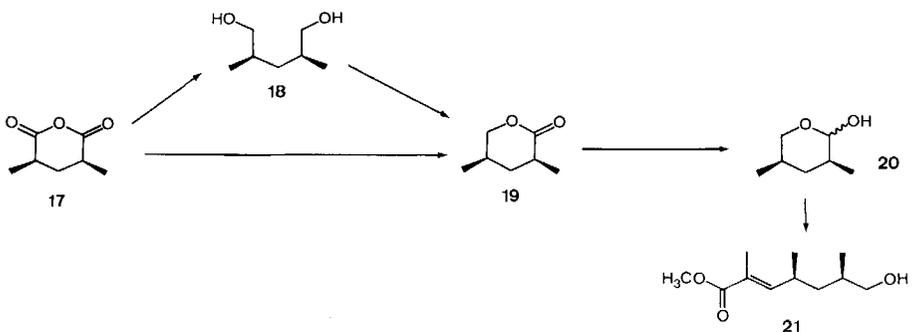


Swern-Oxidation²⁵ (Ausbeute quantitativ) und Addition von deprotoniertem *N,N*-Dimethylacetamid²⁶ an den Aldehyd **15** führte mit mäßiger Ausbeute zum Amid **16**. Dabei addierte sich das Amid-Enolat zum Teil auch an die Estergruppe. Das Amid **16** ist ein möglicher Vorläufer für den Oxazolsyntheseschritt nach *Schöllkopf*²². Weil aber die Estergruppe als Elektrophil noch besser mit der Amidgruppe als vorher mit der Aldehydgruppe konkurrieren kann, müßte die Säuregruppe anders, z. B. als Carboxylat geschützt, werden. Entsprechende Versuche wurden im Rahmen dieses Modells nicht durchgeführt.

*Jones*¹⁵ konnte optisch reines Lacton **19** durch enzymatische Oxidation des *meso*-Diols **18** herstellen. Allerdings würden nach dieser Methode zur Herstellung von einem Gramm optisch reinem Lacton **19** Reagenzien im Werte von US \$ 85 gebraucht (Schema 3).

Racemisches Lacton **19** wurde mit DIBAH zum Lactol **20** reduziert und dieses mit dem Wittig-Reagens **13** zum ungesättigten Ester **21** umgesetzt. Die Wittig-Reaktion verlief aber sehr langsam und mit schlechter Ausbeute²⁷. Mit den verschiedenen Problemen (teure enzymatische Oxidation, schlechte Ausbeute bei der Wittig-Reaktion, Addition des Dimethylacetamid-Enolates und eventuell des lithiierten Methylisonitrils auch an die Estergruppe) erwies sich dieser Syntheseweg als nicht sehr erfolgversprechend.

Schema 3

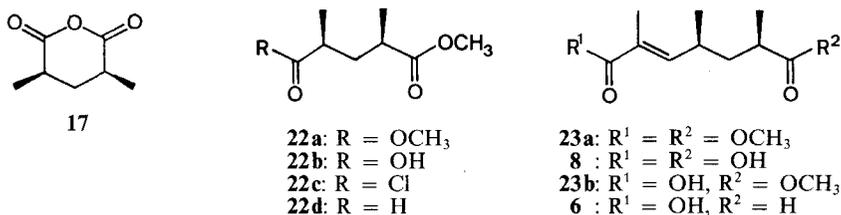


Tamm¹⁶⁾ konnte optisch reinen Halbester (–)-**22b** durch enantioselective enzymatische Hydrolyse der *Si*-Estergruppe von *meso*-2,4-Dimethylglutarsäure-dimethylester (**22a**) herstellen. In unseren Händen war diese Reaktion aus unbekanntem Gründen nicht so selektiv, sondern der Halbester (–)-**22b** hatte bei verschiedenen Versuchen nur 72 bis 89% ee²⁸⁾.

C) Synthese der Secosäure 5

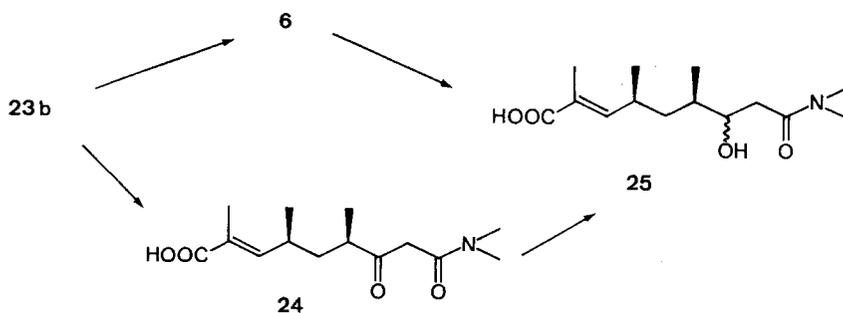
Der Halbester **22b** wurde nach Bartlett¹³⁾ in den Aldehyd **6** umgewandelt (Schema 4).

Schema 4



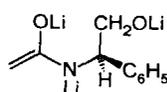
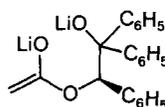
Weder Prelog noch Djerassi¹¹⁾ haben den Drehwert der Disäure **8**, die sie durch Pyrolyse des *Prelog-Djerassi*-Lactons erhalten hatten, publiziert, so daß an dieser Stelle der Synthese keine Bestimmung der Enantiomerenreinheit durch optischen Vergleich möglich war. Umsetzung des Aldehyds **6** mit drei Äquivalenten des Lithium-Enolats von *N,N*-Dimethylacetamid²⁶⁾ führte zu einem 1:1-Diastereomergemisch des β -Hydroxyamides **25** [C(7)-Epimere].

Schema 5



Nach der Regel von Cram¹⁸⁾ sollte bei dieser Addition das (*u,l*)-Diastereomere bevorzugt gebildet werden. Heathcock hat sperrige Enolsilane an α -verzweigte chirale Aldehyde addiert und Selektivitäten von 52:48 bis 97.3:2.7 gefunden²⁹⁾. Bei der Addition an 2-Methyl-3-phenylpropanal, das sterisch etwa dem Aldehyd **6** entspricht, lagen die Selektivitäten mit verschiedenen Silylenolethern zwischen

57:43 und 61:39. Obwohl Aldoladditionen von Enolaten mit zwei und drei Substituenten an der Doppelbindung gut untersucht sind³⁰⁾, erschienen erst in letzter Zeit einige Arbeiten über chirale Acetat-Enolate. So addiert z. B. das trilithiierte Phenylglycinolderivat **26** mit einer Selektivität von 77:23³¹⁾ und das dilithiierte Mandelsäurederivat **27** mit einer Selektivität von 95:5³²⁾ an die *Re*-Seite von Isobutyraldehyd. Diese Publikationen erschienen aber zu spät, um für die vorliegende Arbeit noch nützlich zu sein.

**26****27**

Der Monoester **23b** wurde auch direkt mit vier Äquivalenten des Lithium-Enolats von Dimethylacetamid zum α -Ketoamid **24** umgesetzt. Dieses konnte mit NaBH_4 ebenfalls nur zu einem 1:1-Diastereomerenmischung von **25** reduziert werden.

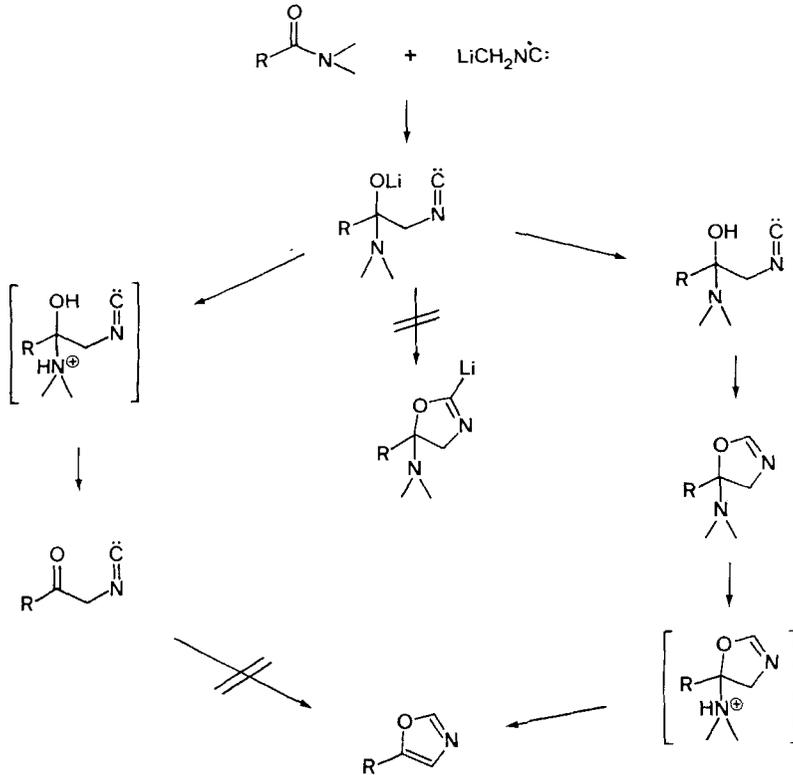
Verschiedene andere Reduktionsmittel führten ebenfalls zu 1:1-Gemischen [LiAlH_4 , $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$, Überschuß $\text{ZnCl}_2 + \text{NaBH}_4$], reagierten gar nicht (DIBAL, Bäckerhefe, HLADH/NADH) oder ergaben Nebenprodukte (Lithiumtriethylborhydrid, Lithiumtrisämylborhydrid). Zink(II)-Ionen können β -Ketoester und β -Ketoamide komplexieren, und wenn eine α -Methylgruppe vorhanden ist, wird die Ketogruppe selektiv von der anderen Seite des sechsgliedrigen Ringes (Zink-Chelat-Komplex) reduziert³³⁾. Eine Methylgruppe in γ -Stellung hat aber offensichtlich keinen Einfluß, wie die fehlende Selektivität zeigt. Die beiden Diastereomeren des Hydroxamid **25** konnten nicht getrennt werden (Säulenchromatographie an Kieselgel, HPLC, Kapillargaschromatographie des mit Diazomethan erhaltenen Methylesters). Für die nächste Stufe wurde daher das 1:1-Diastereomerenmischung eingesetzt, ohne Schützen der Carboxy- und Hydroxygruppen.

Nach der Vorschrift von Schöllkopf²²⁾, aber mit einem Überschuß an lithiiertem Methylisonitril konnte die Secosäure **5** in mehreren Versuchen in höchstens 6% Ausbeute isoliert werden. Dabei waren in jedem Fall nur noch Spuren von Ausgangsmaterial im Produktgemisch vorhanden. Wenn jedoch die Reaktionsmischung zum Aufarbeiten mit einem Unterschluß an Essigsäure versetzt wurde, stieg die Ausbeute auf 18% und beim Versetzen mit einem Überschuß an Methanol sogar auf 76%.

Schöllkopf hat vermutet, daß die Reaktion über das α -Ketoisocyanid verläuft, das dann in situ oder beim Aufarbeiten über die Enolform cyclisiert. Daß aber ein solches β -Ketoisocyanid mit aliphatischem R nicht zum Oxazol cyclisiert, wurde schon oben diskutiert¹⁹⁾. Das Lithium-Alkoholat kann auch nicht direkt zum lithiierten Oxazolin cyclisieren, sonst würde die Art der Aufarbeitung keinen Unterschied machen. Wenn aber zuerst nur soweit angesäuert wird, daß das Aminal entsteht, kann dieses zum Oxazolin cyclisieren. Erst beim weiteren Ansäuern

(Extraktion) eliminiert das Amin (s. Schema 6). Nur zur Synthese von Oxazolen mit Phenyl-, Vinyl- oder Estersubstitution konnte Schöllkopf von Estern oder Säurechloriden ausgehen. In diesen Fällen eliminiert das Alkoholat bzw. Chlorid direkt nach der Addition des metallierten Isonitrils, und die β -Ketoisocyanide können zu den konjugativ stabilisierten Oxazolen cyclisieren.

Schema 6

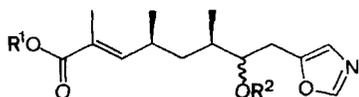


Die beiden diastereomeren Secosäuren **5** [C(7)-Epimere] konnten mit chromatographischen Methoden wiederum nicht getrennt werden.

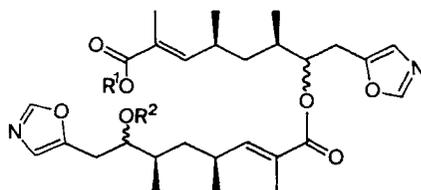
Zu Vergleichszwecken wurde eine Probe von natürlichem Conglobatin durch alkalische Hydrolyse zur (*u,l*)-Secosäure **5** gespalten (NaOH, Methanol, 65°C). Aus einer Probe eines 1:1-Gemisches von racemischem (*u,u*- und (*u,l*)-**5** kristallisierte nach mehrmonatigem Stehenlassen spontan das (*u,l*)-Diastereomere aus. Mit diesen Kristallen konnten auch andere Proben angeimpft und das (*u,l*)-Diastereomere auskristallisiert werden. Wenn die optisch aktive Secosäure angeimpft wurde, kristallisierte auch eine kleine Menge racemisches Material aus, was beweist, daß die enzymatische Esterhydrolyse nicht zu 100% enantioselektiv abgelaufen war.

Cyclisierung

Wie bei der Synthese anderer C_2 -symmetrischer Makrodiolide³⁾ und sogar eines unsymmetrischen Makrodiolids³⁴⁾ wurde zuerst versucht, Conglobatin durch dimerisierende Cyclisierung aus der Secosäure unter hoher Verdünnung herzustellen. Die Cyclisierungsmethoden von *Yamaguchi*³⁵⁾, *Mitsunobu*³⁶⁾, *Gerlach*³⁷⁾, *Mukaiyama*³⁸⁾ und *Masamune*³⁹⁾ führten zur Zersetzung, und nach der Methode von *Vorbrüggen*⁴⁰⁾ wurde nur Ausgangsmaterial isoliert. Mehrere Methoden wurden auch bei verschiedenen Temperaturen und Verdünnungsgraden getestet. Die Fraktion bei der Chromatographie, deren R_f -Wert dem von natürlichem Conglobatin entsprach, wurde jeweils ¹³C-NMR-spektroskopisch untersucht, aber in keinem Fall konnten die Signale von Conglobatin gefunden werden. Da selbst gespannte Makrodiolide mit 16gliedrigem Ring mittels einer dimerisierenden Cyclisierung hergestellt wurden⁴¹⁾, muß das Mißlingen dieser Versuche eine andere Ursache als Ringspannung haben. Die Secosäure ist sowohl in α -Stellung zur Alkohol- als auch zur Säuregruppe verzweigt. Sterische Hinderung kann daher ein Grund sein. Bei einer dimerisierenden Cyclisierung muß die Konzentration der Secosäure groß genug sein, damit sich zwei Moleküle finden und miteinander reagieren können. Andererseits soll die Konzentration möglichst klein sein, um eine Polymerisation zu vermeiden. Dieses Dilemma kann vermieden werden, wenn die Dimerisierung zuerst in einem getrennten Schritt erfolgt. Dazu muß die Secosäure zum einen Teil an der Hydroxy- und zum anderen Teil an der Carboxygruppe geschützt sein. Der Cyclisierungsschritt des zunächst hergestellten offenkettigen „Dimeren“ kann dann in beliebiger Verdünnung erfolgen. Die Secosäure **5** konnte mit Diazomethan quantitativ verestert werden (**28a**). Das Acetat **28b** wurde andererseits mit Acetanhydrid und Pyridin in Methylenchlorid hergestellt. Von mehreren getesteten Veresterungsmethoden führte nur diejenige von *Yamaguchi*³⁵⁾ in guter Ausbeute zum geschützten Dimer **29a**. Das zeigt wieder, wie problematisch diese Verknüpfung ist.



- 28a:** $R^1 = \text{CH}_3, R^2 = \text{H}$
28b: $R^1 = \text{H}, R^2 = \text{COCH}_3$
28c: $R^1 = \text{CH}_2\text{CCl}_3, R^2 = \text{H}$



- 29a:** $R^1 = \text{CH}_3, R^2 = \text{COCH}_3$
29b: $R^1 = \text{CH}_2\text{CCl}_3, R^2 = \text{COCH}_3$
29c: $R^1 = R^2 = \text{H}$

Die Acetatschutzgruppe ließ sich unter milden Bedingungen hydrolysieren (Kaliumcarbonat, wäßriges Methanol). Der Methylester erwies sich aber als unerwartet stabil. Er konnte nicht mit Natrium- oder Lithiumhydroxid hydrolysiert werden, ohne daß dabei das Dimer gespalten wurde. Verschiedene nucleophile Reagenzien (Lithiumthiopropylat in HMPT⁴²⁾, Lithiumiodid in Pyridin⁴³⁾, DBN in *o*-Xylol⁴⁴⁾, Natriumcyanid in HMPT⁴⁵⁾, die normalerweise selektiv Methylester

angreifen und dabei das Carboxylat in einer S_N2 -Reaktion freisetzen, reagierten entweder gar nicht oder führten zur Zersetzung des Ausgangsmaterials. Um Probleme beim Entschützen zu vermeiden, mußte der Methylester durch eine Schutzgruppe ersetzt werden, die unter milden Bedingungen und mit einer von der alkalischen Hydrolyse prinzipiell verschiedenen Methode abspaltbar ist. Ein Beispiel dafür ist der 2,2,2-Trichlorethylester⁴⁶⁾, der mit Zinkstaub in Essigsäure bei 0°C gespalten werden kann. Dabei greift Zink an einem Chloratom an, das vier Bindungen vom Carbonylzentrum entfernt ist. Von sterischen Einflüssen seitens der Carbonsäure ist diese Reaktion daher weitgehend unabhängig. Als Test wurde die racemische Secosäure **5** mit Trichlorethanol verestert (DCC, DMAP, CH_2Cl_2 , 70% Ausbeute⁴⁷⁾) und der Ester **28c** nach Woodward⁴⁶⁾ mit zehn Äquivalenten Zinkstaub in 90proz. Essigsäure (3 h, 0°C) wieder gespalten (Rohausbeute 75%). Veresterung (nach Yamaguchi³⁵⁾) des Acetats **28b** mit dem Trichlorethylester **28c** ergab das geschützte Dimer **29b**. Weil die Secosäure nicht optisch rein und als 1:1-Epimerengemisch [C(7)] vorlag, entstanden bei der Dimerisierung acht diastereomere Enantiomerenpaare des Produkts **29b** (Tab. 1) in verschiedenen anteilmäßigen Mengen.

Tab. 1. Die acht möglichen diastereomeren Enantiomerenpaare des Dimers **29b** bzw. **29c**, R und S beziehen sich auf die Konfiguration der Zentren C(4), C(6), C(7), C(12), C(14) und C(15) (in dieser Reihenfolge).

Diastereomer Nr.			
1	<i>SRR</i>	<i>SRR</i>	<i>RSS</i> <i>RSS</i>
2	<i>SRR</i>	<i>SRS</i>	<i>RSS</i> <i>RSR</i>
3	<i>SRS</i>	<i>SRR</i>	<i>RSR</i> <i>RSS</i>
4	<i>SRS</i>	<i>SRS</i>	<i>RSR</i> <i>RSR</i>
5	<i>SRR</i>	<i>RSR</i>	<i>RSS</i> <i>SRS</i>
6	<i>SRR</i>	<i>RSS</i>	<i>RSS</i> <i>SRR</i>
7	<i>SRS</i>	<i>RSR</i>	<i>RSR</i> <i>SRS</i>
8	<i>RSR</i>	<i>SRR</i>	<i>SRS</i> <i>RSS</i>

Falls bei der Dimerisierung keine Diastereoselektion auftritt, sollten aus statistischen Gründen die Diastereomeren 1 bis 4 mit einer größeren optischen Reinheit als die Secosäure vorliegen, und die Diastereomeren 5 bis 8 sollten in racemischer Form anfallen. Ohne Trennung der Diastereomeren wurden die Schutzgruppen entfernt, der Trichlorethylester wurde reaktiv gespalten (Zn, Essigsäure), und das Acetat unter milden Bedingungen verseift (K_2CO_3 , Methanol). Die Ausbeute über zwei Stufen betrug 79%. Bei der Cyclisierung der acht diastereomeren Dimeren können vier diastereomere Enantiomerenpaare und zwei Mesoformen des makrocyclischen Dilactons entstehen (Tab. 2).

Die Hydroxysäure **29c** konnte nach der Methode von Yamaguchi³⁵⁾ in hoher Verdünnung cyclisiert werden. Eine einfache Chromatographie ergab Conglobatin (**1**) mit einer Ausbeute von 10% ($[\alpha]_D = +34.5$, 78.5% ee.). Die ¹H-NMR- und ¹³C-NMR-Spektren von natürlichem und synthetischem Produkt waren identisch.

Der Drehsinn des Produkts war entgegengesetzt zu jenem des Naturstoffes ($[\alpha]_D = -44$), also war die Zuordnung der absoluten Konfiguration durch Vergleich mit (–)-Pyrenophorin und (–)-Vermiculin²⁾ tatsächlich falsch gewesen. Durch zweifaches Umkristallisieren konnte die optische Reinheit des Produkts auf 93% gesteigert werden ($[\alpha]_D = +41$). Neben 10% Conglobatin (**1**) konnten noch 1.5% eines zweiten Diastereomeren, 14% eines dritten Diastereomeren und 4.5% eines Diastereomeregemisches isoliert werden.

Tab. 2. Mögliche Diastereomeren im Cyclisierungsprodukt von **29c**, *R* und *S* beziehen sich auf die Konfiguration der Zentren C(5), C(7), C(8), C(13), C(15) und C(16); EP = Enantiomerenpaar

Nr.					Sym- metrie	max. Zahl von Signa- len im ¹³ C-NMR	
1	<i>SRR</i>	<i>SRR</i>	<i>RSS</i>	<i>RSS</i>	EP	C ₂	14
2/3	<i>SRR</i>	<i>SRS</i>	<i>RSS</i>	<i>RSR</i>	EP	C ₁	28
4	<i>SRS</i>	<i>SRS</i>	<i>RSR</i>	<i>RSR</i>	EP	C ₂	14
5/8	<i>SRR</i>	<i>RSR</i>	<i>RSS</i>	<i>SRS</i>	EP	C ₁	28
6	<i>SRR</i>	<i>RSS</i>			Mesoform	<i>i</i>	14
7	<i>SRS</i>	<i>RSR</i>			Mesoform	<i>i</i>	14

Das synthetische Conglobatin wurde mit sieben empfindlichen Mikroorganismen (5 Bakterien, 1 Hefe, 1 Pilz) auf antimikrobielle Aktivität geprüft. In keinem Fall konnte eine Wirkung festgestellt werden. Auch das natürliche (–)-**1** hat keine antibiotischen Eigenschaften²⁾.

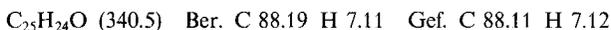
Wir danken Herrn Dr. *J. W. Westley* von der Firma Hoffmann-La Roche Inc. (Nutley, New Jersey, USA) für eine großzügige Probe von natürlichem Conglobatin und den Herren *W. Pache* und Dr. *A. von Wartburg* von der Firma Sandoz AG (Basel, Schweiz) für die Durchführung der mikrobiologischen Tests. – Der Sandoz AG (Basel) danken wir für großzügige Unterstützung unserer Arbeiten.

Experimenteller Teil

Die Schmelzpunkte wurden mit einem Schmelzpunktbestimmungsapparat der Fa. Büchi bestimmt und sind unkorrigiert. – Chromatographien wurden nach *Still*⁴⁸⁾ mit Kieselgel 60 der Fa. Merck (Korngröße 0.040–0.063 mm) durchgeführt. – Die spezifischen Drehungen wurden mit einem Perkin-Elmer-Polarimeter 241 bestimmt. – IR-Spektren wurden mit einem Perkin-Elmer-Infrarotspektrometer 297 aufgenommen. – ¹H-NMR-Spektren wurden mit den Geräten Varian EM-390 oder Bruker WM-300 (Lösungsmittel CCl₄ oder CDCl₃), ¹³C-NMR-Spektren mit einem Gerät Varian CFT-20 (Lösungsmittel CDCl₃) gemessen. Alle chemischen Verschiebungen sind auf TMS als inneren Standard bezogen. – Massenspektren wurden mit einem Gerät Hitachi-Perkin-Elmer RMU 6 M aufgenommen; m* bedeutet metastabiler Peak. – Als Lösungsmittel wurden Produkte der Qualität puriss. oder über geeigneten Trocknungsmitteln destillierte Verbindungen benutzt. Tetrahydrofuran

(THF) wurde unmittelbar vor Gebrauch unter Argon von Kalium destilliert. *n*-Butyllithium wurde als ca. 1.55 M Lösung in Hexan von der Fa. Metallgesellschaft bezogen.

3-Methyl-1,1,1-triphenyl-3-hexen-2-on (7): In einer Eintopf-Reaktion wurden 7.6 g (26.5 mmol) 1,1,1-Triphenylacetone, gelöst in THF, mit Butyllithium deprotoniert, mit Methyljodid alkyliert, erneut mit Butyllithium deprotoniert und mit Propanal umgesetzt⁴⁹. Das rohe β -Hydroxyketon wurde mit 0.2 g *p*-Toluolsulfonsäure in 50 ml Toluol für 16 h im Wasserabscheider gekocht. Die braune Lösung wurde zweimal mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Umkristallisation aus Ethanol ergab 5.5 g (61% über 3 Stufen) hellbeige Kristalle, Schmp. 106–109°C. — ¹H-NMR (CCl₄): δ = 0.67 (t, *J* = 7.5 Hz; 3H, CH₃–CH₂), 1.6 (s; 3H, CH₃–C), 1.9 (quint, *J* = 7.5 Hz; 2H, CH₂), 6.07 (t, *J* = 7.5 Hz; 1H, HC=C), 6.9–7.5 (m; 15H, Aromaten-H). — ¹³C-NMR: δ = 12.48 (q; C–C-3 und C-6), 21.88 (t; C-5), 70.75 (s; C-1), 126.37, 127.53, 130.77 und 143.85 (Aromaten-C), 135.23 (s; C-3), 147.26 (d; C-4), 200.85 (s; C-2). — MS: *m/z* (%) = 244 (22), 243 (100), 228 (6), 215 (4), 165 (50), 115 (4), 97 (32), 91 (9), 81 (5), 69 (26), 55 (9), 45 (15), 43 (11), 41 (28), 31 (27).



Methylierung von 7: Eine Lösung von 170 μ l (1.2 mmol) Diisopropylamin in 5 ml THF wurde bei –78°C mit 1.1 mmol *n*-Butyllithium-Lösung versetzt, auf 0°C aufgewärmt, wieder auf –78°C gekühlt und dann mit einer Lösung von 340 mg (1 mmol) 7 in 5 ml THF versetzt. Die Mischung wurde in 1 h auf Raumtemp. erwärmt, 2 h gerührt, wieder auf –78°C gekühlt, mit 100 μ l (1.6 mmol) Methyljodid versetzt und in 16 h auf Raumtemp. erwärmt. Die Mischung wurde mit Ether verdünnt, dreimal mit gesättigter Ammoniumchloridlösung gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Das Rohprodukt (336 mg gelbes Harz) enthielt nach NMR Ausgangsmaterial 7 und α -alkyliertes Produkt im Verhältnis 2.5:1.

α -alkyliertes Produkt: ¹H-NMR (CCl₄): δ = 1.04 [s; 6H, (CH₃)₂C-3], 1.4 (d, *J* = 6 Hz; 3H, CH₃–CH), 5.0 (dq, *J* = 15 Hz/6 Hz; 1H, CH–CH₃), 5.45 (d, *J* = 15 Hz; 1H, CH=CH). — ¹³C-NMR: δ = 17.95 (q; C-6), 28.85 (q, C₂–C-3), 52.12 (s; C-3).

5-Methyloxazol (10): Eine Lösung von 7.84 g (50.6 mmol) 5-Methyl-4-oxazolcarbonsäureethylester²² in 60 ml Ether und 15 ml Methanol wurde tropfenweise mit 12.6 ml einer 4 N methanolischen Natriumhydroxid-Lösung versetzt, 3 h gerührt und 16 h stehengelassen. Der Feststoff wurde abfiltriert, mit Ether gewaschen und getrocknet. Das Natriumsalz der 5-Methyloxazol-4-carbonsäure fiel als farbloser Feststoff an; Ausb. 6.56 g (87%). — ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ = 2.50 (s; 3H, CH₃–C-5), 8.07 (s; 1H, HC-2).

Eine Mischung von 1 g (6.7 mmol) Natriumsalz (s. oben), 1.19 g (3.35 mmol) Chinolinsulfat, 67 mg Kupfer(II)-oxid und 2 ml Chinolin wurde gut gemischt und dann während 0.5 h im Kugelrohr auf 200–210°C geheizt. Anschließend wurde das Destillat bei 150°C in die nächste Kugel weiterdestilliert. Das Produkt enthielt nach ¹H-NMR noch 27% Wasser. Für Metallierungsversuche wurde das obige Produkt in Ether gelöst und durch Al₂O₃ (Akt. I) filtriert. — ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 2.33 (s; 3H, CH₃–C-5), 6.7 (s; 1H, HC-4), 7.7 (s; 1H, HC-2).

2-(5-Oxazolyl)-1,3-dithian (11): Eine –78°C kalte Lösung von 7.28 ml (0.11 mol) Dimethylamin in 80 ml THF wurde mit 107 mmol *n*-Butyllithium-Lösung versetzt, 15 min bei –78°C gerührt, mit 17.8 ml (0.1 mol) 2,2-Diethoxyessigsäure-ethylester versetzt, in 3 h auf Raumtemp. aufgewärmt und 1 h gerührt. Die Mischung wurde dreimal mit gesättigter Ammoniumchloridlösung gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Destillation bei 97°C/10 Torr ergab 13.9 g (79%) Amid als farblose Flüssigkeit. Eine Lösung

von 2.9 ml (50 mmol) Methylisonitril⁵⁰ in 50 ml THF wurde bei -78°C mit 50 mmol *n*-Butyllithium-Lösung versetzt und 5 min bei -78°C gerührt. Dann wurden 8.75 g (50 mmol) 2,2-Diethoxy-*N,N*-dimethylacetamid (s. oben) tropfenweise zugegeben. Die Mischung wurde in 2.5 h auf 0°C aufgewärmt, mit 2.9 ml (50 mmol) Essigsäure versetzt und im Vak. eingedampft. Der Rückstand wurde auf Ether und gesättigte Natriumchlorid-Lösung verteilt, die Etherphase wurde mit Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Kugelrohrdestillation ($84^{\circ}\text{C}/8$ Torr) ergab 5.81 g (68%) 5-(Diethoxymethyl)oxazol als farblose Flüssigkeit. Eine Mischung von 5.15 g (30 mmol) 5-(Diethoxymethyl)oxazol, 4.0 ml (40 mmol) 1,3-Propanedithiol, 0.2 g *p*-Toluolsulfonsäure und 30 ml Chloroform wurde während 1 h unter Rückfluß gekocht. Danach wurde das entstandene Ethanol mit 15 ml Chloroform azeotrop abdestilliert, die Mischung wieder mit 15 ml Chloroform verdünnt, 0.5 h unter Rückfluß gekocht, und dieser Vorgang wurde einmal wiederholt. Die Reaktionslösung wurde mit 10 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, die Wasserphase mit Methylchlorid extrahiert, die organischen Phasen wurden mit Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Chromatographie (Ether/Hexan) ergab 4.0 g (71%) **11** als farbloses Öl, das beim Stehenlassen langsam kristallisierte. — IR (Film): 3125, 2902, 1586, 1503, 1423, 1277, 1103, 970, 965, 960, 833, 771, 759, 645 cm^{-1} . — $^1\text{H-NMR}$ (CCl_4): $\delta = 1.85\text{--}2.25$ (m; 2H, $\text{H}_2\text{C-5}$), 2.6–3.2 (m; 4H, $\text{H}_2\text{C-4}$ und $\text{H}_2\text{C-6}$), 5.1 (s; 1H, HC-2), 7.05 (s; 1H, HC-4'), 7.8 (s; 1H, HC-2'). — MS: m/z (%) = 187 (100, M^+), 154 (3), 140 (6), 122 (13), 113 (27), 105 (15), 95 (7), 91 (9), 84 (18), 79.59 (m^* 187 \rightarrow 122), 74 (77), 68 (16), 58 (13), 49 (22), 45 (28), 41 (19).

$\text{C}_7\text{H}_9\text{NOS}_2$ (187.3) Ber. C 44.89 H 4.84 N 7.48 S 34.24
Gef. C 44.90 H 4.97 N 7.29 S 34.50

7-Hydroxy-2-methyl-2-heptensäure-methylester (**14**): Eine Lösung von 2.04 g (20 mmol) 2-Hydroxytetrahydropyran²³ und 7.31 g (21 mmol) Wittig-Reagens **13**²⁴ in 40 ml Methylchlorid wurde unter gelegentlichem Umrühren 5 d bei Raumtemp. stehengelassen. Der Verlauf der Reaktion wurde im DC verfolgt. Dann wurde die Lösung eingedampft und der ölige Rückstand mit Ether/Pentan, 1:1, versetzt. Die farblose kristalline Fällung wurde mit Ether/Pentan, 1:1 (total 50 ml), gewaschen. Die Mutterlauge und Waschlösungen wurden eingedampft, und der ölige Rückstand wurde chromatographiert (Hexan/Essigester). **14** fiel als farbloses Öl an (3.3 g, 96%, Lit.⁵¹): 51%), laut $^1\text{H-NMR}$ -Spektren mit einem *E/Z*-Verhältnis von 95:5. — $^1\text{H-NMR}$ (CCl_4): $\delta = 1.52$ (mc; 4H, $\text{H}_2\text{C-5}$ und $\text{H}_2\text{C-6}$), 1.8 (d, $J = 1.5$ Hz; 3H, $\text{CH}_3\text{-C-2}$), 2.0–2.35 (m; 2H, $\text{H}_2\text{C-4}$), 3.1 (s, br.; 1H, OH), 3.53 (m; 2H, $\text{H}_2\text{C-7}$), 3.7 (s; 3H, CH_3O), 5.95 (qt, $J = 1.5$ Hz/7.5 Hz; *Z-14*: 1H, HC-3), 6.73 (qt, $J = 4.5$ Hz/7.5 Hz; *E-14*: 1H, HC-3).

2-Methyl-7-oxo-2-heptensäure-methylester (**15**): Eine Lösung von 1.28 ml (14.1 mmol) Oxalylchlorid in 40 ml Methylchlorid wurde bei -78°C mit 2.18 ml (28.2 mmol) DMSO versetzt, 5 min gerührt, tropfenweise mit einer Lösung von 2.2 g (12.8 mmol) Alkohol **14** in 10 ml Methylchlorid versetzt, wieder 15 min bei -78°C gerührt und dann mit 8.96 ml (64 mmol) Triethylamin versetzt. Die Reaktionsmischung wurde 0.5 h bei -78°C gerührt, dann auf Raumtemp. aufgewärmt und zweimal mit gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Das Rohprodukt enthielt noch Triethylammoniumchlorid und wurde deshalb in Ether gelöst, mit gesättigter Ammoniumchloridlösung gewaschen, wieder getrocknet und eingedampft. Das Produkt (2.04 g, 94%) war nach $^1\text{H-NMR}$ rein und wurde ohne weitere Reinigung für die nächste Reaktion eingesetzt. — $^1\text{H-NMR}$ (CCl_4): $\delta = 1.55\text{--}1.95$ (m; 5H, $\text{CH}_3\text{-C-2}$ und $\text{H}_2\text{C-5}$) 2.15 (t, $J = 7.5$ Hz; 2H, $\text{H}_2\text{C-4}$), 2.41 (t, $J = 7$ Hz; 2H, $\text{H}_2\text{C-6}$), 3.67 (s; 3H, CH_3O), 6.62 (dt, $J = 1$ Hz/7.5 Hz, 1H, HC-3), 9.75 (t, $J = 1.5$ Hz; 1H, HC-7).

8-(Dimethylcarbamoyl)-7-hydroxy-2-methyl-2-octensäure-methylester (**16**): Eine Lösung von 0.85 ml (6 mmol) Diisopropylamin in 5 ml THF wurde bei -78°C mit 5.5 mmol *n*-Butyllithium-Lösung versetzt, auf 0°C aufgewärmt, wieder auf -78°C gekühlt, dann mit 0.53 ml (5.5 mmol) *N,N*-Dimethylacetamid versetzt und 1.5 h bei -78°C gerührt. Diese Lösung wurde durch einen Teflonschlauch langsam zu einer auf -78°C gekühlten Lösung von 0.85 g (5 mmol) Aldehyd **15** in 10 ml THF gegeben. Das Gemisch wurde 0.5 h bei -78°C gerührt, mit einer Lösung von 0.65 ml (11 mmol) Essigsäure in 10 ml Ether versetzt und dann dreimal mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Eine Chromatographie (Hexan/Essigester/Methanol) ergab 537 mg (42%) nicht ganz reines **16** als gelbes Öl. — $^1\text{H-NMR}$ (CCl_4): $\delta = 1.2\text{--}1.8$ (m; 4H, $\text{H}_2\text{C-5}$ und $\text{H}_2\text{C-6}$), 1.80 (s; 3H, $\text{CH}_3\text{-C-2}$), 2.0–2.45 (m; 4H, $\text{H}_2\text{C-4}$ und $\text{H}_2\text{C-8}$), 2.88 (s; 3H, CH_3N), 2.99 (s; 3H, CH_3N), 3.65 (s; 3H, CH_3O), 3.6–4.0 (m; 1H, HC-7), 4.4 (s, br.; 1H, OH), 6.53–6.85 (m; 1H, HC-3). — MS: m/z (%) = 257 (4, M^+), 239 (2, $\text{M} - \text{H}_2\text{O}$), 225 (2), 207 (10), 197 (2), 179 (7), 162 (10), 138 (12), 129 (10), 127 (14), 116 (30), 111 (12), 95 (13), 87 (84), 72 (53), 60 (15), 44 (100).

(*u*)-3,5-Dimethyltetrahydropyran-2-on (**19**): Eine Suspension von 570 mg (12 mmol) 80prozent. LiAlH_4 in 40 ml THF wurde 0.5 h lang unter Rückfluß gekocht und dann bei -60 bis -50°C tropfenweise mit einer Lösung von 2.84 g (20 mmol) *meso*-2,4-Dimethylglutarsäureanhydrid⁵²⁾ (**17**) in 30 ml THF versetzt. Die Mischung wurde in 2 h auf 0°C erwärmt, vorsichtig und unter Kühlen mit 8 ml 6 *N* Salzsäure versetzt, 15 min gerührt, mit 20 ml Wasser verdünnt und filtriert. Die Phasen wurden getrennt, die Wasserphase wurde mit Ether extrahiert, die organischen Phasen wurden zweimal mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Kugelrohrdestillation ($160^{\circ}\text{C}/10$ Torr) ergab 2.19 g (84%) **19** als farbloses Öl, das beim Abkühlen auf $10\text{--}15^{\circ}\text{C}$ erstarrte (Lit.⁵³⁾: Schmp. $29\text{--}29.5^{\circ}\text{C}$). — $^1\text{H-NMR}$ (CCl_4): $\delta = 0.8\text{--}1.25$ (m; 1H, HC-4), 0.98 (d, $J = 7$ Hz; 3H, CH_3), 1.17 (d, $J = 7$ Hz; 3H, CH_3), 1.85–2.25 (m; 2H, HC-4 und HC-5), 2.40 (sext, $J = 7$ Hz; 1H, HC-3), 3.91 (dd, $J = 11$ Hz/8 Hz; 1H, HC-6), 4.23 (ddd, $J = 11$ Hz/5 Hz/2 Hz; 1H, HC-6). — $^{13}\text{C-NMR}$: $\delta = 16.92$ und 17.42 (je q, C–C-3 und C–C-5), 28.56 (d, C-5), 35.25 (d, C-3), 36.75 (t, C-4), 74.80 (t, C-6), 174.55 (s, C-2). — MS: m/z (%) = 128 (17, M^+), 98 (7), 84 (9), 69 (61), 56.68 ($\text{m}^* 84 \rightarrow 69$), 56 (100), 41 (61), 39 (28).

(*l,u*- und (*u,u*)-3,5-Dimethyltetrahydropyran-2-ol [(±)-**20**]: Eine Lösung von 2.15 g (16.8 mmol) Lacton **19** in 34 ml THF wurde bei -78°C tropfenweise mit 15.4 ml einer 1.2 *M* Lösung von Diisobutylaluminiumhydrid (DIBALH) in Toluol (18.5 mmol) versetzt und 1 h bei -78°C gerührt. Anschließend wurde 1.44 ml (35 mmol) Methanol zugespritzt. Das Gemisch wurde auf gesättigte Ammoniumchloridlösung gegossen und mit 2 *N* Salzsäure versetzt, bis eine klare Lösung entstand. Die Wasserphase wurde mit Ether extrahiert, die organischen Phasen wurden zweimal mit gesättigter Ammoniumchloridlösung gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Eine Kugelrohrdestillation ($140^{\circ}\text{C}/10$ Torr, Lit.^{15b)}: Sdp. $60^{\circ}\text{C}/1.0$ Torr) ergab 1.94 g (89%) **20**, nach $^1\text{H-}$ und $^{13}\text{C-NMR}$ als ca. 3:2-Anomerengemisch. — IR (Film): 3400 (br.; OH), 2955, 2925, 2875, 1458, 1379, 1077, 990 cm^{-1} . — $^1\text{H-NMR}$ (CCl_4): $\delta = 0.65\text{--}1.05$ (m; 6H, $\text{CH}_3\text{-C-3}$ und $\text{CH}_3\text{-C-5}$), 1.1–2.0 (m; 4H, $\text{CH-CH}_2\text{-CH}$), 2.98 (t, $J = 11$ Hz) und 3.2–3.6 (m) und 3.80 (ddd, $J = 11$ Hz, 4.5 Hz, 3 Hz) und 4.10 (d, $J = 8$ Hz) und 4.87 (d, $J = 3$ Hz) (zusammen 3H, HC-2 und $\text{H}_2\text{C-6}$), 4.05 (s, br.; 1H, OH). — $^{13}\text{C-NMR}$: $\delta = 16.54, 16.89, 17.09$ und 17.23 (C–C-3 und C–C-5), 30.81, 30.95, 34.16, 35.01, 37.40 und 40.28 (C-3, C-4 und C-5), 64.89 und 72.60 (C-6), 93.79 und 101.46 (C-2). — MS: m/z (%) = 130 (4, M^+), 113 (81), 95 (10), 84 (44), 79.86 ($\text{m}^* 113 \rightarrow 95$), 69 (66), 56.67 ($\text{m}^* 84 \rightarrow 69$), 56 (42), 55 (69), 42 (100), 39 (22), 37.33 ($\text{m}^* 84 \rightarrow 56$).

(*u*)-7-Hydroxy-2,4,6-trimethyl-2-heptensäure-methylester (**21**): Eine Lösung von 1.64 g (12.6 mmol) Lactol **20** und 4.38 g (12.6 mmol) Wittig-Reagens **13**²⁴⁾ in 25 ml Methylenchlorid wurde 2 d bei Raumtemp. gerührt und 4 d unter Rückfluß gekocht. Die Reaktion wurde im DC verfolgt. Die Mischung wurde eingedampft, der Rückstand in 25 ml Toluol gelöst und nochmal 4 d unter Rückfluß gekocht. Als fast alles Wittig-Reagens aufgebraucht war, wurde die Lösung eingedampft, der Rückstand mit 10 ml Ether/Pentan, 1:3, versetzt, das Triphenylphosphanoxid abfiltriert und mit Ether/Pentan, 1:3, gewaschen. Das Filtrat und die Waschlösung wurden eingedampft, und der Rückstand wurde chromatographiert (Ether/Pentan). **21** fiel als gelbliches, nach ¹H- und ¹³C-NMR nicht reines Öl an, es konnte jedoch chromatographisch nicht weiter gereinigt werden; Rohausb. 1.01 g (40%). — ¹H-NMR (CCl₄): δ = 0.75–1.2 (m; 6H, CH₃–C-4 und CH₃–C-6), 1.2–1.7 (m; 3H, H₂C-5 und HC-6), 1.80 (s; 3H, CH₃–C-2), 2.3–2.8 (m; 1H, HC-4), 3.05–3.5 (m; 3H, H₂C-7 und OH), 3.65 (s; 3H, CH₃O), 6.44 (d, br., J = 10 Hz; 1H, HC-3). — ¹³C-NMR: δ = 12.45, 16.56, 20.65, 30.81, 33.86, 40.77, 68.11 (C-7), 126.17 (C-2), 148.32 (C-3), 168.79 (C-1).

meso-2,4-Dimethylglutarsäure-dimethylester (**22a**): Eine Lösung von 11.3 g (79.6 mmol) Anhydrid **17**³²⁾ und 1.13 g *p*-Toluolsulfonsäure in 250 ml Methanol wurde während 15 h unter Rückfluß gekocht und dann im Vak. eingengt. Das zurückbleibende Öl wurde auf 120 ml Ether und 50 ml gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung verteilt, die organische Phase mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Das Produkt (14.55 g farbloses Öl, 97%) war laut NMR rein. Es enthält gemäß ¹³C-NMR weniger als 1% vom *d,l*-Diastereomeren (ein 1:1-Gemisch von *meso*- und *d,l*-2,4-Dimethylglutarsäure wurde wie oben zu den diastereomeren Diestern umgesetzt. — ¹³C-NMR: δ = 17.29, 17.69, 37.40, 37.69, 51.62, 176.59, 176.75. — ¹H-NMR (CCl₄): δ = 1.14 (d, J = 7.5 Hz; 6H, CH₃–C-2 und CH₃–C-4), 1.40 (dt, J = 13 Hz/6.5 Hz; 1H, HC-3), 2.03 (dt, J = 13 Hz/8 Hz; 1H, HC-3), 2.45 (sext, J = 6.5 Hz; 2H, HC-2 und HC-4), 3.63 (s; 6H, 2mal CH₃O). — ¹³C-NMR: δ = 17.33 (C–C-2 und C–C-4), 37.45 (C-2, C-3 und C-4), 51.56 (2mal CO), 176.36 (C-1 und C-5).

(–)-(2*S*,4*R*)-2,4-Dimethylglutarsäure-monoethylester [(–)-**2b**]: Eine Mischung von 12.5 g (66.5 mmol) *meso*-Diester **22a** und 133 ml gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung wurde mit einer Lösung von 665 mg α-Chymotrypsin in 133 ml Wasser versetzt und 10 d bei Raumtemp. gerührt. Dabei wurde täglich einmal während 30 min mit Vak. (50 Torr) das gebildete CO₂ abgesaugt. Anschließend wurde die Lösung mit 10proz. Natronlauge auf pH = 9 gebracht und zweimal mit Ether extrahiert. Die Etherextrakte wurden getrocknet und eingedampft, man erhielt 5.15 g (41%) Ausgangsmaterial **22a**. Die Wasserphase wurde mit konz. Salzsäure auf pH = 2 angesäuert und zweimal mit Ether extrahiert. Die Etherextrakte wurden mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Halbester (–)-**22b** (5.65 g, 49%) hatte den Drehwert [α]_D = –3.74 (c = 7 in Chloroform, 77% ee) (Lit.¹⁶⁾: [α]_D = –4.83, „100% ee“). Bei einem Vorversuch mit Phosphat-Pufferlösung war eine optische Reinheit von 72% ee und bei einem Vorversuch mit Hydrogencarbonat-Pufferlösung war eine optische Reinheit von 88% ee erreicht worden. — ¹H-NMR (CCl₄): δ = 1.17 (d, J = 7 Hz; 3H, CH₃–CH), 1.20 (d, J = 7 Hz; CH₃–CH), 1.45 (dt, J = 13.5 Hz/7 Hz; 1H, HC-3), 2.08 (dt, J = 13.5 Hz/7 Hz; 1H, HC-3), 2.50 (sext, J = 7 Hz; 1H, HC), 2.52 (sext, J = 7 Hz; 1H, HC), 3.64 (s; 3H, CH₃O), 11.27 (s; 1H, COOH). — MS: m/z (%) = 156 (4, M⁺ – 18), 143 (31), 128 (48), 114 (46), 101 (43), 97 (10), 88 (51), 69 (100), 59 (38), 56 (69), 45 (46).

(*E*)-(4*S*,6*R*)-8-(Dimethylcarbomoyl)-2,4,6-trimethyl-7-oxo-2-octensäure (**24**): Eine Lösung von 9.2 ml (65 mmol) Diisopropylamin in 77 ml THF wurde bei –78°C mit 62 mmol Butyllithium-Lösung versetzt, auf 0°C aufgewärmt, wieder auf –78°C gekühlt und dann

tropfenweise mit 6.2 ml (65 mmol) *N,N*-Dimethylacetamid versetzt und 1.5 h bei -78°C gerührt. Diese Lösung wurde tropfenweise mit einer Lösung von 3.3 g (15.4 mmol) Monoester **23b** [hergestellt nach Bartlett¹³] aus (–)-**22b**] in 46 ml THF versetzt. Die Mischung wurde 30 min bei -78°C gerührt, in 30 min auf Raumtemp. aufgewärmt, nochmals 30 min bei Raumtemp. gerührt und dann auf eine Mischung von 13 ml konz. Salzsäure, 30 ml Wasser und 380 ml gesättigte Natriumchloridlösung gegossen. Diese Mischung wurde mit zwei Portionen Ether extrahiert. Die Etherextrakte wurden mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Das Rohprodukt (4.4 g viskoses Öl) wurde direkt für die nächste Stufe eingesetzt, obwohl es noch Ausgangsmaterial **23b** enthält. Ein analog hergestelltes racemisches Produkt wurde chromatographiert (Essigester/Hexan); Ausb. 76%. Gemäß ^1H - und ^{13}C -NMR war das Verhältnis von Keto- zu Enolform in CDCl_3 3:1. – IR (CHCl_3): 3000 (breit), 2960, 2930, 2870, 1683, 1630, 1395 (breit), 1275 (breit), 1110 cm^{-1} . – ^1H -NMR (CDCl_3): $\delta = 1.03$ (d, $J = 7$ Hz; 3H, CH_3 –CH), 1.11 (d, $J = 7$ Hz; 3H, CH_3 –CH), 1.2–2.0 (m; 2H, H_2C -5), 1.85 (s; 3H, CH_3 –C-2), 2.3–2.8 (m; 2H, HC-4 und HC-6), 2.99 [s; 6H, $(\text{CH}_3)_2\text{N}$], 3.69 (s; 1.5H, H_2C -8: Ketoform), 5.32 (s; 0.25H, HC-8: Enolform), 6.60 (d, $J = 10.5$ Hz; HC-3), 9.5 (s, br.; 1.25 H, COOH und OH: Enolform). – ^{13}C -NMR: $\delta = 12.20$ (q), 16.26 (q), 18.44, 19.77, 20.02 (q), 31.20 (d), 35.59 (q), 38.04, 38.28, 39.06, 40.83 (t), 44.44 (d), 47.45 (t), 85.18 (d; C-8: Enolform), 126.17 (s; C-2: Enolform), 126.89 (s; C-2: Ketoform), 148.53 (d; C-3: Ketoform), 149.46 (d, C-3: Enolform), 167.41 (s), 172.36 (s), 172.50 (s), 172.84 (s), 181.34 (s), 184.85 (s). – MS (Direktzuführung): m/z (%) = 269 (3, M^+), 251 (1), 233 (1), 206 (2), 196 (2), 179 (2), 156 (88), 143 (75), 114 (55), 87 (82), 72 (100), 52.93 ($m^* 143 \rightarrow 87$).

(*E*)-(4*S*,6*R*)-8-(Dimethylcarbamoyl)-7-hydroxy-2,4,6-trimethyl-2-octensäure (**25**, C-7-Epimerengemisch): a) Eine auf 0°C gekühlte Lösung von 4.56 g (120 mmol) NaBH_4 in 250 ml 100proz. Ethanol wurde tropfenweise mit einer Lösung von 4.4 g Ketoamid **24** (Rohprodukt) in 100 ml 100proz. Ethanol versetzt. Die Mischung wurde 2 h bei 0°C gerührt, mit 30 ml Wasser versetzt und dann im Vak. auf ca. 30 ml eingengt. Der Rückstand wurde auf 300 ml Ether und eine Mischung von 45 ml konz. Salzsäure, 100 ml Wasser und 100 ml gesättigter Natriumchloridlösung verteilt. Die wäßrige Phase wurde mit Ether und drei Portionen Methylenchlorid extrahiert. Die organischen Phasen wurden mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, getrocknet und eingedampft. Eine Chromatographie (Essigester/Methanol/1% Essigsäure) ergab 2.95 g **25** (71% über 2 Stufen) und 0.76 g Ester **23b** (23% zurückgewonnen).

b) Eine Lösung von 0.57 ml (4 mmol) Diisopropylamin in 5 ml THF wurde bei -78°C mit 4 mmol Butyllithiumlösung versetzt, auf 0°C aufgewärmt, wieder auf -78°C gekühlt und dann tropfenweise mit 0.38 ml (4 mmol) *N,N*-Dimethylacetamid versetzt. Nach 1stdg. Rühren bei -78°C wurde tropfenweise mit einer Lösung von 271 mg (1.47 mmol) Aldehyd **6** (hergestellt nach Bartlett¹³) versetzt. Die zunächst unrührbare Suspension wurde mit THF verdünnt, 30 min bei -78°C gerührt, dann auf eine Mischung von 10 ml 2 *N* Salzsäure und 30 ml gesättigter Natriumchloridlösung gegossen und mit zwei Portionen Ether extrahiert. Die organischen Phasen wurden mit Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Chromatographie ergab 336 mg (84%) **25**. Gemäß ^{13}C -NMR lag **25** bei a) und b) als 1:1-Diastereomerengemisch vor. – IR (CHCl_3): 3450 (breit), 2960, 2930, 2870, 1685, 1625, 1490, 1450, 1400, 1280, 1154, 1048, 996 cm^{-1} . – ^1H -NMR (CDCl_3): $\delta = 0.9$ (d, $J = 6$ Hz; 3H, CH_3 –CH), 1.02 (d, $J = 6.5$ Hz; 3H, CH_3 –CH), 1.1–1.7 (m; 3H, H_2C -5 und HC-6), 1.85 (s; 3H, CH_3 –C-2), 2.40 (d, $J = 5$ Hz; 2H, H_2C -8), 2.45–2.8 (m; 1H, HC-4), 2.95 (s; 3H, CH_3N), 3.00 (s; 3H, CH_3N), 3.7–4.05 (m; 1H, HC-7), 6.65 (d, $J = 10.5$ Hz; 1H, HC-3), 6.7 (s, br.; 2H, CO_2H und OH). – ^{13}C -NMR: $\delta = 12.29$, 14.16, 15.57, 20.55, 20.75, 31.01, 31.09,

35.50, 36.03, 36.28, 36.81, 37.36, 39.62, 40.59, 71.61 und 72.26 (je d; C-7), 126.41 (s; C-2), 149.53 (d; C-3), 172.31, 173.31. — MS (Direktzuführung): m/z (%) = 271 (2, M⁺), 253 (1), 235 (2), 207 (4), 180 (4), 156 (23), 143 (10), 116 (100), 87 (43), 72 (88), 44.69 (m* 116 → 72).

C₁₄H₂₅NO₄ (271.4) Ber. C 61.79 H 9.29 N 5.16 Gef. C 61.57 H 9.51 N 4.96

(*E*)-(4*R*,6*S*,7*S*)-7-Hydroxy-2,4,6-trimethyl-8-(5-oxazolyl)-2-octensäure (**5**) (aus Conglobatin): Eine Lösung von 50 mg (0.1 mmol) (–)-Conglobatin in 0.5 ml Methanol und 0.4 ml 2 N Natronlauge wurde 3 h unter Rückfluß gekocht. Die Mischung wurde auf 1 ml 2 N Salzsäure und 20 ml Ether verteilt. Die Etherphasen wurden mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Chromatographie (Essigester/Hexan) ergab 21 mg (39%) Secosäure **5**. — ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.93 (d, *J* = 6 Hz; CH₃–CH), 1.04 (d, *J* = 6.5 Hz; CH₃–CH), 1.25–1.65 (m; 3H, H₂C-5 und HC-6), 1.85 (s; 3H, CH₃–C-2), 2.4–2.85 (m; 1H, HC-4), 2.82 (d, *J* = 6.5 Hz; 2H, HC-8), 3.65–3.95 (m; 1H, HC-7), 6.64 (d, *J* = 10.5 Hz; 1H, HC-3), 6.85 (s, br.; 2H, CO₂H und OH), 6.90 (s; 1H, HC-4'), 7.88 (s; 1H, HC-2'). — ¹³C-NMR: δ = 12.25, 13.77, 20.62, 30.67, 31.15, 36.32, 40.47, 73.48 (d; C-7), 123.21 (d; C-4'), 126.53 (s; C-2), 149.46, 150.71, 172.54 (C-1).

(*E*)-(4*S*,6*R*)-7-Hydroxy-2,4,6-trimethyl-8-(5-oxazolyl)-2-octensäure (**5**, C-7-Epimerengemisch): Eine Lösung von 3.72 ml (65.3 mmol) Methylisonitril⁵⁰ in 130 ml THF wurde bei –78°C mit 63 mmol Butyllithium-Lösung versetzt. Die Mischung wurde 15 min bei –78°C gerührt und dann mit einer Lösung von 2.95 g (10.9 mmol) Amid **25** in 35 ml THF versetzt. Die Temp. der Reaktionsmischung wurde durch Kühlen mit flüssigem Stickstoff immer unter –75°C gehalten. Nach der Zugabe des Amides wurde 10 min bei –78°C gerührt, in 40 min auf 10°C aufgewärmt, mit 13 ml Methanol versetzt und im Vak. bei Raumtemp. eingedampft. Der feste Rückstand wurde zweimal mit 50 ml Ether versetzt und wieder eingedampft und dann auf 47 ml 2 N Salzsäure und 100 ml Ether verteilt. Die Wasserphase wurde mit 70 ml Ether extrahiert, und die Etherextrakte wurden zweimal mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde chromatographiert (Essigester/Hexan/1% Essigsäure). **5** fiel als hochviskoses Öl an (2.2 g, 76%). Nach dem Animpfen mit racemischem (*u,l*)-**5** [Schmp. 117.5–120°C, nach mehrmonatigem Stehenlassen aus einem 1:1-Gemisch der racemischen (*u,u*)- und (*u,l*)-Diastereomeren kristallisiert] und 7tägigem Stehenlassen in wenig Ether fielen 73 mg ölige Kristalle aus. Eine Umkristallisation ergab 61 mg farblose Kristalle, Schmp. 117–119°C, [α]_D = +0.7 (*c* = 3 in Chloroform). Die Hauptmenge des Produktes hatte den Drehwert [α]_D = +12.4 (*c* = 5.3 in Chloroform). — IR (CHCl₃): 3600, 3140, 3050 (br.), 2965, 2927, 1687, 1640, 1507, 1450, 1388, 1276, 1110, 1090, 1042, 994, 645 cm⁻¹. — ¹H-NMR und ¹³C-NMR (*u,l*-Diastereomère): s. oben. — ¹³C-NMR (*u,u*-Diastereomer): δ = 12.26, 15.52, 20.80, 30.12, 31.14, 36.56, 39.11, 74.17 (d; C-7), 123.19 (d; C-4'), 126.63 (s; C-2), 149.32, 150.67, 172.27 (s; C-1). — MS (Direktzuführung): m/z (%) = 267 (1, M⁺), 208 (1), 185 (2), 180 (1), 167 (17), 152 (5), 139 (8), 121 (5), 115.69 (m* 167 → 139), 111 (12), 109 (9), 103 (3), 99 (7), 95 (8), 88.64 (m* 139 → 111), 87 (4), 83 (100), 73 (6), 69 (27), 60 (26), 55 (14), 45 (41), 43 (60), 31 (20).

C₁₄H₂₁NO₄ (267.3) Ber. C 62.90 H 7.92 N 5.24 Gef. C 62.62 H 7.82 N 5.21

(*u,l*)- und (*u,u*)-(E)-7-Hydroxy-2,4,6-trimethyl-8-(5-oxazolyl)-2-octensäure-methylester (**28a**, C-7-Epimerengemisch): Eine Lösung von 233 mg (0.87 mmol) racemischer Secosäure **5** in 5 ml Ether wurde mit 2 ml einer 0.65 M Lösung von Diazomethan in Ether versetzt und dann im Vak. eingedampft; Ausb. quantitativ. — IR (CHCl₃): 3605, 3400 (br.), 3140, 2962, 2930, 1708, 1646, 1600, 1507, 1434, 1310, 1105, 1042, 990, 646 cm⁻¹. — ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.8–1.1 (m; 6H, CH₃–C-4 und CH₃–C-6), 1.2–1.75 (m; 3H, H₂C-5 und HC-6), 1.84 (s; 3H, CH₃–C-2), 2.30 (s, br.; 1H, OH), 2.3–2.8 (m; 1H, HC-4), 2.78 (d, *J* = 6 Hz; 2H, H₂C-8), 3.70 (s; 3H, CH₃O), 3.55–3.9 (m; 1H, HC-7), 6.50 (d, *J* = 10.5 Hz; 1H,

HC-3), 6.85 (s; 1H, HC-4'), 7.79 (s; 1H, HC-2'). – MS (Direktzuführung): m/z (%) = 281 (1, M^+), 250 (1), 222 (1), 199 (5), 167 (20), 155.69 (m^* 167 → 139), 139 (8), 121 (7), 111 (13), 95 (9), 88.64 (m^* 139 → 111), 83 (100), 69 (28).

$C_{15}H_{23}NO_4$ (281.4) Ber. C 64.04 H 8.24 N 4.98 Gef. C 63.84 H 8.51 N 5.14

(*E*)-(4*S*,6*R*)-7-Acetoxy-2,4,6-trimethyl-8-(5-oxazolyl)-2-octensäure (**28b**, C-7-Epimerengemisch): Eine Lösung von 1.085 g (4.06 mmol) Secosäure **5**, 1.77 ml (18.7 mmol) Acetanhydrid, 1.81 ml (22.5 mmol) Pyridin und 30 mg (0.25 mmol) 4-(Dimethylamino)pyridin in 20 ml Methylenchlorid wurde 24 h gerührt. Um das gebildete gemischte Anhydrid zu hydrolysieren, wurde mit 20 ml konz. Ammoniaklösung versetzt und 1.25 h heftig gerührt. Dann wurde die Mischung unter Eiskühlung mit konz. Salzsäure angesäuert. Die Wasserphase wurde mit Methylenchlorid extrahiert, die organischen Phasen wurden mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Chromatographie (Ether/Essigester) ergab 868 mg (69%) Acetat **28b**. – IR ($CHCl_3$): 3050 (br.), 2965, 2930, 1728, 1687, 1640, 1507, 1371, 1112, 1026, 991, 945 cm^{-1} . – 1H -NMR ($CDCl_3$): δ = 0.93 (d, J = 6.5 Hz; 3H, CH_3 -CH), 1.04 (d, J = 6.5 Hz; 3H, CH_3 -CH), 1.2–1.8 (m; 3H, H_2C -5 und HC-6), 1.85 (s; 3H, CH_3 -C-2), 2.01 (s; 3H, CH_3 -CO), 2.45–2.85 (m; 1H, HC-4), 2.90 (d, J = 7 Hz; 2H, H_2C -8), 4.85–5.2 (m; 1H, HC-7), 6.60 (d, J = 10.5 Hz; 1H, HC-3), 6.85 (s; 1H, HC-4'), 7.86 (s; 1H, HC-2'), 10.3 (s, br.; 1H, CO_2H). – MS (Direktzuführung): m/z (%) = 310 (1, M^+ + 1), 249 (7), 204 (7), 167 (10), 160 (5), 136 (55), 125 (9), 114 (9), 111 (17), 83 (97), 69 (36), 43 (100).

$C_{16}H_{23}NO_5$ (309.4) Ber. C 62.12 H 7.49 N 4.53 Gef. C 62.06 H 7.55 N 4.42

(+)-(2*E*,10*E*)-15-Acetoxy-2,4,6,10,12,14-hexamethyl-16-(5-oxazolyl)-7-(5-oxazolyl)methyl-9-oxo-8-oxahexadeca-2,10-diensäure-methylester (**29a**, Diastereomerenmischung): Eine Lösung von 63 mg (0.204 mmol) racemischen Acetat **28b**, 38.5 μ l (0.245 mmol) 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid und 37 μ l (0.265 mmol) Triethylamin in 2 ml THF wurde 4 h bei Raumtemp. gerührt. Die entstandene Suspension wurde mittels Argon-Überdruck durch eine Teflonkanüle tropfenweise zu einer Lösung von 51 mg (0.181 mmol) racemischem Methylester **28a** und 121 mg (0.816 mmol) 4-Pyrrolidinopyridin in 2 ml Toluol gegeben und mit 2 ml Toluol nachgespült. Nach 16stdg. Rühren wurde die Mischung auf 30 ml Ether gegossen, mit je 10 ml 1 *N* Salzsäure, gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Chromatographie (Essigester) ergab 56.5 mg (55%) **29a** und 17 mg (33%) Ausgangsmaterial **28a**. – 1H -NMR ($CDCl_3$): δ = 0.8–1.1 (m; 12H, 4mal CH_3CH), 1.15–1.8 (m; 6H, H_2C -5, HC-6, H_2C -13 und HC-14), 1.81 (s; 6H, CH_3 -C-2 und CH_3 -C-10), 1.99 (s; 3H, CH_3CO), 2.35–2.8 (m; 2H, HC-4 und HC-12), 2.8–3.05 (m; 4H, H_2C -16 und CH_2 -C-7), 3.73 (s; 3H, CH_3O), 4.9–5.25 (m; 2H, HC-7 und HC-15), 6.47 (d, br., J = 10.5 Hz; HC-3 und HC-11), 6.83 (s; 2H, HC-4' und HC-4''), 7.78 (s; 2H, HC-2' und HC-2''). – MS (Direktzuführung): m/z (%) = 572 (3, M^+), 541 (2), 512 (3), 448 (2), 377 (7), 310 (3), 292 (17), 263 (39), 232 (12), 204 (56), 136 (100), 109 (43), 95 (22), 69 (28), 43 (44).

$C_{31}H_{44}N_2O_8$ (572.7) Ber. C 65.02 H 7.74 N 4.89 Gef. C 64.91 H 7.65 N 4.74

(*E*)-(4*S*,6*R*)-7-Hydroxy-2,4,6-trimethyl-8-(5-oxazolyl)-2-octensäure-(2,2,2-trichlorethyl)-ester (**28c**, C-7-Epimerengemisch): Eine Lösung von 1.074 g (4.02 mmol) Secosäure **5**, 980 mg (4.7 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid, 1.44 ml (15 mmol) 2,2,2-Trichlorethanol und 122 mg (1 mmol) 4-(Dimethylamino)pyridin in 30 ml Methylenchlorid wurde 3 h bei Raumtemp. gerührt. Die entstandene Suspension wurde filtriert und der Rückstand mit Methylenchlorid gewaschen. Das Filtrat wurde mit je 10 ml 1 *N* Salzsäure und gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen, die Wasserphasen wurden mit Methylenchlorid extrahiert

und die organischen Phasen getrocknet und eingedampft. Chromatographie (Ether/Essigester) ergab 984 mg (61%) **28c** als gelbes Öl. — ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.75–1.25 (m; 6H, CH₃–C-4 und CH₃–C-6), 1.2–1.7 (m; 3H, H₂C-5 und HC-6), 1.93 (s; 3H, CH₃–C-2), 2.1–2.8 (m; 2H, HC-4 und OH), 2.78 (d, *J* = 6.5 Hz; 2H, H₂C-8), 3.55–3.95 (m; 1H, HC-7), 4.80 (s; 2H, H₂C-1, Ester), 6.68 (d, *J* = 10.5 Hz; 1H, HC-3), 6.87 (s; 1H, HC-4'), 7.80 (s; 1H, HC-2'). — MS (Direktzuführung): *m/z* (%) = 401 (0.2), 399 (0.4), 397 (0.4, M⁺), 319 (0.2), 317 (0.4), 315 (0.4), 250 (2), 167 (14), 139 (6), 115.69 (m* 167 → 139), 111 (11), 88.64 (m* 139 → 111), 83 (100), 69 (18).

Optisch aktiver (*2E,10E*)-15-Acetoxy-2,4,6,10,12,14-hexamethyl-16-5-oxazolyl-7-(5-oxazolyl)methyl-8-oxo-9-oxahexadeca-2,10-diensäure-(2,2,2-trichlorethyl)ester (**29b**, Diastereomerengemisch): Eine Lösung von 340 mg (1.1 mmol) optisch aktivem Acetat **28b**, 190 μl (1.21 mmol) 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid und 185 μl (1.33 mmol) Triethylamin in 8 ml THF wurde 2 h bei Raumtemp. gerührt. Danach wurde die entstandene Suspension durch eine Teflonkanüle mittels Argon-Überdruck zu einer Lösung von 358 mg (0.9 mmol) optisch aktivem Trichlorethylester **28c** und 650 mg (4.4 mmol) 4-Pyrrolidinopyridin in 20 ml Toluol gegeben und mit zwei Portionen von 10 ml Toluol nachgespült. Die Mischung wurde 16 h gerührt, mit 50 ml Ether verdünnt, mit 10 ml 1 N Salzsäure, 20 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und 20 ml gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet und im Vak. eingedampft. Chromatographie (Hexan/Essigester) ergab 587 mg **29b** (Ausb. bezüglich **28b**: 78%, bezüglich **28c**: 95%). — ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.8–1.15 (m; 12H, 4mal CH₃–CH), 1.15–1.8 (m; 6H, H₂C-5, HC-6, H₂C-13 und HC-14), 1.80 (s; 3H, CH₃–C-10), 1.90 (s; 3H, CH₃–C-2), 1.98 (s; 3H, CH₃–CO), 2.4–3.05 (m; 6H, HC-4, HC-12, H₂C-16 und CH₂–C-7), 4.80 (s; 2H, H₂C-1, Ester), 4.85–5.2 (m; 2H, HC-7 und HC-15), 6.45 (d, *J* = 10.5 Hz; 1H, HC-11), 6.68 (d, *J* = 10.5 Hz; 1H, HC-3), 6.80 (s; 1H, HC-4'), 6.88 (s; 1H, HC-4'), 7.77 (s; 1H, HC-2'). — MS (Direktzuführung): *m/z* (%) = 691 (0.05), 689 (0.1), 687 (0.1, M⁺ – 1), 653 (0.05), 628 (0.1), 541 (0.2), 493 (0.2), 397 (0.3), 379 (0.7), 332 (1), 291 (3), 250 (3), 224 (5), 204 (9), 185 (13), 167 (26), 136 (36), 83 (100), 43 (69).

C₃₂H₄₃Cl₃N₂O₈ (690.1) Ber. C 55.70 H 6.28 N 4.06 Cl 15.41
Gef. C 55.57 H 6.43 N 3.86 Cl 15.62

(*2E,10E*)-2,4,6,10,12,14-Hexamethyl-15-hydroxy-16-(5-oxazolyl)-7-(5-oxazolyl)methyl-9-oxo-8-oxahexadeca-2,10-diensäure (**29c**, Diastereomerengemisch): Eine Lösung von 587 mg (0.851 mmol) geschütztem Dimer **29b** in 10 ml Essigsäure und 1.3 ml Wasser wurde mit 0.5 g (7.65 mmol) Zinkstaub versetzt und 3 h bei 0°C gerührt. Die Mischung wurde mit 30 ml Ether verdünnt und mit einer Mischung von 20 ml gesättigter Natriumchloridlösung und 2 ml 1 N Salzsäure, anschließend mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Die Wasserphasen wurden mit Ether extrahiert und die organischen Phasen mit Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde in 11 ml Methanol gelöst, mit 1 g Kaliumcarbonat versetzt und 2 h gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vak. bei Raumtemp. abdestilliert und der Rückstand auf Ether und 5proz. Natronlauge verteilt. Die wäbrige Phase wurde mit konz. Salzsäure angesäuert und mit Ether extrahiert. Der Etherextrakt wurde mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Das Rohprodukt war im DC rein und wurde direkt für den Cyclisierungsschritt eingesetzt. Die Ausb. an **29c** betrug 346 mg (79% über 2 Stufen). — ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.75–1.15 (m; 12H, 4mal CH₃–CH), 1.15–1.8 (m; 6H, H₂C-5, HC-6, H₂C-13 und HC-14), 1.83 (s; 6H, 2mal CH₃–C), 2.35–3.1 (m; 6H, HC-4, HC-12, H₂C-16 und CH₂–C-7), 3.6–3.9 (m; 1H, HC-15), 4.9–5.2 (m; 1H, HC-7), 6.45 (d, *J* = 10.5 Hz; 1H, HC-11), 6.58 (d, *J* = 10.5 Hz; 1H, HC-3), 6.65 (s, br.; 2H, CO₂H und OH), 6.77 (s; 1H, HC-

4'), 6.90 (s; 1H, HC-4'), 7.86 (s; 2H, HC-2' und HC-2'). — $^{13}\text{C-NMR}$: $\delta = 12.51, 12.59, 13.76, 14.20, 14.41, 14.60, 14.71, 14.83, 15.50, 15.65, 20.33, 20.63, 20.79, 26.98, 27.65, 27.78, 29.61, 30.09, 30.32, 30.64, 30.91, 33.95, 34.16, 36.28, 36.56, 37.02, 39.10, 39.44, 39.70, 39.89, 39.99, 40.13, 40.40, 73.34, 73.99, 74.14, 74.54, 75.19, 123.11, 123.44, 123.54, 126.54, 126.67, 126.75, 126.85, 147.99, 148.19, 148.71, 149.26, 150.57, 150.89, 167.34, 167.44, 171.97, 172.07, 172.20$. — MS (Direktzuführung): m/z (%) = 516 (0.1, M^+), 434 (0.3), 416 (0.1), 337 (0.1), 290 (0.1), 267 (1.3), 250 (0.6), 185 (2), 167 (20), 152 (6), 139 (10), 121 (7), 115.69 ($m^* 167 \rightarrow 139$), 111 (17), 95 (13), 88.64 ($m^* 139 \rightarrow 111$), 83 (100), 43 (43).

(+)-(5S,7R,8R,13S,15R,16R)-Conglobatin (1): Eine Lösung von 143 mg (0.277 mmol) Hydroxysäure **29c**, 56 μl (0.4 mmol) Triethylamin und 48 μl (0.305 mmol) 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid in 2 ml THF wurde 2 h gerührt und dann mit 50 ml Benzol verdünnt. Diese Lösung wurde bei Raumtemp. innerhalb von 12 h tropfenweise mittels einer mechanischen Spritze zu einer Lösung von 661 mg (4.47 mmol) 4-(*N*-Pyrrolidino)pyridin in 300 ml Benzol gegeben. Nach der Zugabe wurde 1 h weitergerührt, mit 100 ml Ether verdünnt, mit drei Portionen von 10 ml 1 *N* Salzsäure, 30 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und 30 ml gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet und im Vak. eingedampft. Das Rohprodukt wurde chromatographiert (Pentan/Ether/Essigester), dabei konnten drei Fraktionen isoliert werden: Fraktion A (17 mg): R_f (Ether) = 0.31 (entspricht dem R_f -Wert von natürlichem Conglobatin), Fraktion B (19 mg): R_f (Ether) = 0.22, Fraktion C (6 mg): R_f (Ether) = 0.125. Aus Fraktion A kristallisierten 2.4 mg farblose Kristalle aus (Fraktion D). Der Rest von Fraktion A (14 mg, 10%) erwies sich als Conglobatin. Die NMR-Spektren davon (300-MHz- $^1\text{H-NMR}$ und $^{13}\text{C-NMR}$) waren deckungsgleich mit den Spektren von natürlichem Conglobatin, $[\alpha]_D = +34.5$ ($c = 1.3$ in Chloroform), 78% ee <Lit.²⁾ natürliches Conglobatin: $[\alpha]_D = -44$ ($c = 1$ in Chloroform). Das Öl wurde in Ether und Hexan gelöst und ein Teil der Lösungsmittel konnte während 3 d langsam verdunsten. Dabei fielen 5.3 mg farblose Kristalle an, Schmp. 121–124.5°C, $[\alpha]_D = +40$ ($c = 0.46$ in Chloroform), 91% ee. Umkristallisation aus 0.5 ml Ether und 0.5 ml Hexan ergab 2.7 mg farblose Nadeln, Schmp. 124–126°C (natürliches Conglobatin: Schmp. 128.2–128.7°C), $[\alpha]_D = +41$ ($c = 0.26$ in Chloroform), 93% ee. — $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.98$ (d, $J = 7.0$ Hz; 6H, 2mal $\text{CH}_3\text{-CH}$), 1.10 (d, $J = 6.6$ Hz; 6H, 2mal $\text{CH}_3\text{-CH}$), 1.20–1.30 (m; 2H, HC-6 und HC-14), 1.40–1.53 (m; 2H, HC-7 und HC-15), 1.70 (t, $J = 12.2$ Hz; 2H, HC-6 und HC-14), 1.74 (d, $J = 1.4$ Hz; 6H, $\text{CH}_3\text{-C-3}$ und $\text{CH}_3\text{-C-11}$), 2.49–2.61 (m; 2H, HC-5 und HC-13), 2.78–2.93 (m; 4H, $\text{CH}_2\text{-C-8}$ und $\text{CH}_2\text{-C-16}$), 5.17 (dd, $J = 8.6$ Hz, 4.4 Hz, 3.1 Hz; 2H, HC-8 und HC-16), 6.31 (dd, $J = 10.3$ Hz, 1.4 Hz; 2H, HC-4 und HC-12), 6.78 (s; 2H, 2mal HC-4'), 7.75 (s; 2H, 2mal HC-2'). — $^{13}\text{C-NMR}$: $\delta = 12.71$ (q), 16.66 (q), 21.23 (q), 24.66 (t; C-6 und C-14), 31.34 (d), 35.40 (d), 38.54 (t; C-C-8 und C-C-16), 74.30 (d; C-8 und C-16), 123.44 (d; 2mal C-4'), 127.63 (s; C-3 und C-11), 142.10 (d), 149.41 (s; 2mal C-5'), 150.32 (d), 166.36 (s; C-2 und C-10). — MS (Direktzuführung): m/z (%) = 498 (18, M^+), 480 (1), 416 (13), 388 (14), 363 (25), 250 (31), 204 (97), 167 (21), 149 (46), 136 (37), 121 (26), 109 (72), 96 (33), 61 (88), 43 (100).

$\text{C}_{28}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_6$ (498.6) Ber. C 67.45 H 7.68 N 5.62 Gef. C 67.18 H 7.57 N 5.42

Fraktion B: $[\alpha]_D = +19.0$ ($c = 1.8$ in Chloroform), 2 Sets von Signalen in ^1H - und ^{13}C -NMR, aus statistischen Gründen wahrscheinlich 8-*epi*-Conglobatin, Ausb. 14%. — $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0.85\text{--}1.15$ (m; 12H), 1.15–1.8 (m; 6H), 1.70 (s; 3H), 1.80 (s; 3H), 2.25–2.75 (m; 2H), 2.75–3.0 (m; 4H), 4.3–4.6 (m; 1H, HC-8), 5.1–5.35 (m; 1H, HC-16), 6.25–6.55 (m; 2H), 6.69 (s; 1H), 6.82 (s; 1H), 7.72 (s; 1H), 7.78 (s; 1H). — $^{13}\text{C-NMR}$: $\delta = 12.73, 16.16, 16.49, 20.62, 20.78, 24.72, 27.03, 30.30, 31.85, 34.00, 35.72, 38.93, 40.90, 74.30, 75.80, 123.41, 124.15, 127.36, 129.32, 146.12, 147.44, 148.27, 149.25, 150.23, 150.46, 166.33,$

167.75. — MS (Direktzuführung): m/z (%) = 498 (19, M^+), 480 (1), 453 (1), 416 (10), 388 (5), 363 (33), 264.60 (m^* 398 \rightarrow 363), 250 (41), 232 (20), 204 (78), 167 (31), 136 (58), 109 (80), 83 (69), 43 (100).

Fraktion C: Viele Signale im ^{13}C -NMR-, breite Signale im ^1H -NMR-Spektrum, jedoch Integration wie bei Conglobatin, vermutlich Gemisch von verschiedenen Diastereomeren, Ausb. 4.5%. — ^1H -NMR (CDCl_3): δ = 0.8–1.15 (m; 12H), 1.15–1.7 (m; 6H), 1.7–2.0 (m; 6H), 2.3–2.9 (m; 2H), 2.8–3.1 (m; 4H), 4.8–5.2 (m; 2H), 6.2–6.6 (m; 2H), 6.80 (s, br.; 2H), 7.80 (s, br.; 2H).

Fraktion D: Schmp. 195–205°C; 2.4 mg, 1.7%. — ^1H -NMR (CDCl_3): δ = 0.8–1.2 (m; 12H), 1.2–1.7 (m; 6H), 1.83 (s; 6H), 2.2–2.65 (m; 2H), 2.8–3.1 (m; 4H), 4.65–5.05 (m; 2H), 6.35 (d, br.; J = 10.5 Hz; 2H), 6.7 (s; 2H), 7.73 (s; 2H). — ^{13}C -NMR: δ = 12.26, 17.07, 21.39, 28.27, 32.53, 36.18, 43.12, 75.06, 124.31, 126.12, 148.69, 149.46, 150.34, 167.04. — MS (Direktzuführung): m/z (%) = 498 (35, M^+), 480 (1), 453 (1), 416 (25), 388 (6), 363 (51), 345 (3), 227.89 (m^* 363 \rightarrow 345), 264.60 (m^* 498 \rightarrow 363), 250 (57), 232 (31), 215.30 (m^* 250 \rightarrow 232), 204 (92), 167 (33), 136 (59), 122 (36), 109 (100), 96 (52), 82 (63), 69 (77), 55 (50), 41 (58).

CAS-Registry-Nummern

(+)-1: 104418-92-0 / (–)-1: 72263-05-9 / (*epi*)-1: 95273-57-7 / 5 (Isomer 1): 104418-80-8 / 5 (Isomer 2): 104419-59-2 / 5 (Isomer 3): 14418-89-5 / 5 (Isomer 4): 95209-56-6 / 5 (Isomer 5): 95273-54-4 / 6: 104418-88-4 / 7: 104335-99-1 / 10: 66333-88-8 / 11: 104336-02-9 / 13: 2605-68-7 / (*E*)-14: 101226-86-2 / (*Z*)-14: 104336-03-0 / 15: 104336-04-1 / 16: 104336-05-2 / 17: 4295-92-5 / 19: 32475-72-2 / 20 (Isomer 1): 104418-86-2 / 20 (Isomer 2): 10418-87-3 / 21: 104336-06-3 / 22a: 4098-66-2 / 22b: 82917-27-9 / 23b: 95209-53-3 / 24 (Keton): 95209-54-4 / 24 (Enol): 104336-07-4 / 25 (Isomer 1): 95209-55-5 / 25 (Isomer 2): 95273-53-3 / 28a (Isomer 1): 104336-08-5 / 28a (Isomer 2): 104418-91-9 / 28b (Isomer 1): 95209-58-8 / 28b (Isomer 2): 95273-56-6 / 28b (Isomer 3): 104418-93-1 / 28b (Isomer 4): 104418-94-2 / 28c (Isomer 1): 95273-55-5 / 28c (Isomer 2): 95209-57-7 / 29a: 104336-09-6 / 29b: 95209-59-9 / 29c: 95209-61-3 / 29c (Acetat): 95209-60-2 / 1,1,1-Triphenylacetone: 795-36-8 / Propanal: 123-38-6 / 4-Hydroxy-3-methyl-1,1,1-triphenylhexan-2-on: 104335-98-0 / 3,3-Dimethyl-1,1,1-triphenyl-4-hexen-2-on: 104336-00-7 / 5-Methyl-4-oxazolcarbonsäure-ethyl ester: 32968-44-8 / Natriumsalz der 5-Methyloxazol-4-carbonsäure: 74616-91-4 / 2,2-Diethoxyessigsäure-ethyl ester: 6065-82-3 / 2,2-Diethoxy-*N,N*-dimethylacetamid: 34640-92-1 / 5-(Diethoxymethyl)oxazol: 104336-01-8 / 2-Hydroxytetrahydropyran: 694-54-2 / *N,N*-Dimethylacetamid: 127-19-5 / 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid: 4136-95-2 / 2,2,2-Trichlorethanol: 115-20-8

¹⁾ Teil der Dissertation von C. S., Diss. ETH Nr. 7999, ETH Zürich, 1986.

²⁾ J. W. Westley, C.-M. Liu, R. H. Evans und J. F. Blount, *J. Antibiot.* **32**, 874 (1979).

³⁾ D. Seebach, H.-F. Chow, R. F. W. Jackson, M. A. Sutter, S. Thaisrivongs und J. Zimmermann, *Liebigs Ann. Chem.* **1986**, 1281; D. Seebach, H.-F. Chow, R. F. W. Jackson, K. Lawson, M. A. Sutter, S. Thaisrivongs und J. Zimmermann, *J. Am. Chem. Soc.* **107**, 5292 (1985).

⁴⁾ A. Albert, *Chemie der Heterocyclen*, S. 233, Verlag Chemie GmbH, Weinheim 1962.

⁵⁾ B. S. Joshi, W. I. Taylor, D. S. Bhate und S. S. Karmarkar, *Tetrahedron* **19**, 1437 (1963). — R. S. Karimoto, B. Axelrod, J. Wolinsky und E. D. Schall, *Tetrahedron Lett.* **1962**, 83. — W. D. Crow und J. H. Hodgkin, *Aust. J. Chem.* **17**, 119 (1964).

⁶⁾ Reviews: B. W. Bycroft, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1977**, 2464; C. Cocito, *Microbiol. Rev.* **43**, 145 (1979).

⁷⁾ T. Mori, K. Takahashi, M. Kashiwabara, D. Uemura, C. Katayama, S. Iwaware, Y. Shizuri, R. Mitomo, F. Nakano und A. Matsuzaki, *Tetrahedron Lett.* **26**, 1073, 1077 (1985).

⁸⁾ R. S. Mali, M. Pohmakotr, B. Weidmann und D. Seebach, *Liebigs Ann. Chem.* **1981**, 2272.

- ⁹⁾ J. D. Aebi, M. A. Sutter, D. Wasmuth und D. Seebach, *Liebigs Ann. Chem.* **1983**, 2114; Berichtigung: *ibid.* **1984**, 407.
- ¹⁰⁾ L. Weiler, *J. Am. Chem. Soc.* **92**, 6702 (1970).
- ¹¹⁾ R. Anliker, D. Dvornik, K. Gubler, H. Heusser und V. Prelog, *Helv. Chim. Acta* **39**, 1785 (1956). C. Djerassi und J. A. Zderic, *J. Am. Chem. Soc.* **78**, 6390 (1956).
- ¹²⁾ ^{12a)} R. E. Ireland und J. P. Daub, *J. Org. Chem.* **46**, 479 (1981) — ^{12b)} P. G. M. Wuts, M. L. Obrzut und P. A. Thompson, *Tetrahedron Lett.* **25**, 4051 (1984). — ^{12c)} S. F. Martin und D. E. Guinn, *Tetrahedron Lett.* **25**, 5607 (1984); und in 12a) bis 12c) zitierte Literatur.
- ¹³⁾ P. A. Bartlett und J. L. Adams, *J. Am. Chem. Soc.* **102**, 337 (1980).
- ¹⁴⁾ C.-S. Chen, Y. Fujimoto und C. J. Sih, *J. Am. Chem. Soc.* **103**, 3580 (1981).
- ¹⁵⁾ ^{15a)} I. J. Jakovac, G. Ng, K. P. Lok und J. B. Jones, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1980**, 515. — ^{15b)} G. S. Y. Ng, L.-C. Yuan, I. J. Jakovac und J. B. Jones, *Tetrahedron* **40**, 1235 (1984).
- ¹⁶⁾ P. Mohr, N. Waespe-Sarcevic, C. Tamm, K. Gawronska und J. K. Gawronski, *Helv. Chim. Acta* **66**, 2501 (1983).
- ¹⁷⁾ J. Hiratake, Y. Yamamoto und J. Oda, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, 1717.
- ¹⁸⁾ D. J. Cram und F. A. Abd Elhafez, *J. Am. Chem. Soc.* **74**, 5828 (1952).
- ¹⁹⁾ A. Treibs und W. Sutter, *Chem. Ber.* **84**, 96 (1951).
- ²⁰⁾ I. Hagedorn und H. Etling, *Angew. Chem.* **73**, 26 (1961).
- ²¹⁾ H. Bredereck und R. Bangert, *Chem. Ber.* **97**, 1414 (1964).
- ²²⁾ U. Schöllkopf und R. Schröder, *Angew. Chem.* **83**, 358 (1971); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **10**, 333 (1971); R. Schröder, U. Schöllkopf, E. Blume und I. Hoppe, *Liebigs Ann. Chem.* **1975**, 533.
- ²³⁾ G. Forrest Woods Jr., *Org. Synth.* **27**, 43 (1947).
- ²⁴⁾ O. Isler, H. Gutmann, M. Montavon, R. Rüegg, G. Ryser und P. Zeller, *Helv. Chim. Acta* **40**, 1242 (1957). — Das Reaktionslösungsmittel Benzol wurde durch Chloroform ersetzt, weil in Benzol nur sehr kleine Ausbeuten an **13** erhalten wurden.
- ²⁵⁾ A. J. Mancuso, S.-L. Huang und D. Swern, *J. Org. Chem.* **43**, 2480 (1978).
- ²⁶⁾ ^{26a)} D. N. Crouse und D. Seebach, *Chem. Ber.* **101**, 3113 (1968). — ^{26b)} R. P. Woodbury und M. W. Rathke, *J. Org. Chem.* **42**, 1688 (1977).
- ²⁷⁾ Da nach ¹H-NMR in CCl₄-Lösung die Verbindung **12** zu 0.5%, **20** aber zu 2% in der offenkettigen Form vorliegt, müssen die Probleme bei der Wittig-Reaktion wohl auf sterische Hinderung zurückgeführt werden.
- ²⁸⁾ Mit der Verwendung von Hydrogencarbonat- (anstatt Phosphat-) Pufferlösung konnte sowohl die chemische als auch die optische Ausbeute verbessert werden, und die Extraktion wurde nicht durch die Bildung von Emulsionen erschwert.
- ²⁹⁾ C. H. Heathcock und L. A. Flippin, *J. Am. Chem. Soc.* **105**, 1667 (1983).
- ³⁰⁾ Review: D. A. Evans, *Aldrichim. Acta* **15** (2), 23 (1982).
- ³¹⁾ M. Braun und R. Devant, *Angew. Chem.* **95**, 802 (1983); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **22**, 788 (1983).
- ³²⁾ M. Braun und R. Devant, *Tetrahedron Lett.* **25**, 5031 (1984).
- ³³⁾ T. Nakata und T. Oishi, *Tetrahedron Lett.* **21**, 1641 (1980); Y. Ito und M. Yamaguchi, *Tetrahedron Lett.* **24**, 5385 (1983).
- ³⁴⁾ P. Schnurrenberger, E. Hungerbühler und D. Seebach, *Tetrahedron Lett.* **25**, 2209 (1984).
- ³⁵⁾ J. Inanaga, K. Hirata, H. Saeki, K. Katsuki und M. Yamaguchi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **52**, 1989 (1979). — Synthese von 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid s. Lit.⁴¹⁾
- ³⁶⁾ T. Kurihara, Y. Nakajima und O. Mitsunobu, *Tetrahedron Lett.* **1976**, 2455.
- ³⁷⁾ H. Gerlach und A. Thalmann, *Helv. Chim. Acta* **57**, 2661 (1974).
- ³⁸⁾ T. Mukaiyama, M. Usui und K. Saigo, *Chem. Lett.* **1976**, 49.
- ³⁹⁾ T. Kaiho, S. Masamune und T. Toyoda, *J. Org. Chem.* **47**, 1612 (1982); S. Masamune, L. D.-L. Lu, W. P. Jackson, T. Kaiho und T. Toyoda, *J. Am. Chem. Soc.* **104**, 5523 (1982).
- ⁴⁰⁾ H. Vorbrüggen und K. Krolkiewicz, *Angew. Chem.* **89**, 914 (1977); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **16**, 876 (1977).
- ⁴¹⁾ M. A. Sutter und D. Seebach, *Liebigs Ann. Chem.* **1983**, 939.
- ⁴²⁾ P. A. Bartlett und W. S. Johnson, *Tetrahedron Lett.* **1970**, 4459.
- ⁴³⁾ F. Elsinger, J. Schreiber und A. Eschenmoser, *Helv. Chim. Acta* **43**, 113 (1960).
- ⁴⁴⁾ D. H. Miles und E. J. Parish, *Tetrahedron Lett.* **1972**, 3987.
- ⁴⁵⁾ P. Müller und B. Siegfried, *Helv. Chim. Acta* **57**, 987 (1974).
- ⁴⁶⁾ R. B. Woodward, *Science* **153**, 487 (1966).
- ⁴⁷⁾ A. Hassner und V. Alexanian, *Tetrahedron Lett.* **1978**, 4475.
- ⁴⁸⁾ W. C. Still, M. Kahn und A. Mitra, *J. Org. Chem.* **43**, 2923 (1978).

- ⁴⁹⁾ Rita Locher, Dissertation ETH Nr. 6917, Zürich (1981); D. Seebach und R. Locher, *Angew. Chem.* **91**, 1024 (1979); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **18**, 957 (1979).
- ⁵⁰⁾ R. E. Schuster, J. E. Scott und J. Casanova Jr., *Org. Synth.* **46**, 75 (1966).
- ⁵¹⁾ L. D. Bergelson, V. Dyatlovitskaya und M. M. Shemyakin, *Izv. Akad. Nauk. SSSR* **1963**, 506.
- ⁵²⁾ N. L. Allinger, *J. Am. Chem. Soc.* **81**, 232 (1959). Das *d,l*-Anhydrid aus der Mutterlauge wurde durch Destillation bei 300°C/Normaldruck in ein 1:1-Gemisch von *meso*- und *d,l*-Anhydrid überführt, und erneute Kristallisation ergab mehr *meso*-Anhydrid.
- ⁵³⁾ W. Keller-Schierlein, M. Brufani, R. Muntwyler und W. Riehle, *Helv. Chim. Acta* **54**, 44 (1971).

[106/86]