

Synthese des Moenocinols, des Lipoidteils von Moenomycin

Rudolf Tschesche^{*)**)} und Jürgen Reden

Institut für Organische und Biochemie der Universität,
D-53 Bonn, Max-Planck-Staße 1

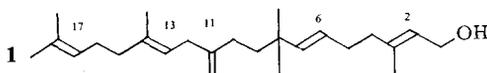
Eingegangen am 3. September 1973

Moenocinol (**1**) wurde aus den Homogeraniumsäurederivaten **2g** oder **2h**, aus 4-Chlor-2,2-dimethylbutanal (**3**) sowie *cis*-6-Chlor-3-methyl-2-hexenyl-tetrahydropyranyläther (*cis*-**4b**) aufgebaut. Die Verknüpfung von *cis*-**4b** mit **3** führte stereospezifisch über **5b** zum *c*-2,*t*-6-Decadienderivat **6b**, aus dem man in drei weiteren Reaktionsschritten den Alkohol **1** erhielt. Die Identität von synthetischem mit genuinem **1** wurde spektroskopisch bewiesen. Die *cis*- Δ^2 -Konfiguration konnte direkt durch ¹H-NMR-Messungen mit Eu(tmhd)₃^{***)} bewiesen werden.

Synthesis of Moenocinol, the Lipid Part of Moenomycin

The synthesis of moenocinol (**1**) was achieved from homogeranic acid derivatives **2g** or **2h**, 4-chloro-2,2-dimethylbutanal (**3**) and *cis*-6-chloro-3-methyl-2-hexenyl-tetrahydropyran ether (*cis*-**4b**). The combination of the synthetic elements *cis*-**4b** and **3** proceeded stereospecifically via **5b** to give the *c*-2,*t*-6-decadiene derivative **6b**. The alcohol **1** was synthesised from **6b** in three further steps. The identity of the synthetic moenocinol with the genuine lipid was established by spectroscopy. The *cis*- Δ^2 -configuration has been directly demonstrated for both compounds by ¹H-NMR measurements with Eu(tmhd)₃^{***)}.

Vor einiger Zeit wurde über die Isolierung und die Strukturaufklärung von Moenocinol, dem Lipoidteil des Antibioticums Moenomycin, berichtet¹⁾. Mit Hilfe von Abbaureaktionen und spektroskopischen Untersuchungen konnte für das Lipoid die Formel **1** abgeleitet werden; dabei blieb die Geometrie an den Doppelbindungen ungeklärt.



Zwei Jahre später untersuchte Slusarchyk die Lipoidteile der Antibiotika Prasino-mycin²⁾ und Diumycin³⁾. Dabei fand er Strukturen, die in dem Molekülabschnitt C-1 bis C-12 mit der des Moenocinols vergleichbar waren. Auf Grund von IR- und ¹H-NMR-Spektren forderte Slusarchyk für die Δ^6 - und Δ^{13} -Doppelbindungen *trans*-Konfiguration, für die Δ^2 -Doppelbindung *cis*-Konfiguration.

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

^{**)} Herrn Professor Dr. Heinrich Hellmann, Chemische Werke Hüls, herzlichst zum 60. Geburtstag gewidmet.

^{***)} Eu(tmhd)₃ = Tris(2,2,6,6-tetramethyl-3,5-heptandionato) europium (III).

¹⁾ R. Tschesche, F. X. Brock und I. Dufhorn, Liebigs Ann. Chem. **720**, 58 (1968).

²⁾ W. A. Slusarchyk und F. L. Weisenborn, Tetrahedron Lett. **1969**, 659.

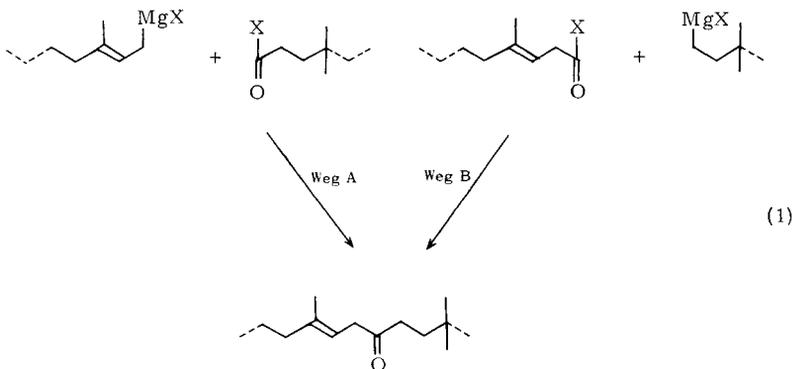
³⁾ ^{3a)} W. A. Slusarchyk, J. A. Osband und F. L. Weisenborn, J. Amer. Chem. Soc. **92**, 4486 (1970). — ^{3b)} W. A. Slusarchyk, J. A. Osband und F. L. Weisenborn, Tetrahedron **29**, 1465 (1973).

Nach diesen zusätzlichen Erkenntnissen muß das Moenocinol (**1**) als 3,8,8,14,18-Pentamethyl-11-methylen-*c*-2,*t*-6,11,*t*-13,17-nonadecapentaenol bezeichnet werden. Den endgültigen Beweis für diese Struktur lieferte die Synthese, die nachfolgend beschrieben wird.

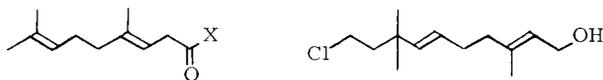
Syntheseplan

Die Monoterpeneneinheit (C-12 bis C-19) im Moenocinol entspricht dem Geraniol. Dieser Terpenalkohol schien daher die geeignete Ausgangsverbindung zu sein, um nach einem konvergierenden Syntheschema Moenocinol (**1**) herzustellen.

Eine Möglichkeit die 11-Methylengruppe einzuführen, bietet die Wittig-Olefinierung des entsprechenden C-11-Ketons. Dieses Keton erhält man durch geeignete Verknüpfung des Geranylrestes mit dem anschließenden Molekülteil. Die anwendbaren Keton-Synthesemethoden (nach *Gilman*⁴⁾ und nach *Staab*⁵⁾) gehen beide von Grignardverbindungen aus. Die in unserem Falle einzusetzende Geranyl-Grignardverbindung [Gleichung (1), Weg A] zeigte jedoch so ungünstige Eigenschaften (Wurtz-Kupplungen, Umlagerungen), daß sie nicht für die gewünschte Reaktion brauchbar war. Der Grund für dieses Verhalten liegt in der Allylständigkeit der Grignard-Funktion⁶⁾.



Da man deshalb die funktionelle Gruppe aus der Allylstellung entfernen mußte, andererseits aber das C-11-Keton benötigte, blieb nur der Syntheseweg B [Gleichung (1)]. Wie ersichtlich, erforderte dieser die Homogeraniensäure, oder entsprechende Derivate, die mit dem Molekülrest verknüpft werden konnten.



2g: X = Cl, **h**: X = Imidazolyl
(weitere Derivate s. unten)

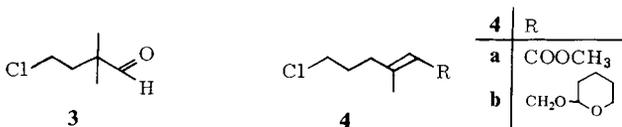
6

⁴⁾ H. Gilman und J. F. Nelson, *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas* **55**, 518 (1936); siehe auch J. Cason, *J. Amer. Chem. Soc.* **68**, 2078 (1946).

⁵⁾ H. A. Staab und E. Jost, *Liebigs Ann. Chem.* **655**, 90 (1962).

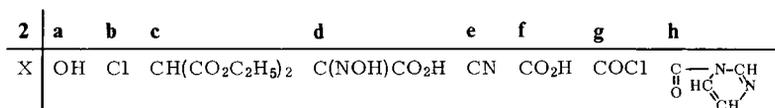
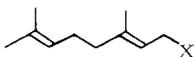
⁶⁾ D. Barnard und L. Bateman, *J. Chem. Soc.* **1950**, 932.

Die Synthese des Molekülteils **6** (C-1 bis C-10 von **1**) sollte mit Hilfe der Wittig-Olefinierung oder der PO-aktivierten Olefinierung gelingen. Damit lag auch die Größe der benötigten Synthesebausteine fest: Es wurden die beiden Teilstücke **3** und **4** synthetisiert, aus denen **6** auf verschiedenen Wegen aufgebaut werden konnte.



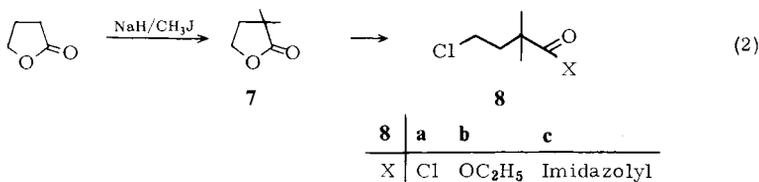
Darstellung der Synthesebausteine und ihre Verknüpfung

Zur Herstellung der Homogeraniumsäurederivate **2** mußte Geraniol um ein C-Atom verlängert werden. Die üblichen Kettenverlängerungsmethoden ließen sich wegen der Allylständigkeit der funktionellen Gruppe nicht mit zufriedenstellenden Ausbeuten anwenden.



In einer mehrstufigen Synthese konnte das Homogeraniumsäurechlorid (**2g**) dargestellt werden (*Barnard* und Mitarbeiter⁷⁾). Das Imidazolid **2h** erhielt man durch Umsetzung von **2g** mit Imidazol in THF⁸⁾.

Zur Synthese des 4-Chlor-2,2-dimethylbutanals (**3**) wurde zunächst γ -Butyrolacton mit NaH/CH₃J in α -Stellung methyliert und dann das Produkt verschiedenen Ringöffnungsreaktionen unterworfen.



Bei der Umsetzung von **7** mit SOCl₂/ZnCl₂ erhielt man das Säurechlorid **8a**, mit wasserfreier Salzsäure in Äthanol den entsprechenden Ester **8b**. Nach Überführung von **8a** in das Imidazolid **8c** wurde nach *Staab*⁹⁾ mit LiAlH₄ zum Aldehyd **3** reduziert. Bei gleicher Ausbeute konnte ein Syntheseschritt eingespart werden, wenn man direkt den Ester **8b** mit Diisobutylaluminiumhydrid reduzierte.

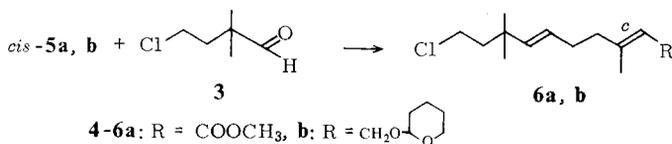
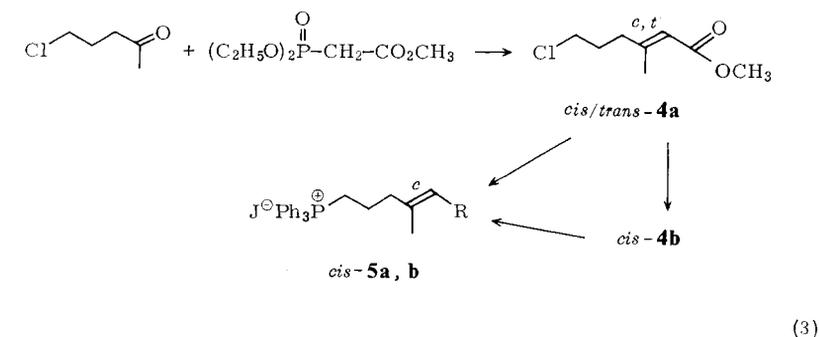
⁷⁾ D. *Barnard* und L. *Bateman*, J. Chem. Soc. **1950**, 926.

⁸⁾ H. A. *Staab*, M. *Lüking* und F. H. *Dürr*, Chem. Ber. **95**, 1275 (1962).

⁹⁾ H. A. *Staab* und H. *Bräunling*, Liebigs Ann. Chem. **654**, 119 (1962).

Der α,β -ungesättigte Ester **4a** wurde unter Verwendung von 5-Chlor-2-pentanon durch PO-aktivierte Olefinierung hergestellt. (5-Chlor-2-pentanon konnte leicht durch Lactonspaltung und Decarboxylierung von α -Acetylbutyrolacton erhalten werden¹⁰.) Während Aldehyde bei der PO-aktivierten Olefinierung fast ausschließlich *trans*-substituierte Olefine liefern, erhält man bei der Umsetzung mit Ketonen *cis/trans*-Isomerengemische. Für Verbindung **4a** wurde gaschromatographisch ein *cis/trans*-Verhältnis von 30:70 festgestellt. Eine grobe Abschätzung der vorliegenden Verhältnisse erlaubte das ¹H-NMR-Spektrum. Auf Grund der stärkeren Entschirmung durch die Carboxylgruppe liegt in der *trans*-Form das 3-Methylsignal tiefer ($\tau = 7.83$) als in der *cis*-Form ($\tau = 8.09$).

Zum weiteren Aufbau des Moleküls mußte nun Verbindung **4** durch die Wittig-Reaktion unter Einführung der Δ^6 -Doppelbindung mit dem Aldehyd **3** verknüpft werden. Die dazu benötigten Phosphoniumsalze *cis*-**5a** und **b** stellte man auf verschiedenen Wegen her. Durch präparative Gaschromatographie wurde die *cis*-Verbindung aus dem Isomerengemisch **4a** abgetrennt, mit LiAlH₄ reduziert, mit 2,3-Dihydropyran veräthert und in das Phosphoniumsalz *cis*-**5b** übergeführt. Das Phosphoniumsalz *cis*-**5a** erhielt man direkt aus *cis*-**4a**, aber auch aus dem Isomerengemisch des Phosphoniumsalzes durch fraktionierende Kristallisation.



Die Synthese des Diens **6a** aus *cis*-**5a** wurde nach der Arbeitsweise von *Bergelson* und *Schemjakin*¹¹) durchgeführt. Dabei wurde das Phosphorylen — durch Umsetzung des Phosphoniumjodids *cis*-**5a** mit Natriummethylat in Dimethylformamid hergestellt — mit dem Aldehyd **3** in 39proz. Ausbeute umgesetzt. Mit etwas besseren Ausbeuten verlief die Bildung von **6b** aus *cis*-**5b** unter Verwendung des Methylsulfinylcarbanions als Base. Die Konfiguration der Doppelbindung in *cis*-**5** änderte sich wäh-

¹⁰) G. W. Cannon, R. C. Ellis und J. R. Leal, *Org. Syn. Coll. Vol. IV*, 597.

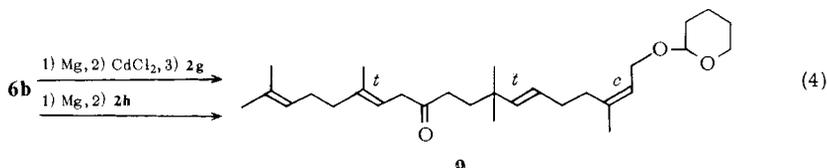
¹¹) L. D. Bergelson und M. M. Schemjakin in *Neuere Methoden der präparativen organischen Chemie (W. Foerst)*, Bd. V, S. 135, dort S. 144, Verlag Chemie, Weinheim 1965.

rend der Umsetzung unter den gewählten Reaktionsbedingungen nicht; dies konnte leicht durch die Lage des 3-Methylsignals im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum überprüft werden.

Bei beiden beschriebenen Carbonylolefinierungen entstand die neue Doppelbindung (Δ^6) sowohl in der *trans*- als auch in der *cis*-Form.

Da im natürlichen Moenocinol die Δ^6 -Doppelbindung *trans*-Konfiguration hat, mußte ein Verfahren ermittelt werden, das es erlaubte, Verbindung **6** mit *c*-2,*t*-6-Konfiguration herzustellen. Dieses fand sich in der von Schlosser und Mitarbeitern¹²⁾ untersuchten Carbonylolefinierung über die β -Oxidophosphorylide. Durch geeignete Maßnahmen wird dabei das Diastereomerengleichgewicht zwischen *threo*- und *erythro*-Betain rasch eingestellt, was wegen der größeren thermodynamischen Stabilität des *threo*-Betains hauptsächlich zum *trans*-Olefin führt.

Die Reaktionsbedingungen dieser stereospezifischen Synthese sowie die folgenden Umsetzungen ließen es günstiger erscheinen, nicht mit dem Ester **5a**, sondern mit dem Äther **5b** weiter zu arbeiten. Das führte zum *c*-2,*t*-6-Tetrahydropyranyläther **6b**. Die Verknüpfung von **6b** mit den Homogeraniumsäurederivaten **2g** oder **2h** wurde mit Hilfe der anfangs erwähnten Ketonsynthesen erreicht.



Für die beiden verwendeten Darstellungsmethoden wurde **6b** in die entsprechende Grignard-Verbindung übergeführt. Nach Gilman⁴⁾ wurde diese so lange mit wasserfreiem Cadmiumchlorid gerührt, bis keine magnesiumorganische Verbindung mehr nachzuweisen war (negativer Gilman-Test¹³⁾). Nach Zugabe des Säurechlorids **2g** erhielt man in 48proz. Ausbeute das Keton **9**.

Etwas geringere Ausbeuten an **9** lieferte die Umsetzung der Grignard-Verbindung von **6b** mit dem Imidazolid **2h** nach Staab⁵⁾.

Die Einführung der Methylengruppe an C-11 in Verbindung **9** gelang über die Wittig-Olefinierung. Das Methylentriphenylphosphoran wurde dabei aus dem Phosphoniumbromid mit Hilfe des Systems NaH/DMSO hergestellt. Nach Aufarbeitung schloß sich die Abspaltung der Tetrahydropyranyl-Schutzgruppe an. Das gebildete Moenocinol (**1**) wurde durch Chromatographie gereinigt.

Der Identitätsbeweis

Um genuines und synthetisches Moenocinol (**1**) vergleichen zu können, wurde zunächst versucht, kristallisierende Derivate herzustellen. Es gelang zwar, das Moenocinyl-allophanat zu gewinnen, aber es war nicht möglich, die schwach gelbe, honigartige Substanz zu kristallisieren. — Die Darstellung des Moenocinylesters der 4'-Nitroazobenzol-4-carbonsäure nach Hecker¹⁴⁾ führte sowohl beim genuinen als auch

¹²⁾ M. Schlosser, Karl-Friedrich Christmann und Alois Piskala, Chem. Ber. **103**, 2814 (1970).

¹³⁾ H. Gilman und F. Schulze, J. Amer. Chem. Soc. **47**, 2002 (1925).

¹⁴⁾ E. Hecker, Chem. Ber. **88**, 1666 (1955).

beim synthetischen Produkt zu einer roten, amorphen Verbindung mit einem Schmelzpunkt von 46,5–47,5°C. Der niedrige Schmelzpunkt und die schlechte Kristallisierbarkeit ließen auch dieses Derivat als Vergleichssubstanz ungeeignet erscheinen.

Erfolgreicher verlief der Identitätsbeweis mit Hilfe spektroskopischer Methoden. Die $^1\text{H-NMR}$ -Spektren zeigten gute Übereinstimmung. Da die Signale der Vinyl-, Methylen- und Methylprotonen jeweils sehr eng zusammenlagen, wurde versucht, mit Hilfe von Verschiebungsreagenzien wie $\text{Eu}(\text{tmhd})_3$ die Spektren zu vereinfachen. So ließ sich ein Teil der Signale leichter zuordnen und die Spektren von natürlichem und synthetischem Lipoid gut vergleichen. Dabei zeigten sich in beiden Spektren die gleichen Signale und mit steigenden Konzentrationen von $\text{Eu}(\text{tmhd})_3$ der gleiche Gang der Signalverschiebungen.

Die Zuordnung des Signals bei $\tau = 8.27$ zur 3-Methylgruppe nach *Slusarchyk*³⁾ wurde dadurch bewiesen, daß dieses Signal viel stärker zu tieferem Feld wanderte als die beiden anderen Methylsignale (an C-14 und C-18). Aus der unterschiedlichen Größe der Verschiebungsstärken ließen sich auch Erkenntnisse über die Stereochemie an der Δ^2 -Doppelbindung gewinnen. Die Verschiebungsstärke ist eine Funktion des Abstandes zwischen dem jeweils betrachteten Proton und dem Eu^{3+} -Zentralion. Daraus folgt, daß sich die 4-Methylenprotonen näher am Europium befinden müssen, als die Protonen der Methylgruppe an C-3. An der Δ^2 -Doppelbindung muß demnach *cis*-Konfiguration vorliegen. Damit wäre die von *Slusarchyk* durch vergleichende $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie bestimmte *cis*-Konfiguration der Δ^2 -Doppelbindung direkt nachgewiesen.

Die IR-Spektren der synthetischen und der natürlichen Verbindung stimmen gut überein.

Experimenteller Teil

Die Schmelzpunkte wurden auf einem Mikroskopheiztisch nach Weygand (Fa. Leitz) bestimmt und sind unkorrigiert. — Die Aufnahme der Spektren erfolgte mit den nachstehenden Geräten. IR: Perkin-Elmer-Spektrometer, Modell 221 (in CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$: Varian A-60 und Bruker-Protonenresonanz-Spektrometer HX, 90 MHz (TMS als innerer Standard, wenn nicht anders angegeben in CDCl_3); MS: Atlas CH-4 mit Ionenquelle TO-4 und Gaskasten sowie MS-9 (Fa. A. E. I.). — Die analytische GC wurde mit dem Gerät Perkin-Elmer F 7 durchgeführt (mit FID; Säule 2 m \times 3 mm, Carbowax 20 M und 2 Nitroterephthalsäure), die präparative GC mit dem Gerät Hupe-Busch APG 402 (Säule 2 m \times 20 mm, Chromosorb 20 M, 20proz. Belegung). — Alle Operationen mit metallorganischen Reagentien wurden unter 99,5proz. Argon ausgeführt. — Die wasserfrei benötigten Lösungsmittel Benzol, Toluol, THF und Äthyläther wurden vor der Verwendung durch Abdestillieren von Natriumbenzhydrid getrocknet.

Homogeraniumsäure (**2f**) wurde nach Lit.⁷⁾ aus Geraniol durch Umsetzen mit SOCl_2 und Überführen des erhaltenen Chlorids **2b** in den Geranylmalonester **2c** synthetisiert. Aus diesem erhielt man durch Reaktion mit Amylnitrit in Gegenwart von Natriumäthylat und anschließender Decarboxylierung die 2-Hydroxyiminogeranylessigsäure (**2d**). Durch Dehydratisierung und erneute Decarboxylierung in Gegenwart von Acetanhydrid entstand das Homogeraniumsäurenitril (**2e**), das bei alkalischer Verseifung **2f** lieferte.

Homogeraniumsäurechlorid (**2g**). — Dieses erhielt man durch Behandeln von **2f** mit SOCl_2 in ätherischer Lösung in Gegenwart von Pyridin bei 0°C. Sdp. 69–71°C/0.1 Torr. — IR: 1805

(Säurechlorid-CO), 1665 und 1625 cm^{-1} (C=C). — $^1\text{H-NMR}$: $\tau = 4.5\text{--}5.05$ (m; olefin. H), 6.4 (d, $J = 7$ Hz; H-2), 7.75–7.97 (m; H-5, H-6), 8.31 (s; 4-Methyl), 8.37 (s; 8-Methyl).

Homogeraniumsäureimidazolid (2h). — 5 g (25 mmol) **2g** wurden in 20 ml THF gelöst und langsam unter Rühren zu 3.4 g (50 mmol) Imidazol in 30 ml THF getropft. Nach 20stdg. Stehen wurde unter Ausschluß von Luftfeuchtigkeit das ausgeschiedene Imidazoliumchlorid abfiltriert, das Filtrat eingedampft und der Rückstand destilliert. Man erhielt 4.9 g (84.5%) farbloses Öl vom Sdp. 118–120°C/0.1 Torr. — IR: 3120 (Imidazol-CH), 1770 (CO), 1660, 1630 (C=C), 1295, 1255 cm^{-1} (C–N). — $^1\text{H-NMR}$: $\tau = 1.78$ (breit s; Imidazol-H-2), 2.5 (t, $J = 1.5$ Hz; Imidazol-H-5), 2.94 (t, $J = 0.9$ Hz; Imidazol-H-4), 4.45–5.0 (m; H-3, H-7), 6.33 (d, $J = 7$ Hz; H-2), 7.73–7.95 (m; H-5, H-6), 8.3, 8.35 (2 s; 3- CH_3).

$\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}$ (232.3) Ber. C 72.37 H 8.68 N 12.06 Gef. C 72.61 H 8.79 N 11.85

4-Chlor-2,2-dimethylbutanal (3)

a) *Durch Reduktion von 4-Chlor-2,2-dimethylbuttersäureimidazolid (8c)*: Zu 10 g (50 mmol) **8c** in 200 ml wasserfreiem Äther wurden bei -25°C unter starkem Rühren langsam 161 ml (12.5 mmol) 0.31 M ätherische LiAlH_4 -Lösung¹⁵, mit 100 ml Äther verdünnt, getropft. Anschließend wurde noch 1 h bei -20°C gerührt und mit 10proz. H_2SO_4 hydrolysiert. Die ätherische Phase wurde abgetrennt und der Rückstand 3mal mit Äther extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt, mit verd. NaHCO_3 -Lösung sowie Wasser gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Durch Destillation erhielt man 3.45 g (51%) farblose, etwas stechend riechende Flüssigkeit vom Sdp. 72–74°C/11 Torr, $n_D^{20} = 1.4379$. — IR: 2800, 2700 (Aldehyd-CH), 1715 (Aldehyd-CO), 1385, 1365 cm^{-1} (geminale CH_3). — $^1\text{H-NMR}$: $\tau = 0.56$ (s; CHO), 6.53 (t, $J = 7.5$ Hz; H-4), 8.02 (t, $J = 7.5$ Hz; H-3), 8.9 (s; geminale CH_3).

$\text{C}_6\text{H}_{11}\text{ClO}$ (134.6) Ber. C 53.54 H 8.23 Cl 26.34 Gef. C 53.01 H 8.16 Cl 25.80

2,4-Dinitrophenyl-hydraxon: von **8c** gelbe Nadeln vom Schmp. 136.5–137.5°C (Äthanol).

b) *Durch Reduktion von 4-Chlor-2,2-dimethylbuttersäure-äthylester (8b)*: 8.93 g (50 mmol) **8b** in 30 ml Toluol und 10 ml Hexan wurden unter Rühren bei -75°C mit 7.76 g (55 mmol) Diisobutylaluminiumhydrid versetzt. Bei -70°C ließ man 8 h stehen und versetzte dann vorsichtig mit Wasser. Nachdem sich die Lösung auf ca. 0°C erwärmt hatte, gab man soviel 10proz. H_2SO_4 zu, bis das entstandene $\text{Al}(\text{OH})_3$ gelöst war. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wäßrige mehrmals ausgeäthert. Die organischen Lösungen wurden vereinigt, über MgSO_4 getrocknet und destilliert. Ausbeute 3.55 g (52.5%). Die physikalischen Daten und die Spektren entsprechen denen der nach a) hergestellten Verbindung.

6-Chlor-3-methyl-2-hexencarbonsäure-methylester (4a). — Zu einer Suspension von 12.8 g (0.533 mol) Natriumhydrid in 500 ml 1,2-Dimethoxyäthan wurden in 2 h 110 g (0.523 mol) Diäthoxyphosphinoylessigsäure-methylester bei Raumtemp. getropft. Nach Abklingen der Wasserstoffentwicklung versetzte man die Lösung langsam unter Rühren mit 70 g (0.58 mol) 5-Chlor-2-pentanon (hergestellt nach Lit.¹⁰ aus 2-Acetylbutyrolacton), erhitzte 2 h auf 50–60°C und rührte weitere 12 h bei Raumtemp.; dabei schied sich eine zähe, gelbliche Masse ab. Nach Zugabe von Wasser wurde mehrere Male mit Äther extrahiert. Die Ätherextrakte wurden mit Wasser gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Durch fraktionierende Destillation erhielt man 80 g (75%) einheitliches Produkt. 1. Fraktion: Sdp. 54–58°C/0.1 Torr, $n_D^{20} = 1.4718$, *cis/trans*-Verhältnis = 53:47; 2. Fraktion: Sdp. 58–60°C/0.1 Torr, $n_D^{20} = 1.4735$, *cis/trans*-Verhältnis = 13:87. (Vor der Destillation wurde ein *cis/trans*-Verhältnis von 30:70 festgestellt.) Zur Gewinnung der reinen Isomeren wurde die 1. Fraktion gaschromatographisch getrennt. — IR (Film): 1705, (Ester-CO) 1645 cm^{-1} (C=CH). —

¹⁵ Einstellung der Lösung erfolgte jodometrisch nach *H. Felkin*, Bull. Soc. Chim. Fr. 1951, 347.

$^1\text{H-NMR}$ für *trans*-Form: $\tau = 4.25$ (q, $J = 1.2$ Hz; H-2), 6.28 (s; Ester- CH_3), 6.43 (t, $J = 6$ Hz; H-6), 7.5–8.25 (m; H-4, H-5), 7.81 (d, $J = 1.2$ Hz; 3-Methyl); $^1\text{H-NMR}$ für *cis*-Form: $\tau = 4.25$ (breit, s; H-2), 6.3 (s; Ester- CH_3), 6.42 (t, $J = 6$ Hz; H-6), 7.24 (t, $J = 7.5$ Hz; H-4), 7.8–8.2 (m; H-5), 8.09 (d, $J = 1.7$ Hz; 3-Methyl).

$\text{C}_8\text{H}_{13}\text{ClO}_2$ (176.6) Ber. C 54.4 H 7.42 Cl 20.08 Gef. C 54.32 H 7.33 Cl 19.83

cis-6-Chlor-3-methyl-2-hexenyl-2-tetrahydropyranyläther (*cis*-**4b**). — Zunächst wurden 28.3 g (0.16 mol) *cis*-**4a** auf die übliche Weise mit LiAlH_4 zu 6-Chlor-3-methyl-2-hexenol reduziert. Man erhielt 17 g (71.6%) einer farblosen Flüssigkeit vom Sdp. $69^\circ\text{C}/0.2$ Torr, $n_D^{23} = 1.4772$. — 10 g (68 mmol) dieses Alkohols wurden in 70 ml Äther gelöst und mit 8.5 g (101 mmol) 2,3-Dihydropyran und 0.7 g *p*-Toluolsulfonsäure versetzt. Man ließ 1 h bei 25°C stehen. Dann wurde mit NaHCO_3 -Lösung säurefrei gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Nach dem Abdampfen des Äthers wurde i. Vak. unter Zusatz von 0.5 g K_2CO_3 destilliert. Ausbeute 13.4 g (85.5%); Sdp. $99-101^\circ\text{C}/0.1$ Torr, $n_D^{20} = 1.4815$. — IR: 1660 (C=CH), 1080 (C—O im Ring) und 1020 cm^{-1} ($\text{CH}_2\text{—O}$). — $^1\text{H-NMR}$: $\tau = 4.54$ (t, $J = 7$ Hz; H-2), 5.33 (breit, s; O—CH—O), 5.87 (d, $J = 7$ Hz; H-1), 5.7–6.3 (m; OCH_2 im Ring), 6.45 (t, $J = 6$ Hz; H-6), 7.98 (t, $J = 6$ Hz; H-4), 7.6–8.1 (m; H-5), 8.26 (s; 3-Methyl), 8.16 bis 8.53 (m; 3- CH_2 im Ring).

$\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{ClO}_2$ (232.7) Ber. C 61.95 H 9.09 Cl 15.24

Gef. C 61.98 H 9.13 Cl 15.21

Mol.-Masse 232 (massenspektrometr.)

cis-5-Methoxycarbonyl-4-methyl-4-pentenyl-triphenylphosphoniumjodid (*cis*-**5a**). — Ein Gemisch von 38.5 g (0.255 mol) wasserfreiem NaJ und 250 ml trockenem Äthylmethylketon wurde 30 min auf 80°C erwärmt. Nach Zugabe von 30 g (0.17 mol) *cis*-**4a** wurde das Gemisch unter Rühren weitere 15 h auf 60°C erhitzt. Nach dem Abkühlen filtrierte man und destillierte das Lösungsmittel ab. Der Rückstand wurde mit 250 ml Benzol verdünnt, die Lösung mit Wasser, mit 5proz. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung sowie wieder mit Wasser gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Nach dem Einengen auf 170 ml fügte man 52.5 g (0.2 mol) Triphenylphosphin zu und erhitze erneut 15 h auf 60°C . Dann wurde das Benzol abdestilliert und der Rückstand mit 200 ml Äther verrieben. Das Phosphoniumsalz *cis*-**5a** kristallisierte aus. Es wurde abfiltriert, mit trockenem Äther gewaschen und i. Vak. getrocknet. Durch Kristallisation aus Aceton/Petroläther ($60-90^\circ\text{C}$) erhielt man 62 g (69%) *cis*-**5a** mit Schmp. $119-120^\circ\text{C}$. (Nach Einsatz des Isomergemisches **4a** konnten die *cis*- und *trans*-Verbindungen von **5a** durch fraktionierende Kristallisation getrennt werden. *trans*-**5a** Schmp. 192°C .) — IR für *cis*-**5a**: 2430 (P-Aryl), 1700 (Ester-CO), 1640 cm^{-1} (C=C). — $^1\text{H-NMR}$: $\tau = 2.0-2.47$ (m; Aryl-H), 4.34 (q, $J = 1.2$ Hz; H-5), 6.0–6.52 (m; H-1), 6.38 (s; Ester- CH_3), 7.38 (t, $J = 7$ Hz; H-3), 8.11 (d, $J = 1.2$ Hz; 4-Methyl), 7.98–8.3 (m; H-2).

$[\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{O}_2\text{P}]^+ \text{J}^-$ (530.9) Ber. C 58.89 H 5.15

Gef. C 58.98 H 5.33

Mol.-Masse 403 (Massenspektrum: $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{O}_2\text{P}^+$)

cis-6-(2-tetrahydropyranoxymethyl)-4-Methyl-4-hexenyl-triphenylphosphoniumjodid (*cis*-**5b**). — Wie für *cis*-**5a** beschrieben, wurde aus 4.64 g (20 mmol) *cis*-**4b** über die Zwischenstufe des Jodids und unter Zusatz von 6.3 g (24 mmol) Triphenylphosphin *cis*-**5b** hergestellt. — Nach Abdestillieren des Benzols verrieb man den öllartigen Rückstand mit wasserfreiem Äther. Es wurde dekantiert und der Rückstand noch 2 mal mit Äther verrieben (Entfernung von Ph_3P). Zur Kristallisation wurde das Öl in wenig Aceton gelöst und mit Benzol sowie etwas Äther versetzt. Nach mehreren Tagen kristallisierte *cis*-**5b** mit Schmp. 86°C aus. — IR: 2425 (P-Aryl), 1660 (C=C), 1585 cm^{-1} (aromat. C—H). — $^1\text{H-NMR}$: $\tau = 1.95-2.5$

(m; Aryl-H), 4.68 (t, $J = 7$ Hz; H-5), 5.45 (breit, s; H-2 am Ring), 5.98 (d, $J = 7$ Hz; H-6), 5.85–6.8 (m; H-1, H-6 am Ring), 7.6 (t, $J = 7$ Hz; H-3), 7.95–8.8 (m; H-2, H-3, H-4, H-5 am Ring), 8.45 (s; CH₃).

[C₃₀H₃₆O₂P]⁺J⁻ (586.5) Ber. C 61.43 H 6.19 Gef. C 60.84 H 6.10

10-Chlor-3,8,8-trimethyl-c-2,6-decadiencarbonsäure-methylester (6a). — Eine Lösung von 18 g (34 mmol) **5a** in 50 ml wasserfreiem DMF wurde zu 1.8 g (26.5 mmol) Natriumäthylat gegeben und die Mischung 40 min bei Raumtemp. gerührt. Zu der roten Ylid-Lösung gab man unter Kühlen 1.3 g (10 mmol) **3** in 10 ml DMF. Die Mischung wurde über Nacht bei Raumtemp. stehengelassen und dann in Eis/Wasser gegossen. Man extrahierte mit Petroläther (40–60°C), trocknete die Extrakte und dampfte sie ein. Durch Säulenchromatographie an 130 g Kieselgel (Fa. Hermann) mit Benzol wurde das Rohprodukt gereinigt. Ausbeute 1.02 g (39%). Gaschromatographisch wurden ein Anteil von 10% mit *trans*-Δ⁶ festgestellt. — IR: 1715 (Ester-CO), 1640 (C=C), 1385, 1360 (geminale CH₃), 970 (schwach), 860, 710 cm⁻¹ (olefin. C—H). — ¹H-NMR: τ = 4.27 (breit, s; H-2), 4.59–4.83 (m; H-6, H-7), 6.28 (s; Ester-CH₃), 6.47 (t, $J = 9$ Hz; H-10), 7.58–7.82 (m; H-4, H-5), 8.1 (t, $J = 8$ Hz; H-9), 8.11 (d, $J = 2$ Hz; C-3-Methyl; für die entsprechende *trans*-Verbindung liegt dieses Signal bei τ = 7.81), 8.86 (s; geminales CH₃).

C₁₄H₂₃ClO₂ (258.8) Ber. C 64.98 H 8.96 Cl 13.70

Gef. C 64.86 H 8.85 Cl 13.76

Mol.-Masse 258 (massenspektrometr.)

10-Chlor-3,8,8-trimethyl-c-2,t-6-decadienyl-2-tetrahydropyranyläther (6b). — 23.46 g (40 mmol) *cis*-**5b** in 80 ml THF und 40 ml Äther wurden nacheinander mit 40 mmol (19 ml 2.1 M Lösung in Hexan) *n*-Butyllithium, 20 min später bei –75°C mit 5.4 g (40 mmol) 4-Chlor-2,2-dimethylbutanal (**3**) in 30 ml Äther und nach der Entfärbung mit weiteren 40 mmol *n*-Butyllithium versetzt. Nachdem die Temp. auf –20°C gestiegen war, versetzte man mit 18.6 g (50 mmol) Kalium-tert.-butanolat/tert.-Butanol-Komplex (1:1) und rührte 1 h. Dann wurde zentrifugiert, die klare Lösung dekantiert, neutral gewaschen, und getrocknet. Die Lösungsmittel wurden i. Vak. abgedampft; der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Fa. Hermann) mit Benzol/Essigsäure-äthylester (30:1) gereinigt. Ausbeute 7.1 g (56.5%). Laut Gaschromatogramm enthielt das Produkt 97% *c-2,t-6-6b*. — IR: 1660, 1640 (C=C), 1385, 1360 (geminale CH₃), 975, 860 cm⁻¹ (olefin. C—H). — ¹H-NMR: τ = 4.42–4.83 (m; H-2, H-6, H-7), 5.34 (breit, s; H-2 am Ring), 5.9 (d, $J = 7$ Hz; H-1), 5.75–6.3 (m; H-6 am Ring), 6.47 (t, $J = 8$ Hz; H-10), 7.8 (d, $J = 2.5$ Hz; H-5, H-4), 8.12 (t, $J = 8$ Hz; H-9), 8.23 (d, $J = 1.5$ Hz), 8.28–8.53 (m; H-3, H-4, H-5), 8.86 (s; geminale CH₃).

C₁₈H₃₁ClO₂ (314.9) Ber. C 68.66 H 9.92 Cl 11.26 Gef. C 68.77 H 9.75 Cl 11.41

2,2-Dimethylbutyrolacton (7). — Dieses wurde in 55proz. Ausbeute nach Lit.¹⁶⁾ durch Umsetzung von Butyrolacton mit Methyljodid in Gegenwart von Natriumhydrid hergestellt.

4-Chlor-2,2-dimethylbuttersäurechlorid (8a). — 1 g frisch geschmolzenes ZnCl₂ wurde zu 45.6 g (0.4 mol) **7** gegeben. Anschließend tropfte man unter Rühren bei 90°C 55 g SOCl₂ zu. Nach 36 h bei 90°C wurde die Lösung destilliert. Man erhielt 51.8 g (76.7%) einer farblosen Flüssigkeit vom Sdp. 71–73°C/12 Torr, n_D^{20} = 1.4613. — IR 1790 cm⁻¹ (CO). — ¹H-NMR: τ = 6.42 (t, $J = 7.5$ Hz; H-4), 7.81 (t, $J = 7.5$ Hz; H-3), 8.63 (s; geminale CH₃).

C₆H₁₀Cl₂O (169.1) Ber. C 42.63 H 5.96 Cl 41.95 Gef. C 42.34 H 5.93 Cl 41.61

¹⁶⁾ J. Baas und H. Huisman, Tetrahedron **22**, 285 (1966).

4-Chlor-2,2-dimethylbuttersäure-äthylester (8b). — In eine Lösung von 19.4 g (0.17 mol) **7** in 100 ml wasserfreiem Äthanol wurde bei 0°C trockenes HCl unter Rühren bis zur Sättigung eingeleitet. Dann ließ man 60 h stehen und goß den Ansatz anschließend auf Eis/Wasser. Die wäßrige Phase wurde mehrmals mit CHCl_3 extrahiert und der Extrakt mit NaHCO_3 -Lösung säurefrei gewaschen. Nach dem Trocknen über MgSO_4 wurde das Lösungsmittel abgedampft und der Rückstand fraktionierend destilliert. Man erhielt 26.4 g (89%) einer klaren, farblosen Flüssigkeit mit typischem Estergeruch vom Sdp. 76–77°C/11 Torr, $n_D^{21} = 1.4295$. — IR: 1712 (Ester-CO), 1370 und 1400 cm^{-1} (geminale CH_3). — $^1\text{H-NMR}$: $\tau = 5.89$ (q, $J = 7$ Hz; Ester- CH_2), 6.5 (t, $J = 7.5$ Hz; H-4), 7.97 (t, $J = 7.5$ Hz; H-3), 8.75 (t, $J = 7$ Hz; Ester- CH_3), 8.8 (s; geminale CH_3).

$\text{C}_8\text{H}_{15}\text{ClO}_2$ (178.7) Ber. C 53.77 H 8.46 Cl 19.84 Gef. C 53.53 H 8.38 Cl 19.67

4-Chlor-2,2-dimethylbuttersäureimidazolid (8c). — 16.9 g (0.1 mol) **8a** in 70 ml THF gelöst, wurden unter Rühren langsam zu einer Lösung von 13.6 g (0.2 mol) Imidazol in 120 ml THF getropft. Nach 15 h wurde das Imidazoliumchlorid abfiltriert und das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert. Das schwach gelbe, ölige Rohprodukt wurde bei 0.1 Torr destilliert. Man erhielt eine farblose Flüssigkeit, die bei Raumtemp. erstarrte. Ausbeute 14.3 g (71.5%); Sdp. 105–107°C/0.1 Torr, Schmp. 28–30°C. — IR: 3130 (Imidazol-CH), 1755 (CO), 1294, 1250 cm^{-1} (C=N). — $^1\text{H-NMR}$: $\tau = 1.76$ (breit, s; Imidazol-H-2), 2.5 (t, $J = 1.5$ Hz; Imidazol-H-5), 2.98 (t, $J = 0.8$ Hz; Imidazol-H-4), 6.47 (t, $J = 7$ Hz; H-4), 7.72 (t, $J = 7$ Hz; H-3), 8.51 (s; 2 CH_3).

$\text{C}_9\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O}$ (200.7) Ber. C 53.88 H 6.53 Cl 17.67 N 13.97
Gef. C 53.25 H 6.79 Cl 17.40 N 13.86

1-(2-Tetrahydropyranlyoxy)-3,8,8,14,18-pentamethyl-c-2,t-13,17-nonadecatetraen (9)

a) 0.2 g (8 mmol) Magnesium (mit wenig Jod aktiviert) wurden mit 0.3 g **6b** sowie 10 ml Äther versetzt; das Gemisch wurde unter vorsichtigem Rühren leicht erwärmt. Nach einiger Zeit zeigte sich eine leichte Trübung. Man tropfte weitere 2.22 g **6b** in 10 ml Äther gelöst derartig zu, daß sich die Lösung nicht abkühlte. Nach Beendigung der Reaktion wurde noch 10 min gerührt, mit 0.78 g (0.42 mmol) CdCl_2 versetzt, ca. 20 min unter Rückfluß gekocht (bis zum negativen Gilman-Test¹³) und dann der Äther weitgehend abdestilliert. Man setzte 10 ml thiophenfreies Benzol zu, destillierte etwa die Hälfte wieder ab und versetzte mit weiteren 6 ml thiophenfreiem Benzol. Zu der warmen Lösung wurden 1.28 g (6.4 mmol) **2g** in 10 ml Benzol getropft. Bei 80°C wurde 35 min gerührt und der Ansatz nach dem Abkühlen mit Eis/Wasser versetzt. Unter kräftigem Rühren stellte man mit verd. HCl den pH-Wert 5–5.5 ein und trennte dann die Benzolphase sofort ab. Diese wurde sofort mit NaHCO_3 -Lösung und Wasser neutral gewaschen. Nach Trocknen und Entfernen des Lösungsmittels blieben 3.1 g gelbliches Öl zurück. Durch DC konnte festgestellt werden, daß teilweise die Tetrahydropyranly-Schutzgruppe abgespaltet worden war. Nach dem für Verbindung **4b** beschriebenen Verfahren wurde wieder vollständig veräthert. Durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Fa. Hermann) mit Benzol/Essigester (30:1) wurde die Substanz gereinigt. Ausbeute 1.65 g (48.5%).

b) Zu 2.75 g (12 mmol) **2h** in 80 ml THF wurde bei Raumtemp. eine aus 4.2 g (13.3 mmol) **6b** und 0.32 g Magnesium in 80 ml THF hergestellte Grignard-Lösung innerhalb von 20 min unter Rühren getropft. Nach weiteren 30 min wurde mit HCl schwach angesäuert und das Lösungsmittel im Rotationsverdampfer abgezogen. Dann wurde mit Äther extrahiert und der Extrakt mit Na_2CO_3 -Lösung und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Da auch hier wie bei a) die Schutzgruppe teilweise abgespaltet wurde, setzte man anschließend mit 2,3-Dihydropyran unter den bekannten Bedingungen um. Nach chromatographischer Reinigung, wie unter a) beschrieben, erhielt man 2.5 g (42.5%) farbloses Öl. — IR: 1710

(CO), 1660, 1640 (C=C), 970, 855 cm^{-1} (olefin. C-H). — $^1\text{H-NMR}$: $\tau = 4.5-5.05$ (m; 5 olefin. H), 5.36 (breit, s; H-2 am Ring), 5.93 (d, $J = 7$ Hz; H-1), 5.75–6.7 (m; H-6 am Ring), 6.85 (d, $J = 7$ Hz; H-12), 7.37 (t, $J = 7$ Hz; H-10), 7.7–8.1 (m; H-4, H-5, H-9, H-15, H-16), 8.2–8.6 (m; H-3, H-4, H-5 am Ring), 8.31 und 8.39 (2 s; 3-, 14-, 17-Methyl), 9.03 (s; geminale CH_3).

$\text{C}_{29}\text{H}_{48}\text{O}_3$ (444.7) Ber. C 78.33 H 10.88 Gef. C 77.78 H 10.33

Moenocinol (1). — 160 mg (6.6 mmol) Natriumhydrid wurden in 6 ml Dimethylsulfoxid bei 75°C bis zur vollständigen Auflösung gerührt. Man kühlte mit Eis/Wasser und gab 2.36 g (6.6 mmol) Methyl-triphenylphosphoniumbromid in 6 ml Dimethylsulfoxid gelöst hinzu. Sofort entstand das rote Ylid; es wurde nach 20 min mit 2.67 g (6.6 mmol) **9** versetzt. Man rührte weitere 3 h bei Raumtemp. und 1 h bei 50°C . Dann wurde die Lösung mit Eis/Wasser versetzt und mit Petroläther ($30-50^\circ\text{C}$) extrahiert. Die organischen Extrakte wurden mit MgSO_4 getrocknet, eingedampft und durch Filtration über Kieselgel gereinigt. Man erhielt 1.74 g (65%) eines schwach gelben Öls. — Zur Abspaltung der Schutzgruppe wurde dieses Öl zu einer auf 0°C gekühlten Lösung von 1.3 g *p*-Toluolsulfonsäure in 50 ml Methanol gegeben. Man ließ 1 h bei 0°C und weitere 2 h bei Raumtemp. stehen. Dann wurde in 250 ml Wasser gegossen und mit Petroläther ($60-90^\circ\text{C}$) extrahiert. Nach Trocknen mit MgSO_4 und Eindampfen wurde der Rückstand über eine Säule von Kieselgel (Fa. Hermann) mit Benzol/Methanol (40:1) gereinigt. — IR: 3580 (OH), 1665–1635 (C=C), 1360, 1380 (geminale CH_3), 985, 965, 915, 885 cm^{-1} (olefin. C-H). — $^1\text{H-NMR}$: $\tau = 4.46-5.1$ (m; olefin. H), 5.34 (s; H-22), 5.98 (d, $J = 7$ Hz; H-1), 7.34 (d, $J = 7$ Hz; H-12), 7.65–8.08 (m; 6- CH_2), 8.28 (s; 3-Methyl); 8.33 (s; 14-Methyl); 8.40 (s; 2 18-Methyl), 9.03 (s; geminale CH_3); $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum in Gegenwart von 1.02 mol $\text{Eu}(\text{tmhd})_3$ ¹⁷⁾ pro mol **1**: $\tau = -3.2$ (breit, s; H-1), -0.8 (breit, s; H-2), 3.82 (m; H-6, H-7), 4.81 (m; H-13, H-17), 5.2 (s; H-22), 5.4 (t, $J = 7$ Hz; H-4), 6.4 (m; H-5), 6.9 (s; 3-Methyl), 7.19 (d, $J = 7$ Hz; H-12), 8.31 (s; 14-Methyl), 8.39 (s; 2 18-Methyl), 8.75 (s; geminale CH_3).

$\text{C}_{25}\text{H}_{42}\text{O}$ (358.6) Ber. C 83.74 H 11.81 Gef. C 83.02 H 11.62

4'-Nitroazobenzol-4-carbonsäure-moenocinylester. — 90 mg (0.312 mmol) 4'-Nitroazobenzol-4-carbonsäurechlorid wurden in 10 ml wasserfreiem Benzol gelöst. Unter Kühlung mit Eis/Wasser versetzte man mit 95 mg (0.26 mmol) **1** und 29 mg (0.365 mmol) Pyridin in 3 ml Benzol. Nach 50 h im Kühlschrank wurde vom Niederschlag abfiltriert, dieser mit Benzol gewaschen und das Filtrat über Na_2SO_4 getrocknet. Man dampft im Rotationsverdampfer bis zur Trockne ein und erwärmt den Rückstand mit 3 ml feuchtem Aceton, um überschüssiges Säurechlorid zu zerstören. Das Ungelöste wurde abfiltriert und das Filtrat 20 h im Kühlschrank aufbewahrt. Der ausgefallene Niederschlag wurde abfiltriert, mit kaltem Aceton gewaschen und getrocknet. Schmp. $46.5-47.5^\circ\text{C}$ (Cyclohexan). — $^1\text{H-NMR}$: Im Vergleich zum Spektrum von **1** sind die Signale $\tau = 5.98$ (H-1) nach 5.18 (H-1) und $\tau = 8.28$ (3-Methyl) nach 8.22 verschoben.

¹⁷⁾ $\text{Eu}(\text{tmhd})_3 = \text{Tris}(2,2,6,6\text{-tetramethyl-3,5-heptandionato})\text{europium (III)}$.