

120. Synthese von zwei natürlich vorkommenden Lactonen mit 10gliedrigen Ringen: ($\pm$)-Phoracantholid J und I

von Hans Gerlach, Peter Künzler und Konrad Oertle

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

(8.III.78)

Synthesis of Two Naturally Occurring 10-Membered Ring Lactones: ($\pm$)-Phoracantholide J and I

Summary

Two 10-membered ring lactones **7** and **11** from the metasternal secretion of the eucalypt longicorn *Phoracantha synonyma* have been synthesized by the following method. Reaction of the dilithium derivative of 4-pentynoic acid (**3**) with 4-tetrahydropyranyloxy-1-pentylbromide (**2**), followed by removal of the protecting group and by esterification with diazomethane, gave methyl 9-hydroxy-4-decynoate (**4**; s. *Scheme 1*). Partial hydrogenation of the triple bond in **4** with *Lindlar* palladium catalyst, followed by saponification lead to *cis*-9-hydroxy-4-decenoic acid (**6**). The 9-hydroxydecanoic acid (**9**) was synthesized by addition of methyl magnesium iodide to methyl 8-formyloctanoate (**8**) followed by saponification (s. *Scheme 2*). The hydroxy acids **6** and **9** were converted into the *S*-(2-pyridyl) thioesters and cyclized in dilute benzene solution under the influence of silver ions to yield ($\pm$)-phoracantholide J (**7**) and I (**11**) in 74 and 71% yield, respectively.

Die Herstellung von Lactonen mit 8- bis 12gliedrigen Ringen aus den entsprechenden Hydroxycarbonsäuren ist mit besonderen Schwierigkeiten verbunden, die über diejenigen hinausgehen, welche bei der Herstellung von Lactonen mit grösseren Ringen im allgemeinen auftreten. *Stoll & Rouvé* [1] haben in einer klassischen, systematischen Untersuchung gezeigt, dass die Ausbeute bei der säurekatalysierten Bildung von Lactonen aus ω -Hydroxycarbonsäuren bei 8- bis 11gliedrigen Ringen ein Minimum durchläuft¹⁾. Die Ursache für die erschwerte Bildung liegt in der transannularen Spannung der Lactone mittlerer Ringgrösse. Neuere Arbeiten zeigen, dass auch mit modernen Cyclisierungsmethoden Lactone mittlerer Ringgrösse nur in geringer Ausbeute ($\leq 15\%$) entstehen [4]. In einer Konkurrenzreaktion werden hauptsächlich Diolide mit grossen ungespannten Dilactonringen gebildet.

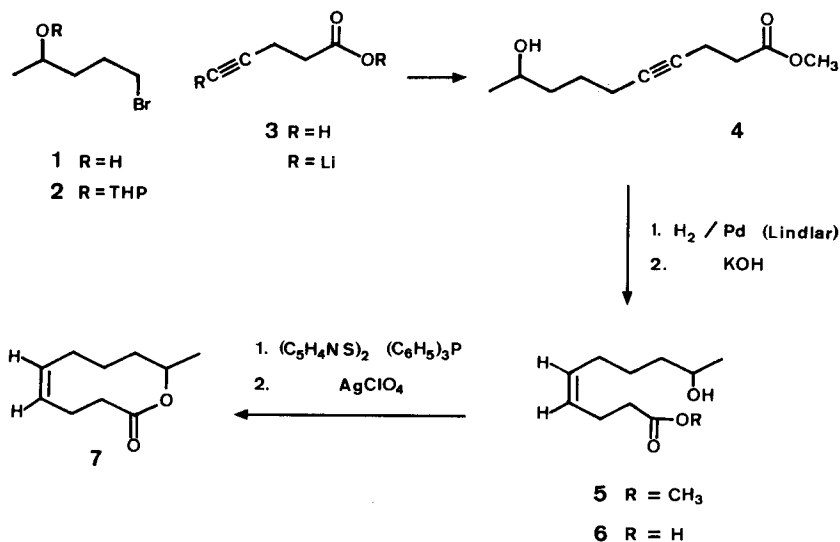
¹⁾ Auch bei der Cyclisierung der Salze von ω -Bromalkansäuren zu Lactonen wird bezüglich der Bildungsgeschwindigkeit und der Ausbeute bei 8- bis 10gliedrigen Ringen ein Minimum durchlaufen (vgl. die klassische Arbeit von *Hunsdiecker & Erlbach* [2] und die moderne kinetische Untersuchung von *Illuminati et al.* [3]).

Grössere, d. h. 12- und vor allem 16gliedrige Lactone entstehen dagegen in guten Ausbeuten. In dieser Mitteilung wird gezeigt, dass es mit der von uns entwickelten Methode der Aktivierung von *S*-(2-Pyridyl)thiocarbonsäure-estern mit Ag^+ -Ionen [5] gelingt, auch Lactone mit 10gliedrigen Ringen in 70–80% Ausbeute herzustellen.

Bei der Untersuchung des Metasternal-Drüsensekrets des australischen Eukalyptus-Bockkäfers *Phoracantha synonyma* haben Moore & Brown [6] sieben Lactone mit höhergliedrigen Ringen isoliert und teilweise ihre Struktur aufgeklärt. Die beiden Hauptkomponenten J und I des Sekrets sind 10gliedrige Lactone: Beim Phoracantholid J handelt es sich um das *cis*-4-Decen-9-olid (7), beim Phoracantholid I um das 9-Decanolid (11). Die biologische Rolle der Verbindungen ist noch nicht völlig geklärt. Wahrscheinlich dienen die Phoracantholide zur Erkennung der eigenen und zur Abwehr bzw. Vermeidung von verwandten Arten.

Die Synthese der dem Phoracantholid J zugrunde liegenden *cis*-9-Hydroxy-4-decensäure (6) ging aus von der 4-Pentinsäure (3)²⁾, die als Dilithiumverbindung mit dem Tetrahydropyranyläther 2 des 5-Brom-2-pentanol (1)³⁾ selektiv alkyliert wurde (vgl. Schema 1). Diese Umsetzung verlief in Tetrahydrofuran/Hexamethylphosphorsäuretriimid bei -35° (vgl. exper. Teil). Nach dem Entfernen der Alkoholschutzgruppe und Verestern mit Diazomethan, liess sich der 9-Hydroxy-4-decensäure-methylester (4) in 51% Ausbeute (bzgl. 3) isolieren⁴⁾. Partielle Hydrierung der

Schema 1



2) Hergestellt aus Propargylmalonsäure-diäthylester durch Verseifen und Decarboxylieren. Der Malonsäure-diester wurde aus dem Natriumsalz des Malonsäure-diäthylesters und Propargylchlorid erhalten (vgl. [7]).

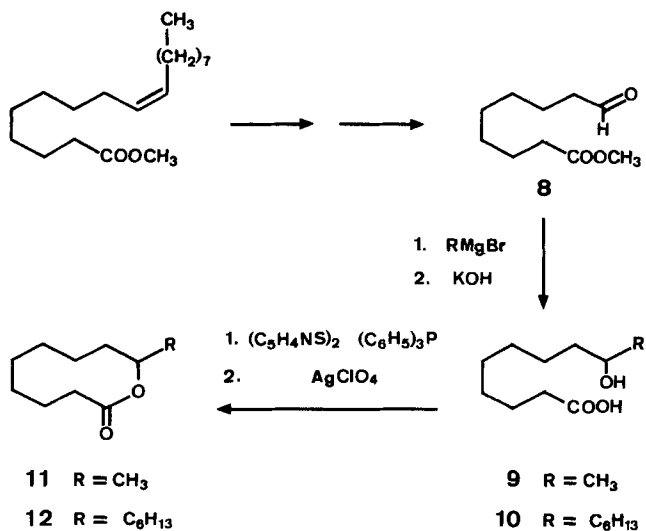
3) Hergestellt aus 5-Brom-2-pentanone durch Reduktion mit NaBH_4 (vgl. exper. Teil).

4) Unseres Wissens wurde die selektive direkte Alkylierung des Dilithiumderivates der 4-Pentinsäure bis jetzt synthetisch nicht verwendet.

Dreifachbindung mit *Lindlar*-Katalysator in Cyclohexan ergab daraus den *cis*-9-Hydroxy-4-decensäure-methylester (5), der anschliessend zur Säure 6 verseift wurde.

Die dem Phoracantholid I zugrunde liegende 9-Hydroxydecensäure (9) wurde durch Addition von Methylmagnesiumjodid an 8-Formyloctensäure-methylester (8) und anschliessende Verseifung synthetisiert (vgl. Schema 2). Der dazu benötigte Formylester 8 liess sich aus dem Ölsäure-methylester durch Spaltung mit Ozon gewinnen (vgl. exper. Teil). Addition von Hexylmagnesiumbromid an den Formylester 8 ergab die für die Cyclisierungsvorversuche verwendete 9-Hydroxypentadecensäure (10).

Schema 2



Die Cyclisierung der Hydroxysäuren zu den 10-Ring-Lactonen erfolgte unter Anwendung des *Ruggli-Ziegler*schen Verdünnungsprinzips nach der von uns entwickelten Methode der Aktivierung von *S*-(2-Pyridyl)thioestern mit Ag^+ -Ionen [5]. Die *S*-(2-Pyridyl)thioester von 6, 9 und 10 bildeten sich aus den freien Hydroxysäuren durch Reaktion mit Di(2-pyridyl)disulfid und Triphenylphosphin in Benzol.

Die Thioester wurden nicht isoliert, sondern direkt kontinuierlich zu einer stark siedenden Lösung von Silberperchlorat in Benzol gegeben, wobei sie nochmals stark verdünnt wurden (vgl. exper. Teil), bevor sie in die Lösung tropften und sich dort durch Aktivierung mit Ag^+ -Ionen rasch cyclisierten. Da die 10gliedrigen Lactone stark flüchtig sind, war es notwendig, beim Cyclisieren mit möglichst wenig Lösungsmittel zu arbeiten, um die Verdampfungsverluste beim Isolieren gering zu halten. Mit der angegebenen Technik, d. h. durch Vorverdünnen, wurde sehr wenig Lösungsmittel gebraucht (90 ml Benzol/mmol). Die starke Verdünnung erfolgte getrennt von der die Cyclisierung auslösenden Aktivierung der Thioester durch Ag^+ -Ionen.

Es war auf diese Weise möglich, die gespannten 10-Ring-Lactone 7, 11 und 12 in 74, 71 bzw. 76% Ausbeute aus den entsprechenden Hydroxycarbonsäuren herzustellen (vgl. exper. Teil).

Die synthetischen ($\pm$)-Phoracantholide **J** (**7**) und **I** (**11**)⁵) besitzen Eigenschaften (Massenspektrum und gas-chromatographisches Verhalten [2]⁶), die denjenigen der natürlichen Verbindungen vollkommen entsprechen.

Diese Arbeit wurde vom Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung (Projekt 2.507.76) unterstützt.

Experimenteller Teil

Allgemeine Bemerkungen. S. [5b].

5-Brom-2-pentanol (**1**). In Analogie zur Vorschrift [9] für die entsprechende Chlorverbindung wurde **1** aus 2-Acetylbutyrolacton (*Fluka*) und 35proz. wässriger HBr-Lösung hergestellt und das Rohprodukt bei 0° mit NaBH₄ in 2-Propanol reduziert; Sdp. 78–81°/10 Torr ([10]; Sdp. 88–90°/4 Torr). – NMR. (CCl₄): 1,28 (*d*, *J* = 6, 3 H); 1,5–2,1 (*br.*, 4 H); 3,4 (*t*, *J* = 6, 2 H); 3,7 (*m*, 1 H).

C₅H₁₁BrO (167,05) Ber. C 35,95 H 6,64% Gef. C 35,60 H 6,45%

Tetrahydropyranyläther **2**. 8,2 g **1** und 35 mg Pikrinsäure wurden mit Wasser gekühlt und portionenweise mit 5,5 ml Dihydropyran versetzt. Nach 30 Min. wurde 1 g neutrales Aluminiumoxid zugegeben, mit Hexan verdünnt, durch eine 2cm-Aluminiumoxidschicht filtriert, das Filtrat i.V. eingedampft und der Rückstand i.HV. destilliert; 7,7 g **2**, Sdp. 68–74°/0,05 Torr.

C₁₀H₁₉BrO₂ (251,18) Ber. C 47,82 H 7,63 Br 31,82% Gef. C 47,68 H 7,74 Br 31,64%

9-Hydroxy-4-decensäure-methylester (**4**). Zu einer Lösung von 10 mmol Lithiumdiisopropylamid in 15 ml Tetrahydrofuran (aus 1,4 ml Diisopropylamin und 5,6 ml 1,8M Butyllithium in Hexan) wurden unter Rühren bei –40° zuerst 490 mg (5 mmol) 4-Pentinsäure (**3**) [7] in 7 ml Hexamethylphosphorsäuretriamid, dann 1,25 g (5 mmol) **2** in 7 ml Hexamethylphosphorsäuretriamid getropft. Nach 30 Min. bei –35 bis –40° wurde noch 90 Min. bei 0° gerührt und dann das Gemisch zwischen Benzol, 2N H₂SO₄ und H₂O verteilt. Der Rückstand der Benzolphasen wurde mit Diazomethan/Äther behandelt, das Lösungsmittel i.V. entfernt, und der Rückstand mit 13 mg *p*-Toluolsulfonsäure und 17 ml Methanol versetzt und 15 Min. gekocht. Nach Entfernen des Methanols i.V. wurde zwischen Benzol und 2N KHCO₃ verteilt und der Rückstand (990 mg) der Benzolphasen an 100 g Kieselgel mit Hexan/Essigester 1:1 chromatographiert; 515 mg (52%) **4**, Sdp. 100°/0,01 Torr. – IR. (CCl₄): u.a. 3625, 1745. – NMR. (CCl₄): 1,16 (*d*, *J* = 6, 3 H); 1,4–1,6 (*br.*, 4 H); 2,0–2,25 (*br.*, 2 H); 2,42 (4 H); 3,65 (*s*, 3 H); 3,70 (*m*, 1 H). – MS.: 198 (*M*⁺, 1), 125 (100).

C₁₁H₁₈O₃ (198,26) Ber. C 66,64 H 9,15% Gef. C 66,52 H 9,18%

cis-9-Hydroxy-4-decensäure-methylester (**5**). 959 mg **4**, 240 mg 5proz. Lindlar-Katalysator [11] und 0,4 ml Chinolin in 20 ml Cyclohexan wurden unter H₂ 18 Min. geschüttelt, die filtrierte Lösung mit 2N H₂SO₄ extrahiert und i.V. eingedampft; 986 mg, Sdp. 100°/0,01 Torr. Kapillar-GC. (140°): 2% Tetrahydro-, 2% trans-, 96% cis-Verbindung **5**. – IR. (CCl₄): u.a. 3620, 1740. – NMR. (CCl₄): 1,18 (*d*, *J* = 6, 3 H); 1,3–1,55 (*br.*, 4 H); 1,95–2,15 (*br.*, 2 H); 2,36 (4 H); 3,66 (*s*, 3 H); 3,80 (*m*, 1 H); 5,32–5,44 (*br.*, 2 H). – MS.: 200 (*M*⁺, <1), 182 (*M*⁺ – 18, 8), 140 (87), 80 (100).

C₁₁H₂₀O₃ (200,28) Ber. C 65,97 H 10,07% Gef. C 66,06 H 10,06%

9-Hydroxynonansäure-methylester. In eine Lösung von 8,8 g Ölsäure-methylester (*Fluka*) in 170 ml 2-Propanol wurde bei –78° bis zur schwachen Blaufärbung Ozon eingeleitet. Unter Durchleiten von N₂ wurde dann auf 0° erwärmt und unter Rühren portionenweise 2,4 g NaBH₄ zugegeben. Nach 2 Std.

⁵) ($\pm$)-9-Decanolid wurde schon von Moore & Brown [6] sowie von Wakamatsu et al. [8] hergestellt.

⁶) Der Vergleich der synthetischen mit den natürlichen Phoracantholiden **J** und **I** wurde in verdankenswerter Weise von Dr. B. P. Moore, Division of Entomology CSIRO, Canberra, durchgeführt.

wurde mit 120 ml 4N H_2SO_4 angesäuert, i.V. eingengt und zwischen Hexan, H_2O und 2N KOH verteilt, die organische Phase i.V. eingedampft und der Rückstand i.HV. destilliert: 3,2 g 1-Nonanol, Sdp. 53–57°/0,01 Torr, und 4,2 g 9-Hydroxynonansäure-methylester, Sdp. 88–94°/0,01 Torr ([12]: Sdp. 137–139°/3 Torr).

8-Formylociansäure-methylester (8). Zu 4,8 g (22 mmol) Pyridiniumchlorochromat [13] in 60 ml CH_2Cl_2 wurden bei RT. 2,79 g (14,8 mmol) 9-Hydroxynonansäure-methylester gegeben und 2 Std. gerührt. Dann wurde abdekantiert und der zähe, klebrige Rückstand 3mal mit Essigester gewaschen, die vereinigten Lösungen i.V. eingedampft, in Hexan/Essigester 1:1 gelöst, durch 8 g Kieselgel filtriert und das Lösungsmittel i.V. entfernt: 2,45 g **8** als Öl, das direkt für die nächste Stufe verwendet wurde. – IR. (CCl_4): u.a. 2720, 1740.

9-Hydroxypentadecansäure-methylester. Zu einer unter Argon auf -30° abgekühlten Lösung von 2,45 g **8** in 75 ml abs. Äther wurden während 10 Min. mittels einer Injektionsspritze 50 ml 0,5M Hexylmagnesiumbromid in Äther zugegeben und 10 Min. bei -30° weiter gerührt. Dann wurde 2N H_2SO_4 zugegeben und das Gemisch zwischen Äther, 2N H_2SO_4 und 2N KHCO_3 verteilt, die organische Phase i.V. eingedampft und der Rückstand an 400 g Kieselgel mit Benzol/Essigester 9:1 chromatographiert: 834 mg **8** vom Rf 0,55 und 2,20 g farbloses Öl vom Rf 0,35, Sdp. 130°/0,01 Torr. – IR. (CCl_4): u.a. 3630, 1740. – NMR. (CCl_4): 0,90 (m, 3 H); 1,1–1,7 (br., 22 H); 2,22 (m, 2 H); 3,46 (m, 1 H); 3,61 (s, 3 H). – MS.: 255 ($M^+ - 17$, 1), 187 ($M^+ - 85$, 4), 155 (100).

$\text{C}_{16}\text{H}_{32}\text{O}_3$ (272,44) Ber. C 70,54 H 11,84% Gef. C 69,94 H 11,73%

9-Hydroxypentadecansäure (10). 2,2 g 9-Hydroxypentadecansäure-methylester wurden mit 20 ml 2N KOH und 20 ml Äthanol 30 Min. gekocht, das Gemisch i.V. eingengt, mit 10N H_2SO_4 angesäuert und mit Essigester extrahiert. Der Rückstand der organischen Phasen (2,09 g) wurde aus 35 ml Hexan/Essigester 6:1 umkristallisiert: 1,87 g **10**, Smp. 66–67°.

9-Hydroxydekansäure-methylester. 3,7 g **8** wurden wie oben mit 30 ml 1M Methylmagnesiumjodid in Äther umgesetzt und das Rohprodukt an 350 g Kieselgel mit Hexan/Essigester 1:1 chromatographiert: 1,3 g **8** vom Rf 0,66 und 2,5 g Produkt vom Rf 0,55, Sdp. 85°/0,01 Torr. – IR. (CCl_4): u.a. 3620, 1740. – NMR. (CCl_4): 1,10 (d, $J=7$, 3 H); 1,2–1,7 (br., 12 H); 2,25 (m, 2 H); 3,60 (s, 3 H); 3,70 (m, 1 H). – MS.: 187 ($M^+ - 15$, < 1), 185 ($M^+ - 17$, < 1), 87 (100).

$\text{C}_{11}\text{H}_{22}\text{O}_3$ (202,30) Ber. C 65,31 H 10,96% Gef. C 65,28 H 10,97%

9-Pentadecanolid (12). 278 mg (1,08 mmol) **10** und 308 mg (1,40 mmol) Di(2-pyridyl)disulfid wurden in 1 ml Benzol gelöst, 368 mg (1,40 mmol) Triphenylphosphin dazugegeben, 60 Min. bei RT. gerührt und dann mit 20 ml abs. Benzol verdünnt. Dann wurde die gelbe Lösung des Thioesters mittels einer Motorkolbenspritze innerhalb von 4 Std. kontinuierlich durch den Rückflusskühler zu einer siedenden Lösung von 6 mmol AgClO_4 in 70 ml Benzol⁷⁾ gegeben (Ölbad 140°), wobei der Thioester durch das kondensierte Lösungsmittel im Kühler nochmals stark verdünnt wurde, und noch 15 Min. weitergekocht. Das erkaltete Gemisch wurde abfiltriert, der Niederschlag mit wenig Benzol gewaschen, das Filtrat i.V. eingedampft und der Rückstand an 50 g Kieselgel mit Benzol chromatographiert: 182 mg (76%) **12**, Rf 0,55, Sdp. 85°/0,02 Torr und 13 mg (5%) Cyclodimere, Rf 0,33. – IR. (CCl_4): u.a. 1730. – NMR. (CCl_4): 0,89 (m, 3 H); 1,0–2,6 (br., 24 H); 4,84 (m, 1 H). – MS.: 240 (M^+ , 2), 98 (100).

$\text{C}_{15}\text{H}_{28}\text{O}_2$ (240,39) Ber. C 74,95 H 11,74% Gef. C 75,14 H 11,89%

(±)-9-Decanolid (= *Phoracantholid I*; **11**). 9-Hydroxydekansäure-methylester wurde zu **9** verseift und die ölige Säure, 339 mg (1,80 mmol), mit 510 mg (2,32 mmol) Di(2-pyridyl)disulfid und 630 mg (2,40 mmol) Triphenylphosphin in 1,5 ml Benzol 60 Min. umgesetzt. Dann wurde der Thioester wie oben während 4 Std. zu einer siedenden Lösung von 10 mmol AgClO_4 in 110 ml Benzol gegeben und das Lacton durch Chromatographie mit Hexan/Essigester 9:1 isoliert: 218 mg (71%) **11**, Sdp. 80°/9 Torr. –

⁷⁾ 6 ml 1M AgClO_4 -Lösung in Toluol wurden zu 100 ml Benzol in der Cyclisierungsapparatur gegeben und 30 ml abdestilliert.

IR. (CCl₄): u.a. 1725. - NMR. (CCl₄): 1,23 (*d*, *J* = 6, 3 H); 1,0-2,5 (14 H); 4,96 (*m*, 1H). - MS.: 170 (*M*⁺, 2), 155 (5), 152 (16), 98 (100), 84 (61), 83 (25), 82 (27), 69 (19), 56 (29), 55 (67), 43 (32), 42 (39), 41 (57).

C₁₀H₁₈O₂ (170,25) Ber. C 70,54 H 10,66% Gef. C 70,63 H 10,63%

(±)-*cis*-4-*Decen*-9-*olid* (= *Phoracantholid J*; 7). *cis*-9-Hydroxy-4-decensäure-methylester (5) wurde zu 6 verseift und die ölige Säure, 312 mg (1,67 mmol), mit 530 mg (2,40 mmol) Di(2-pyridyl)disulfid und 630 mg (2,40 mmol) Triphenylphosphin in 1,5 ml Benzol 60 Min. umgesetzt. Dann wurde der Thioester wie oben während 4 Std. zu einer siedenden Lösung von 10 mmol AgClO₄ in 110 ml Benzol gegeben und das Lacton durch Chromatographie mit Hexan/Essigester 9:1 isoliert: 208 mg (74%) 7, Sdp. 80°/9 Torr. - IR. (CCl₄): u.a. 1730. - NMR. (CCl₄): 1,24 (*d*, *J* = 7, 3 H); 1,1-1,5 (br., 2 H); 1,6-2,0 (br., 4 H); 2,0-2,9 (br., 4 H); 5,05 (*m*, 1H); 5,30-5,50 (br., 2 H). - MS.: 168 (*M*⁺, 49), 150 (29), 126 (42), 113 (84), 108 (58), 85 (74), 81 (52), 71 (100), 68 (71), 67 (100), 55 (77), 54 (74).

C₁₀H₁₆O₂ (168,24) Ber. C 71,39 H 9,59% Gef. C 71,36 H 9,65%

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

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] *M. Stoll & A. Rouvé*, *Helv.* 18, 1087 (1935).
- [2] *H. Hunsdiecker & H. Erlbach*, *Chem. Ber.* 80, 129 (1947).
- [3] *C. Galli, G. Illuminati, L. Mandolini & P. Tamborra*, *J. Amer. chem. Soc.* 99, 2591 (1977).
- [4] *E. J. Corey & K. C. Nicolaou*, *J. Amer. chem. Soc.* 96, 5614 (1974); *T. Mukaiyama, M. Usui & K. Saigo*, *Chemistry Letters* 1976, 49; *T. Mukaiyama, K. Narasaka & K. Kikuchi*, *ibid.* 1977, 441; *T. Kurihara, Y. Nakajima & O. Mitsunobu*, *Tetrahedron Letters* 1976, 2455; *H. Vorbrüggen & K. Kroliekiewicz*, *Angew. Chem.* 89, 915 (1977); vgl. Übersicht über Makrolidsynthesen, *K. C. Nicolaou*, *Tetrahedron* 33, 683 (1977).
- [5] a) *H. Gerlach & A. Thalmann*, *Helv.* 57, 2661 (1974); *ibidem*, *ibid.* 60, 2866 (1977); b) *H. Gerlach, K. Oertle & A. Thalmann*, *Helv.* 59, 755 (1976).
- [6] *B. P. Moore & W. V. Brown*, *Austral. J. Chemistry* 29, 1365 (1976).
- [7] *J. Colonge & R. Gelin*, *Bull. Soc. chim. France* 23, 797 (1954).
- [8] *T. Wakamatsu, K. Akasaka & Y. Ban*, *Tetrahedron Letters* 1977, 2755.
- [9] *G. W. Cannon, R. C. Ellis & J. R. Leal*, *Org. Synth. Coll. Vol.* 4, 597 (1963).
- [10] *R. C. Elderfield, C. B. Cremer, O. Birnstein, M. S. Kupchan & G. Cortes*, *J. Amer. chem. Soc.* 69, 1258 (1947).
- [11] *H. Lindlar & R. Dubois*, *Org. Synth. Coll. Vol.* 5, 880.
- [12] *W. H. Lycan & R. Adams*, *J. Amer. chem. Soc.* 51, 625 (1929).
- [13] *E. J. Corey & J. W. Suggs*, *Tetrahedron Letters* 1975, 2647.