

Tabelle 1. ¹H-NMR-Daten von (1), (2), (4) und (7) (CDCl₃, 400 MHz, TMS als innerer Standard), ¹³C-NMR-Daten von (1) und (7) (CDCl₃) sowie weitere physikalische Daten von (1), (2) und (4).

¹ H-NMR (δ-Werte) [a]				
	(1)	(2)	(4)	(7)
1-H	5.39 ddd	5.35 d(br)	1.65–1.35 m	2.79 dddd
2α-H	2.01 m	2.2 m		1.98 m
2β-H	1.95 m	1.95 m		1.73 m
3-H	1.41 m	1.65–1.5 m	2.1–1.9 m	1.65–1.35 m
4-H				
5-H	—	—	2.34 d(br)	—
6α-H	1.56 dd	1.58 dd	1.62 m	1.98 m
6β-H	2.34 ddd	2.10 ddd		1.73 m
7-H	3.05 dddd	2.98 dddd	2.78 dddd	—
8α-H	1.70 dddd	1.41 dddd	1.62 m	—
8β-H	2.20 dddd	1.79 d(br)	2.0 m	—
9α-H	2.07 d(br)	2.33 d(br)	1.62 m	8.38 s
9β-H	2.38 dddd	2.2 m		
13-H	8.46 d	8.39 s	8.40 s	—
14-H	0.88 s	0.95 s	0.78 s	—
15-H	0.89 s	0.84 d	4.76 ddd	—
			4.44 ddd	—

¹³ C-NMR (δ-Werte)				
(1)		(7)		
C-1 122.0	C-7 41.1	C-1 36.7	C-7 173.0	
C-2 29.1	C-8 29.2	C-2,6 29.3	C-8 159.0	
C-3 26.6	C-9 25.5	C-3,5 24.8	C-9 146.7	
C-4 34.0	C-10 144.5	C-4 25.6		
C-5 37.7	C-11 174.9			
C-6 41.1	C-12 158.4			
	C-13 147.4			
	C-14 15.4			
	C-15 19.5			

Sonstige Daten

(1), IR (CCl₄): ν = 1840, 1588 cm⁻¹ (Cyclopropanon); MS: m/e = 216.151 (M⁺, 14%), 201 (M – CH₃, 13), 188 (M – CO, 13), 173 (201 – CO, 45), 131 (173 – CH₃CH=CH₂, Retro-Diels-Alder-Spaltung, 69), 91 (C₃H₇⁺, 100); [α]_D²⁴ = –78 (λ = 589 nm), –81 (578), –93 (546), –161 (436) (c = 0.65, CHCl₃); (2), IR (CCl₄): ν = 1830, 1585 cm⁻¹ (Cyclopropanon); MS: m/e = 216.151 (M⁺, 12%); (4), IR (CCl₄): ν = 1835, 1600 cm⁻¹; MS: m/e = 216.151 (M⁺, 3%), 201 (11), 188 (21), 173 (45), 91 (100); [α]_D²⁴ = +22 (λ = 589 nm), +24 (578), +25 (546), +34 (436) (c = 0.1, CHCl₃).

[a] Kopplungskonstanten J [Hz]: (1): 1,2α = 1,9 = 2; 1,2β = 5; 2,9 = 2; 4,15 = 6,2; 6α,6β = 14; 6α,7 = 6; 6β,7 = 2,5; 6β,8β = 2,5; 7,8α = 4,5; 7,8β = 8β,9α = 8β,9β = 2,4; 7,13 = 1,5; 8α,9α = 4,5; 8α,9β = 8α,8β = 13; 9α,9β = 14; (2): 1,2 = 5; 4,15 = 6,5; 6α,6β = 13,5; 6α,7 = 11; 6β,7 = 3,5; 6β,8β = 2; 7,8α = 13; 7,8β ≈ 1; 8α,8β = 8α,9β = 13; 8α,9α = 4; 9α,9β = 15; (4): 3,15 = 5,15 = 15,15' ≈ 1,5; 5,6β = 12,5; 6α,7 = 7,8α = 4; 6β,7 = 7,8β = 12,5; (7): 1,2α = 1,6α = 3,5; 1,2β = 1,6β = 9,5.

Die veränderten Kopplungen für 7-H zeigen, daß der Cyclopropanon-Rest hier äquatorial angeordnet sein muß. Die ¹H-NMR-Daten von (2) (Tabelle 1) sind denen von (1) sehr ähnlich. Nur die chemischen Verschiebungen von 6-H und 8-H sind etwas anders als die entsprechenden von (1), da durch die veränderte Stereochemie die Abschirmungs-Effekte sich anders auswirken, wie Dreiding-Modellen zu entnehmen ist. (1), (2) und (4) sind die ersten natürlich vorkommenden Cyclopropanon-Derivate.

Experimentelles

Die oberirdischen Pflanzenteile wurden mit Ether-Petrol-ether (1:2) extrahiert und die Extrakte durch Säulenchromatographie und weiter durch DC (SiO₂) aufgearbeitet. 1,5 kg oberirdische Teile von *Telekia speciosa* gaben 25 mg (1) und 3 mg (4) [DC: Ether-Petrol-ether (1:1)], 650 g oberirdische Teile von *Lychnophora passerina* 10 mg (1) und 6 mg (2), während aus 100 g Wurzeln 8 mg (1) und 6 mg (2) isoliert wurden. (1) und (2) sind farblose Öle.

(7): Zu 100 mg (5) (hergestellt aus 1,1-Dibrom-2-cyclohexylethylen mit *n*-Butyllithium bei –78 °C und anschließende Umsetzung mit Chlor(trimethyl)silan) in 5 cm³ CHCl₃ gab man 15 mg Benzyl(triethyl)ammoniumchlorid und tropfte unter Rühren bei 20 °C 5 cm³ 50 proz. NaOH-Lösung hinzu. Nach 2 h goß man in 100 cm³ H₂O, nahm in Ether auf und reinigte den Eindampfdruckstand durch DC (Ether); Ausbeute 60 mg (5) und 8 mg (7).

Eingegangen am 28. November 1980 [Z 710]

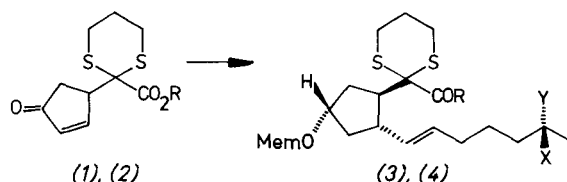
- [1] F. Bohlmann, J. Jakupovic, A. Schuster, *Phytochemistry* 20, (1981), im Druck.
- [2] G. Höfle, W. Steglich, *Synthesis* 1972, 619.
- [3] F. Bohlmann, C. Zdero, M. Silva, *Phytochemistry* 16, 1302 (1977).
- [4] E. V. Dehmlo, R. Zeisberg, S. S. Dehmlo, *Org. Magn. Reson.* 7, 418 (1975).
- [5] P. Crabbé, H. Carpio, E. Velarde, J. H. Fried, *J. Org. Chem.* 38, 1478 (1973).
- [6] R. Breslow, L. J. Altman, *J. Am. Chem. Soc.* 88, 504 (1966).

Die Stereospezifität der Brefeldin-A-Cyclisierung^[**]

Von Peter Raddatz und Ekkehard Winterfeldt^[*]

Professor Hans Herloff Inhoffen
zum 75. Geburtstag gewidmet

Bei unserer Totalsynthese des Brefeldins A^[1] sind die epimeren Alkohole (3) und (4) sowie deren Silylether (3a) und (4a) wichtige Zwischenprodukte.



- (1), R = C₂H₅ (3), R = OC₂H₅, X = OH, Y = H
 (2), R = Mem (4), R = OC₂H₅, X = H, Y = OH
 (3a), R = OC₂H₅, X = OSi(CH₃)₂C(CH₃)₃, Y = H
 (4a), R = OC₂H₅, X = H, Y = OSi(CH₃)₂C(CH₃)₃
 (3b), R = Mem, X = OSi(CH₃)₂C(CH₃)₃, Y = H
 (4b), R = Mem, X = H, Y = OSi(CH₃)₂C(CH₃)₃
 (3c), R = H, X = OSi(CH₃)₂C(CH₃)₃, Y = H
 (4c), R = H, X = H, Y = OSi(CH₃)₂C(CH₃)₃
 (3d), R = H, X und Y = H und OH

Sie können am einfachsten aus dem leicht herstellbaren Cyclopentenon-Derivat (1)^[2] durch Vinylcuprat-Addition der gesamten silylgeschützten Seitenkette an C-9 sowie anschließende Reduktions-Inversions-Sequenz^[1] mit ausgezeichnete Stereoselektivität erhalten werden. Führt man diese Sequenz mit dem entsprechenden Mem-Ester (4) durch, so ermöglicht die gute Komplexbildungsfähigkeit dieser speziellen Estergruppe^[3] in (3b) und (4b) die direkte Reduktion zum Gemisch der Aldehyde (3c)/(4c). Wittig-Kettenverlängerung, Verseifung und Silyletherspaltung erzeugen die Secosäure (5) als Epimerengemisch (C-15).

[*] Prof. Dr. E. Winterfeldt, Dipl.-Chem. P. Raddatz
Institut für Organische Chemie der Universität
Schneiderberg 1B, D-3000 Hannover

[**] 4. Mitteilung über Cyclopentenone. Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie unterstützt. – 3. Mitteilung: [1].

Obwohl für den entsprechenden 4-Mem-Ether hohe Stereospezifität der Lactonisierungsreaktion angegeben wird mit deutlicher Bevorzugung der natürlichen Konfiguration an C-15^[4], zeigte (5) bei der Lactonbildung nach *Mukaiyama* überhaupt keine Stereospezifität, d. h. die beiden C-15-epimeren Lactone (6a) und (6b) entstehen in exakt gleicher Menge.

Nachdem in neuerer Zeit mehrfach Wittig- oder Wittig-Horner-Cyclisierungen zum Aufbau mittlerer und großer Ringe angewendet wurden^[5], haben wir diese Cyclisierungsmöglichkeiten auch für das 13-gliedrige Ringsystem des Brefeldins A überprüft.

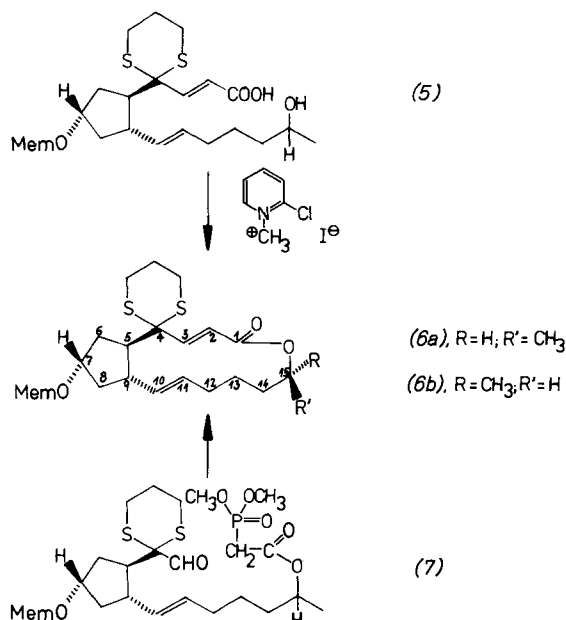


Tabelle 1. Einige physikalische Daten der Verbindungen (6) und (5b).

(6), IR (CCl ₄): 1735, 1720, 1200, 910 cm ⁻¹ ; ¹ H-NMR (CDCl ₃ , 90 MHz): δ= 1.23 (3 H, d, J=6.5 Hz), 1.31 (6 H, t, J=7 Hz), 1.45–2.75 (18 H, m), 2.95 (2 H, d, J=21 Hz), 3.41 (3 H, s), 3.62 (4 H, m), 4.18 (4 H, q), 4.18 (1 H, m), 4.71 (2 H, s), 4.9 (1 H, m), 5.3 (2 H, m), 8.87 (1 H, s); MS (250 °C): M ⁺ fehlt, 582 (M ⁺ –28, 5%), 505 (15.5), 492 (14), 473 (19.5), 434 (15), 309 (17.5), 279 (12.5), 198 (54.5), 187 (64.5), 179 (39), 151 (26.5), 123 (31), 89 (25), 59 (100); Hochauflösung ber. 582.2449, gef. 582.2449 (M ⁺ –28)
(5b), IR (CCl ₄): 1715, 1630 cm ⁻¹ ; ¹ H-NMR (CDCl ₃ , 90 MHz): δ= 1.24 (3 H, d, J=6.5 Hz), H-15, 1.25–2.5 (14 H, m), 2.5–3.25 (4 H, m, Thioether), 3.34 (3 H, s, Mem-Ether, O–CH ₃), 3.65 (4 H, m, Mem-Ether, O–CH ₂ –CH ₂ –O), 4.13 (1 H, m, H-7), 4.71 (2 H, s, Mem-Ether, O–CH ₂ –O), 4.95 (1 H, m), 5.2 (2 H, m, unaktiv. Olefin), 6.13 (1 H, d, J=15.5 Hz), 6.70 (1 H, d, J=15.5 Hz, aktiv. Olefin); MS (70 °C): 455 (M ⁺ –1, 9.5%), 427 (2), 380 (5), 350 (195), 274 (12), 149 (45.5), 89 (100), 59 (86); Hochauflösung ber. 455.1926, gef. 455.1924 (M ⁺ –1)

Dazu wurde in (3c)/(4c) der Silylether gespalten und mit der DCCD-Technik das Phosphonat (7) erzeugt, das als C-15-Epimerengemisch mit Natriumhydrid deprotoniert wurde und dabei cyclisierte (Tabelle 1). Nach 8 h bei Raumtemperatur isolierte man ein Lacton, das nach den NMR-Daten mit hoher Selektivität (10:1) dem Epimer (6b) entspricht (Tabelle 1). Die von uns bereits beschriebene Sequenz: Thioketalspaltung, Reduktion, Mem-Etherspaltung führte in der Tat zum 4-epi-15-epi-Brefeldin A. Der nicht cyclisierte Anteil kann aufgrund der höheren Polarität des Phosphonats abgetrennt, verseift und an der Hydroxygruppe als Silylether geschützt werden. Der so erhaltene angereicherte Aldehyd (3c) läßt sich auf dem oben angegebenen Weg kettenverlängern und ergibt bei der Lactonisierung Brefeldin A.

Hier liegt also ein Fall einer kinetischen Epimerentrennung der stereoisomeren C-15-Alkohole vor, und es ist be-

merkenswert, daß das Phosphonat mit natürlicher Konfiguration an C-15 erst nach mehreren Tagen bei Raumtemperatur zu Cyclisierungsprodukten führt. Versucht man, diesen Prozeß durch Temperaturerhöhung zu beschleunigen, so tritt beträchtliche Verharzung ein. Somit wird also bei der Phosphonat-Cyclisierung eine Abhängigkeit von der Konfiguration an C-15 registriert – interessanterweise jedoch im umgekehrten Sinne wie bei der Corey-Cyclisierung.

Arbeitsvorschrift

(7): 740 mg (1.72 mmol) (3d) werden in 20 cm³ wasserfreiem Dichlormethan gelöst und mit 320 mg (1.9 mmol) Dimethoxyphosphorylessigsäure, 395 mg (1.9 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid und 40 mg 4-(Dimethylamino)pyridin versetzt und 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Der Harnstoff wird abfiltriert. Das Filtrat wird mit CH₂Cl₂ aufgenommen und mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird an Silicagel chromatographiert (Laufmittel: Ether+5% CH₃OH); Ausbeute 905 mg (86%).

(6b): Unter N₂ werden 100 mg (0.16 mmol) (7) in 5 cm³ wasserfreiem Dimethoxyethan innerhalb von 8 h zu einer Suspension von 30 mg NaH in 25 cm³ wasserfreiem Dimethoxyethan getropft. Nach 1 h Rühren bei Raumtemperatur wird die Reaktionslösung mit 0.3 cm³ Eisessig versetzt und eingedampft. Der Rückstand wird mit Ether aufgenommen, mit gesättigter NaHCO₃-Lösung und Wasser gewaschen, mit MgSO₄ getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird an Silicagel chromatographiert (Laufmittel: Ether); Ausbeute 21–26 mg (28–36%).

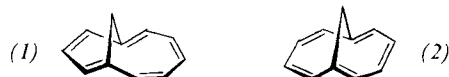
Eingegangen am 19. Dezember 1980 [Z 716]

- [1] Y. Köksal, P. Raddatz, E. Winterfeldt, *Angew. Chem.* 92, 486 (1980); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 19, 472 (1980).
- [2] Y. Köksal, V. Osterthun, E. Winterfeldt, *Justus Liebigs Ann. Chem.* 1979, 1300.
- [3] R. E. Ireland, W. J. Thompson, *Tetrahedron Lett.* 1979, 4705.
- [4] E. J. Corey, R. H. Wollenberg, *Tetrahedron Lett.* 1976, 4701.
- [5] K. B. Becker, *Tetrahedron Rep.* 86, 1717 (1970); G. Stork, E. Nakamura, *J. Org. Chem.* 44, 4011 (1979).

Einfache Synthese von „Homoazulen“ (1,5-Methano[10]annulen)^[**]

Von Lawrence T. Scott, William R. Brunsvold, Mark A. Kirms und Ihsan Erden^[*]

Die Chemie der Annulene, die besonders von *Vogel* et al. während der letzten zwei Jahrzehnte bearbeitet wurde, hat viel zum heutigen Verständnis der cyclischen Konjugation in nichtbenzoiden Systemen beigetragen^[1]. *Masamune* und *Brooks* konnten 1977 1,5-Methano[10]annulen (1) syntheti-



sieren^[2], ein Isomer des von *Vogel* et al. hergestellten Stammkohlenwasserstoffs (2). Wir fanden einen neuen Weg, auf dem (1) in größeren Mengen herstellbar ist (Schema 1)^[3].

[*] Prof. Dr. L. T. Scott, Dr. W. R. Brunsvold, M. A. Kirms, Dr. I. Erden
Department of Chemistry, University of Nevada
Reno, Nevada 89557 (USA)

[**] Diese Arbeit wurde von der National Science Foundation, den National Institutes of Health (Grant NCI-CA-23488) und dem Petroleum Research Fund unterstützt.