

### 309. Eine neuartige Fragmentierung bicyclischer Enoläther Verfahren zur Darstellung macrocyclischer Lactone

von J. Becker und G. Ohloff

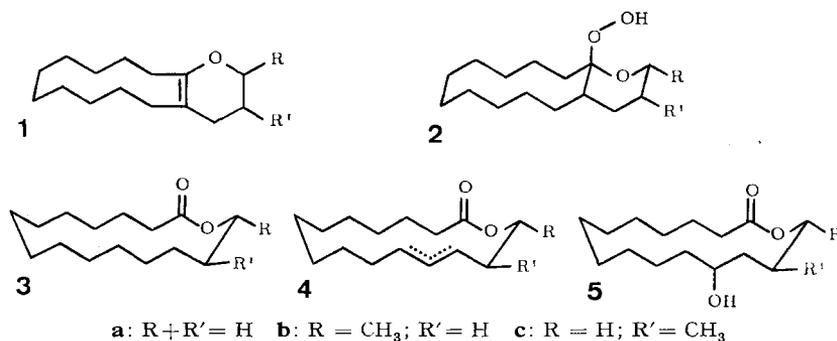
*Firmenich & Cie*, Forschungslaboratorium, Genf

Herrn Dr. Roger Firmenich zum 65. Geburtstag gewidmet

(14. X. 71)

*Summary.* Vicinal  $\alpha$ -hydroperoxy-tetrahydropyranyl ethers annelated to cyclododecane are smoothly converted by homolytic fission in about 75% yield to a mixture of the macrocyclic lactones **3**, **4**, and **5**. Based on this observation, an economically feasible synthesis of Exaltolide<sup>1)</sup> (> 65% yield) has been developed. The mechanism of this new  $\beta$ -fragmentation reaction is discussed.

Macrocyclische Ringketone sind heute auf einfachem Wege [1] [2] über das wohlfeile Cyclododecanon leicht zugänglich geworden. So werden auf diese Weise bereits in technischem Maßstab u. a. Exalton und Muscon hergestellt [3].



Da entsprechende Lactone ebenfalls eine bedeutende Rolle unter den macrocyclischen Riechstoffen spielen [4], wollen wir unserem Prinzip [1] folgend an dieser Stelle über eine einfache und in technischem Maßstab erprobte Synthese des Exaltolids sowie entsprechender macrocyclischer Lactone berichten.

Es wurde nämlich gefunden, dass die vom Cyclododecanon abgeleiteten Dihydropyranerivate **1** bei der Behandlung mit 30-proz.  $H_2O_2$  in saurer Lösung glatt und praktisch quantitativ in die entsprechenden kristallinen Monohydroperoxyacetale **2** übergehen. Tropft man nun **2** gelöst in Chloroform und 2-Propanol bei Raumtemperatur in eine wässrige Lösung von  $Na_2SO_3$  und  $NaHSO_3$  im Verhältnis von ungefähr 5:1, dann findet eine exotherme Reaktion statt, in deren Verlauf das Ausgangsmaterial vollständig verschwindet. Bei der Umsetzung von **1a** bildete sich beispielsweise in über 90-proz. Ausbeute ein Gemisch, das aus 50% Exaltolid (**3a**), 25% Dehydro-cyclopentadecanolid (**4a**), 8% 12-Hydroxy-cyclopentadecanolid (**5a**)

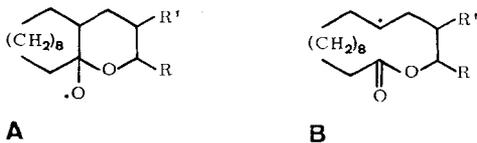
<sup>1)</sup> Registered trade mark of *Firmenich & Cie*.

und 17% Dihydropyranderivat **1a** bestand. Durch Hydrierung dieses Gemisches in Gegenwart von *Raney*-Nickel kann **4a** praktisch vollständig in **3a** überführt werden, ohne dass dabei **1a** vom katalytisch erregten Wasserstoff angegriffen wird.

Zu dem gleichen Resultat gelangt man bei der Fragmentierung der in 14- oder 15-Stellung durch Methylgruppen substituierten Hydroperoxy-acetale **2c** und **2b**. (+)-15-Methyl-cyclopentadecanolid-(1, 15) (**3b**) wurde vor kurzem als Inhaltsstoff des Galbanumöls erstmals in der Natur aufgefunden [5]. Das 14-Methylacton **3c** wollen wir wegen der strukturellen Verwandtschaft mit dem Muscon (3-Methyl-1-cyclopentadecanon) sowie seiner besonderen Bedeutung als neuer Riechstoff mit dem Trivialnamen Muscolid belegen.

Als letztes Beispiel für die Darstellung macrocyclischer Lactone mit Hilfe der neuen Fragmentierungsreaktion sei das 14-Methyl-cyclotetradecanolid-(1, 14) aufgeführt, das auf dem prinzipiell gleichen Wege wie **3** über die  $H_2O_2$ -Additionsverbindung von **6**, allerdings mit etwas geringerer Ausbeute, zugänglich ist.

*Reaktionsmechanismus.* Der Fragmentierungsmechanismus der Hydroperoxy-acetale **2** ist noch weitgehend ungeklärt. Die Reaktion scheint durch die Homolyse der Sauerstoff-Sauerstoff-Bindung ausgelöst zu werden, zumal die Fragmentierung im gleichen Sinne auch in Gegenwart von wasserstoffaktiviertem *Raney*-Nickel abläuft. Das dabei entstehende Alkoxyradikal **A** scheint ebenfalls durch thermische Zersetzung des *t*-Butylperoxy-acetals in siedendem Xylol gebildet zu werden<sup>2)</sup>. Die Stabilisierung des bicyclischen Sauerstoffradikals **A** findet offenbar unter Fragmenten-

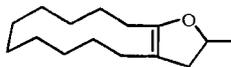


tionierung der Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung in 1,15-Stellung über das macrocyclische C-Radikal **B** statt. Unter Disproportionierung geht **B** in ein Gemisch von gesättigten und ungesättigten Lactonen **3** bzw. **4** über. Starke Wasserstoffdonatoren, wie z. B. Chloroform, beeinflussen die Absättigung des Radikals **B**, was durch die erhöhte Bildung von **3** angezeigt wird. Die Kombination eines Hydroxyradikals mit **B** kann schliesslich zu den Hydroxylactonen **5** führen. Damit scheint der Übergang von bicyclischen Peroxyacetalen **2** in macrocyclische Lactone ähnlich zu verlaufen wie die bekannte Bildung von Cyclododecanonderivaten aus vicinalen Oxydecalin-Radikalen durch  $\beta$ -Fragmentierung [7].

*Die bicyclischen Enoläther 1 und 6.* Zur Darstellung des Dihydropyranyläthers **1a** unterwirft man  $\alpha$ -Äthoxycarbonyl-cyclododecanon einer *Michael*-Addition mit Acrolein. Danach wird das rohe Reaktionsgemisch mit  $NaBH_4$  behandelt, wobei die eingeführte Oxopropylgruppe selektiv zur Hydroxypropylgruppe reduziert wird. Decarboxylierende Verseifung und anschliessende Behandlung mit saurer Diatomeenerde oder Benzolsulfonsäure<sup>2)</sup> in Toluol zur Rückfluss lieferte reines 13-Oxabicyclo[10.4.0]hexadec-1(12)-en (**1a**) in 75-proz. Ausbeute. Führt man diese Reak-

<sup>2)</sup> Vgl. weitere Beispiele unter [6].

tionsfolge mit Methacrolein oder aber mit Methylvinylketon durch, dann gelangt man in ebenso einfacher Weise zu den entsprechenden Methylhomologen **1a** und **1b**. Allerdings wird im Falle von **1b** nur eine Ausbeute von etwa 45% erreicht.

**6**

Der Aufbau des Dihydrofuran-Derivats **6** aus Äthoxycarbonyl-cyclododecanon beginnt mit der Alkylierung von Allylbromid. Unter Bildung eines sek. Alkohols lässt sich daraufhin die endständige Doppelbindung der eingeführten Propenylseitenkette in über 80-proz. Ausbeute nach *Markownikow* hydratisieren. Durch Behandlung mit saurer Diatomeenerde wird schliesslich der bicyclische Enoläther **6** erhalten.

### Experimenteller Teil

*Allgemeines.* Alle Smp. sind unkorrigiert. – Die analytische und präparative Gas-Chromatographie erfolgte mit einem *Varian-Aerograph*-Gas-Chromatographen, Modell 1740.

Die IR.-Spektren wurden mit einem *Perkin-Elmer*-Spektralphotometer Modell A 21 aufgenommen. Wenn nichts anderes vermerkt, wurden die Verbindungen flüssig oder als unterkühlte Schmelzen zwischen zwei Kochsalz-Platten gemessen.

Die Dünnschicht-Chromatogramme wurden an käuflichen Silicagel-Platten «*Merck*» angefertigt mit einer Mischung von Benzol und Äthylacetat in verschiedenen Verhältnissen als Laufmittel. Die Entwicklung erfolgte mittels Anisaldehyd und 5-proz.  $H_2SO_4$  in Äthanol bei ca. 120°. Die Wanderungsgeschwindigkeiten sind in Rf-Werten angegeben, so dass die Verbindungen in dieser Arbeit untereinander vergleichbar sind.

Die Mikroanalysen wurden in unserem analytischen Laboratorium (Leitung Dr. *F. Gautschi*) ausgeführt.

1. *13-Oxabicyclo[10.4.0]hexadec-1(12)-en (1a).* – a) *2-Äthoxycarbonyl-cyclododecan-1-on.* In einen 4-l-Dreihalskolben, versehen mit Rührwerk, Tropftrichter und Destillationsbrücke, bringt man eine Mischung aus 1440 g (12,2 Mol) Kohlensäure-diäthylester und 216 g (4 Mol) Natriummethylat ein und tropft dazu unter einem Vakuum von 80 Torr bei 45–55° eine Lösung von 364 g (2 Mol) Cyclododecanon in 480 g (4,06 Mol) Kohlensäure-diäthylester. Der dabei entstandene Alkohol wird mit dem überschüssigen Kohlensäureester (1239 g) während 6 Std. langsam abdestilliert. Danach giesst man das Gemisch unter starkem Rühren in ein Gemisch aus 5 l Eiswasser, 400 ml Eisessig und 1,5 l Toluol. Nach 15 Min. dekantiert man und extrahiert die wässrige Schicht nochmals mit 1,5 l Toluol. Die vereinigte organische Schicht wird mit Wasser neutral gewaschen und danach vom Lösungsmittel durch Destillation unter vermindertem Druck befreit. Der Rückstand (518 g) ergab durch Destillation über eine kurze Kolonne 480 g (94,3%) reines 2-Äthoxycarbonyl-cyclododecan-1-on vom Siedebereich 130–135°/0,1 Torr. Konstanten: Smp. 26°;  $n_D^{20} = 1,4798$ ;  $d_4^{20} = 1,027$ ; Esterzahl gef. 222,0 (ber. 220,5); Oximzahl gef. 212,8 (ber. 220,5).

b) *2-(3'-Hydroxypropyl)-cyclododecan-1-on.* In einem 4-l-Vierhalskolben, versehen mit Rührwerk, Rückflusskühler, Thermometer und Tropftrichter, lässt man zu einer Lösung von 15 g Natriummethylat in 2 l Methanol 763 g (~3 Mol) 2-Äthoxycarbonyl-cyclododecan-1-on laufen, kühlt diese Mischung auf etwa 0° und tropft unter starkem Rühren eine Lösung von 196 g (3,5 Mol) Acrolein in 300 ml Methanol zu. Nach 1½ Std. hatte sich nach dünnschicht-chromatographischer Analyse der gesamte Keto-ester (Rf 0,55) umgesetzt (*Michael*-Addukt: Rf 0,39). Danach gibt man während 2 Std. unter Rühren und ebenfalls bei 0° (exotherme Reaktion!) 30 g (0,79 Mol) Natriumborhydrid in kleinen Portionen zu, wobei nach Dünnschicht-Chromatogramm einzig 2-Äthoxycarbonyl-2-(3'-hydroxypropyl)-cyclododecan-1-on (Rf 0,23) entsteht. Das Reaktionsgemisch wird direkt mit 330 ml (3,3 Mol) 30-proz. wässriger Natronlauge versetzt und anschliessend 3 Std. lang unter Rückfluss erhitzt. Während dieser Operation fällt das entstandene Natriumhydrogencarbonat aus, welches nach dem Abkühlen abgenutscht wird. Man wäscht den Filterkuchen

mehrmals mit Methanol, vereinigt das Filtrat mit der Reaktionslösung und destilliert das Lösungsmittel im Rotationsverdampfer unter leicht reduziertem Druck ab. Der zurückbleibende Sirup wird in 2 l Toluol aufgenommen und mehrfach mit Wasser gewaschen. Nach Trocknen über wasserfreiem  $\text{MgSO}_4$  befreit man die organische Phase vom Lösungsmittel und fraktioniert den Rückstand durch Destillation über eine kurze Kolonne im Hochvakuum. Dadurch gewinnt man 609 g (84,3%) des 2-(3'-Hydroxypropyl)-cyclododecan-1-ons folgender Konstanten: Sdp. 160–165°/0,1 Torr; Smp. 35–37° (aus Petroläther 80–100°). IR.-Spektrum: 3420  $\text{cm}^{-1}$  (OH-Valenzschwingung); 1700  $\text{cm}^{-1}$  (C=O-Valenzschwingung).

$\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{O}_2$  (240,38) Ber. C 74,95 H 11,74% Gef. C 74,70 H 11,79%

2. 2-(2'-Methyl-3'-hydroxypropyl)-cyclododecan-1-on. Die unter 1 b beschriebene Reaktion, mit 245 g (3,5 Mol) Methacrolein anstelle von Acrolein durchgeführt, ergibt 626 g (82%) des methylhomologen Reaktionsproduktes als zähe Flüssigkeit vom Sdp. 163–166°/0,1 Torr. IR.-Spektrum: 3400  $\text{cm}^{-1}$  (OH-Valenzschwingung); 1700  $\text{cm}^{-1}$  (C=O-Valenzschwingung).

$\text{C}_{16}\text{H}_{30}\text{O}_2$  (254,11) Ber. C 75,54 H 11,89% Gef. C 75,45 H 11,75%

3. 2-(3'-Hydroxybutyl)-cyclododecan-1-on. Bei Verwendung von 245 g (3,5 Mol) Vinylmethylketon anstelle von Acrolein erhält man nach dem unter 1 b beschriebenen Verfahren 458 g (60%) eines wasserhellen zähen Sirups vom Sdp. 165–178°/0,1 Torr. IR.-Spektrum: 3450  $\text{cm}^{-1}$  (OH-Valenzschwingung); 1710  $\text{cm}^{-1}$  (C=O-Valenzschwingung).

$\text{C}_{16}\text{H}_{30}\text{O}_2$  (254,41) Ber. C 75,54 H 11,89% Gef. C 75,50 H 11,30%

4. 13-Oxabicyclo[10.4.0]hexadec-1(12)-en (**1a**). In einem 4-l-Dreihalskolben, versehen mit mechanischem Rührer, Rückflusskühler und Wasserabscheider, wird eine Mischung von 609 g (2,54 Mol) 2-(3'-Hydroxypropyl)-cyclododecan-1-on, 1 l Hexan und 60 g saurer Diatomeerde unter Rückfluss erhitzt. Nach 4 Std. hatten sich 46 ml (ber. 45,76 ml) Wasser abgeschieden. Nach dem Abkühlen filtriert man von den anorganischen Bestandteilen ab, wäscht mit Hexan nach und befreit die vereinigte organische Phase vom Lösungsmittel im Rotationsverdampfer. Durch fraktionierte Destillation an einer kurzen Kolonne im Hochvakuum werden 510 g (90,3%) des bei 118–120°/0,1 Torr siedenden bicyclischen Enoläthers **1a** als leicht gelbliches Öl gewonnen.  $n_D^{20} = 1,5067$ ;  $d_4^{20} = 0,9874$ . Nach gas-chromatographischer Analyse (3-m-Carbowax-Kolonne 20 M, 5-proz. beladen; Temp. 160°) ist das Produkt einheitlich. In seinem IR.-Spektrum erkennt man die für Enoläther charakteristische starke Absorptionsbande bei 1660  $\text{cm}^{-1}$  [8].

$\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{O}$  (222,36) Ber. C 81,02 H 11,78% Gef. C 80,90 H 11,84%

5. 14-Methyl-13-oxabicyclo[10.4.0]hexadec-1(12)-en (**1b**). Durch Behandlung von 2-(2-Methyl-3-hydroxypropyl)-cyclododecan-1-on mit saurer Diatomeerde wie unter 4 beschrieben erhält man den in 14-Stellung methylsubstituierten bicyclischen Enoläther **1b** in 90-proz. Ausbeute als farbloses, nach gas-chromatographischer Analyse (Temp. 180°, sonst wie unter 4 beschrieben) einheitliches Öl. Sdp. 120–122°/0,01 Torr;  $n_D^{20} = 1,5011$ ;  $d_4^{20} = 0,9579$ . Sein IR.-Spektrum zeigt die ausgeprägte Enoläther-Bande bei 1665  $\text{cm}^{-1}$ . Hinweise auf Absorptionen im Bereich von Hydroxyl- oder Carbonyl-Gruppen fehlten.

$\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{O}$  (236,39) Ber. C 81,29 H 11,94% Gef. C 81,41 H 12,03%

6. 15-Methyl-13-oxabicyclo[10.4.0]hexadec-1(12)-en (**1c**) entsteht in 80-proz. Ausbeute als farbloses Öl, wenn man 2-(3'-Hydroxybutyl)-cyclododecan-1-on nach dem unter 4 beschriebenen Verfahren mit saurer Diatomeerde behandelt. Sdp. 120–122°/0,1 Torr;  $n_D^{20} = 1,5037$ ;  $d_4^{20} = 0,9581$ . Das Präparat war gas-chromatographisch einheitlich (Bedingungen wie unter 5 beschrieben). Sein IR.-Spektrum zeigt die ausgeprägte Enoläther-Bande bei 1665  $\text{cm}^{-1}$ .

$\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{O}$  (236,39) Ber. C 81,29 H 11,94% Gef. C 81,23 H 12,01%

7. 14-Methyl-13-oxabicyclo[10.3.0]pentadec-1(12)-en (**6**). – a) 2-Allyl-2-äthoxycarbonyl-cyclododecan-1-on. In einem 4-l-Vierhalskolben mit mechanischem Rührwerk, Rückflusskühler, Thermometer und Tropftrichter wird zu einer Mischung von 59,4 g (1,1 Mol) Natriummethylat, 1800 ml Dimethylformamid und 254,3 g (1 Mol) 2-Äthoxycarbonyl-cyclododecan-1-on bei 50° im Lauf von 2 Std. eine Lösung von 133 g (1,1 Mol) Allylbromid in 200 ml Dimethylformamid getropft. Danach entfernt man das Lösungsmittel im Rotationsverdampfer unter vermindertem Druck, löst den Rückstand in 1 l Toluol, wäscht die organische Phase nacheinander mit 1 l 10-proz. Essigsäure und

Wasser neutral und destilliert das Toluol ab. So werden 284 g Rohprodukt erhalten, die nach Destillation im Hochvakuum 266,9 g (90%) erstarrendes Alkylierungsprodukt ergeben. Sdp. 128–131°/0,1 Torr; Smp. 58–60° (Petroläther 80–100°). Verseifungszahl gef. 188,5 (ber. 190,5); Oximzahl gef. 187,0 (ber. 190,5). – IR.-Spektrum: 1690  $\text{cm}^{-1}$  (C=O-Valenzschwingung der Ketogruppe; 1730  $\text{cm}^{-1}$  (C=O-Valenzschwingung der Estergruppe); 914  $\text{cm}^{-1}$  mit Oberschwingungen bei 1830 und 990  $\text{cm}^{-1}$  (CH-Deformationsschwingung); 1640  $\text{cm}^{-1}$  (C=C-Valenzschwingung).

b) 2-Allyl-cyclododecan-1-on. In einem Gefäss wie unter 7a beschrieben erhitzt man unter Rühren und Rückfluss eine Mischung von 545 g (1,85 Mol) 2-Allyl-2-äthoxycarbonyl-cyclododecan-1-on, 1,5 l Äthanol und 300 ml 30-proz. wässriger Natronlauge. Nach 3 Std. wird das Lösungsmittel im Rotationsverdampfer im Vakuum einer Wasserringpumpe abdestilliert. Die Lösung des Rückstands in 1 l Toluol wird mit Wasser neutral gewaschen, über wasserfreiem  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Es verbleiben 410 g, die durch Destillation im Hochvakuum 390 g (94%) eines nach gas-chromatographischer Analyse (1,7-m-Carbowax-Kolonnen, 15-proz., 200°,  $\text{N}_2$ ) einheitlichen wasserklaren Öls ergeben. Sdp. 98–120°/0,1 Torr;  $n_D^{20} = 1,4898$ ;  $d_4^{20} = 0,9407$ . – IR.-Spektrum: 910  $\text{cm}^{-1}$  (1825  $\text{cm}^{-1}$  Oberschwingung), 990 und 1640  $\text{cm}^{-1}$  (–CH=CH<sub>2</sub>); 1700  $\text{cm}^{-1}$  (C=O-Valenzschwingung der Ketogruppe). Anzeichen für das Vorhandensein einer Äthoxycarbonylgruppe fehlten.

c) 2-(2'-Hydroxypropyl)-cyclododecan-1-on. In ein Gefäss wie unter 7a beschrieben tropft man während 1½ Std. bei +10° auf 2000 g 90-proz. Schwefelsäure unter starkem Rühren 390 g (1,75 Mol) 2-Allyl-cyclododecan-1-on. Nach weiteren 1½ Std. Rühren wird die Mischung unter Rühren auf 3 kg Eiswürfel gegossen. 10 Min. später extrahiert man mit Äthylacetat, wäscht die organische Phase mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser neutral und trocknet sie unter wasserfreiem  $\text{MgSO}_4$ . Durch Entfernung des Lösungsmittels gewinnt man 400 g (94,5%) Hydroxyketon als viskosen hellgelben Sirup, der im Dünnschicht-Chromatogramm (Benzol/Äthylacetat 1:1; Entwicklungsreagenz Anisaldehyd) neben Spuren eines Produktes bei Rf 0,57 einen Hauptfleck bei Rf 0,38 hinterliess. Dieser wurde auf präparative Weise gewonnen und analysiert. IR.-Spektrum: 3400  $\text{cm}^{-1}$  (OH-Valenzschwingung); 1695  $\text{cm}^{-1}$  (C=O-Valenzschwingung). Anzeichen für das Vorhandensein einer Doppelbindung fehlten.



d) Enoläther 6. 24 g Benzolsulfonsäure (70-proz., wässrig) werden in einer unter 4 beschriebenen Apparatur mit 1,5 l Toluol bis zur Beendigung der Wasserabscheidung unter Rückfluss gekocht. Danach tropft man während 1½ Std. eine Lösung von 400 g rohem unter 7c beschriebenen 2-(2'-Hydroxypropyl)-cyclododecan-1-on in 600 ml Toluol zu. Nach weiteren 4 Std. Kochen hatte man 32 ml (107%) Wasser aufgefangen. Man kühlt ab, wäscht mit 10-proz. Sodalösung und Wasser neutral, trocknet über  $\text{MgSO}_4$  und befreit vom Lösungsmittel. Der Rückstand (375 g) wird im Hochvakuum fraktioniert destilliert, wobei 218,7 g (56% ber. auf 2-Allyl-cyclododecan-1-on) einer gas-chromatographisch einheitlichen (SOMB 10-proz., 1,7 m, 200°) Fraktion erhalten werden. Sdp. 70–72°/0,03 Torr;  $n_D^{20} = 1,4954$ ;  $d_4^{20} = 0,9479$ . IR.-Spektrum: 1690  $\text{cm}^{-1}$  (starke Absorption der Enoläther-Gruppierung). Absorptionen einer Carbonyl- bzw. Hydroxyl-Gruppe waren nicht zu beobachten.



8. 12-Hydroperoxy-13-oxabicyclo[7.0.0]hexadecan (2a). 669,9 g (3 Mol) Enoläther 1a in 3 l 90-proz. Essigsäure werden in einem 6-l-Dreihalskolben (Rührwerk, Thermometer, Tropftrichter) bei etwa 0° während 25 Min. mit einer Lösung von 660 g (5,3 Mol) 30-proz. Wasserstoffperoxid in 150 g 50-proz. Schwefelsäure versetzt. Nach weiteren 15 Min. nutsch man den entstandenen Kristallbrei ab, wäscht ihn mit 50-proz. Essigsäure und befreit ihn von Säure durch Waschen mit entmineralisiertem Wasser. Nach Trocknen im Vakuumschrank über Calciumchlorid bei Raumtemperatur verbleiben 700 g (92%) Hydroperoxid 2a als weisses Kristallpulver. Smp. 110–111° (Aceton); Zersetzungspunkt 140°; Rf = 0,29. IR.-Spektrum (KBr): 3300  $\text{cm}^{-1}$  (relativ scharfe Bande der  $\nu\text{OH}$ ). Die Schwingungen der  $\nu\text{C-O}$  und  $\nu\text{O-O}$  werden in dem komplizierten Spektrum von Gerüstschwingungen überlagert und sind daher schwer auszumachen. Die Enolätherbande war verschwunden.



9. *Bis-(13-oxabicyclo[10.4.0]hexadecan)-12-peroxid*. Lässt man die unter 8 beschriebene Umsetzung bei +15° ablaufen, dann erhält man 675 g (94%) eines bei 134–136° schmelzenden (Zers. bei 140°) Peroxids, das als Reaktionsprodukt stöchiometrischer Mengen von **1a** und **2a** aufgefasst werden muss. IR.-Spektrum (CHCl<sub>3</sub>): Banden bei 1075, 1097 und 1127 cm<sup>-1</sup> könnten der νC–O-Schwingung zugeordnet werden. Eine relativ starke Absorption sollte die νO–O-Schwingung darstellen. Banden im Bereich einer Hydroxylgruppe oder des Enoläthers waren nicht vorhanden.

C<sub>30</sub>H<sub>54</sub>O<sub>4</sub> (478,76) Ber. C 75,26 H 11,37% Gef. C 75,25 H 11,31%

10. *12-Hydroperoxy-14-methyl-13-oxabicyclo[10.4.0]hexadecan (2b)*. In 90-proz. Ausbeute entsteht Hydroperoxid **2b**, wenn man **1b** in der unter 8 beschriebenen Weise umsetzt. Smp. 102–104° (Aceton); Zersetzungspunkt 140°.

C<sub>16</sub>H<sub>30</sub>O<sub>3</sub> (270,41) Ber. C 71,07 H 11,18% Gef. C 70,95 H 11,08%

11. *12-Hydroperoxy-15-methyl-13-oxabicyclo[10.4.0]hexadecan (2c)*. Setzt man Enoläther **1c** mit 30-proz. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> bei 0° nach dem unter 8 beschriebenen Verfahren um, dann erhält man in 88-proz. Ausbeute das Hydroperoxid **2c**, als zähflüssiges, nicht kristallisierbares Öl, das direkt der unter 14 beschriebenen Zersetzungsreaktion unterworfen wurde.

12. *12-Hydroperoxy-14-methyl-13-oxabicyclo[10.3.0]pentadecan*. Enoläther **6** liefert bei der unter 8 beschriebenen analogen Umsetzung in 85-proz. Ausbeute das entsprechende Hydroperoxyderivat als kristalline Verbindung. Smp. 106–108° (Petroläther/Eisessig = 9:1). IR.-Spektrum (KBr): 3280 cm<sup>-1</sup> (νOH).

C<sub>15</sub>H<sub>28</sub>O<sub>3</sub> (256,38) Ber. C 70,27 H 11,01% Gef. C 70,18 H 10,90%

13. *12-t.-Butylperoxy-13-oxabicyclo[10.4.0]hexadecan*. Lässt man auf Enoläther **1a** anstelle von H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> nach dem unter 9 beschriebenen Verfahren die äquivalente Menge *t.*-Butylhydroperoxid einwirken, dann entsteht in über 90-proz. Ausbeute ein hellgelber, nicht zur Kristallisation neigender Sirup, welcher nach dünnenschicht-chromatographischer Analyse (Rf = 0,52; Benzol/Äthylacetat = 9:1) einheitlich ist und in dem die Ausgangsprodukte nicht mehr nachweisbar sind. Dieses Rohprodukt wurde ohne weitere Behandlung zur Fragmentierung<sup>3)</sup> verwendet.

14. *Fragmentierung von Hydroperoxid 2a*. In einem 20-l-Dreihalskolben mit Rührwerk, Thermometer und Tropftrichter tropft man zu einer Lösung von 375 g krist. Natriumsulfit und 70 g krist. Natriumhydrogensulfit in 1,5 l Wasser unter starkem Rühren eine Lösung von 700 g Hydroperoxid **2a** in 5 l Chloroform und 1,5 l 2-Propanol, wobei ein Kühlbad die Innentemperatur (exotherm!) auf 26–28° reguliert. Nach 2½ Std. war das gesamte Hydroperoxid **2a** in Reaktion gegangen, was durch laufende dünnenschicht-chromatographische Analyse und bis zum Verschwinden des Fleckes von Rf 0,29 kontrolliert worden ist. Danach dekantiert man die organische Phase von den anorganischen Bestandteilen ab, schüttelt sie zweimal mit 10-proz. Natriumhydrogencarbonat-Lösung aus und befreit sie vom Lösungsmittelgemisch. Man erhält 567 g eines zwischen 105 und 145°/0,1 Torr siedenden Gemisches, das nach gas-chromatographischer Analyse 50% Cyclopentadecanolid **3a** und 25% Dehydro-cyclopentadecanolid **4a** neben 8% 4-Hydroxy-cyclopentadecanolid **5a** und 17% Dihydropyranyläther **1a** enthielt. Die Isolierung dieser Komponenten gelang durch präparative Gas-Chromatographie oder in grösserem Maßstab durch fraktionierte Destillation. MS., IR.- und NMR.-Spektren des Hauptproduktes **3a** waren identisch mit den entsprechenden Aufnahmen des unserer Fabrikation entstammenden Exaltolids. Dihydropyranyläther **1a** wurde mit dem unter Versuch 4 dargestellten Präparat verglichen.

Eine Gruppe von vier Komponenten mit nur sehr schwer trennbaren Piken wechselnder Zusammensetzung erstarrte nach ihrer Abtrennung in der Kälte. IR.-Spektrum: 1735 cm<sup>-1</sup> (C=O-Valenzschwingung); 968 cm<sup>-1</sup> mit Oberschwingung bei 1940 cm<sup>-1</sup> (CH-Deformationsschwingung einer disubstituierten *trans*-Doppelbindung); 722 cm<sup>-1</sup> (CH-Deformationsschwingung einer disubstituierten *cis*-Doppelbindung).

C<sub>15</sub>H<sub>26</sub> (238,36) Ber. C 75,58 H 10,99% Gef. C 75,50 H 11,10%

Bei der katalytischen Hydrierung (s. Versuchsbedingungen weiter unten) nahm dieses Lactongemisch die für eine Doppelbindung berechnete Menge Wasserstoff auf, unter Bildung eines gesättigten Lactons, das mit dem Exaltolid identisch war. Es handelt sich daher bei den vier ungesättigten Lactonen um Stereoisomere, deren Doppelbindung in Δ<sup>11</sup>- bzw. Δ<sup>12</sup>-Stellung angeordnet sein sollten.

Das Produkt mit der längsten Retentionszeit, das ebenfalls durch fraktionierte Destillation der Fragmentierungsprodukte abgetrennt werden kann (Sdp. 135–140°/0,1 Torr), stellt nach seinem IR.-Spektrum (3450 cm<sup>-1</sup>, OH-Valenzschwingung; 1720 cm<sup>-1</sup>, C=O-Valenzschwingung der Lactonbande) ein Hydroxylacton dar. Es war stets verunreinigt mit dem 12-(3-Hydroxypropyl)-1,12-cyclododecanolid vom Smp. 50–51°. Durch Verseifung dieses Gemisches wird als einheitliches, schön kristallisiertes Produkt vom Smp. 92–92,5° die 12,15-Dihydroxy-pentadecansäure erhalten. C<sub>15</sub>H<sub>30</sub>O<sub>4</sub> (274,40) Ber. C 65,65 H 11,02% Gef. C 65,51 H 10,94%

567 g rohes Fragmentierungsprodukt von **2a** in 1,5 l Äthanol werden in Gegenwart von 90 g Raney-Nickel bei Raumtemperatur und unter barometrischem Druck hydriert. Nach der Aufnahme von 13 l Wasserstoff innerhalb von 17 Std. war die Hydrierung beendet. Das hydrierte Fragmentierungsprodukt wurde über eine hochwirksame Füllkörperkolonne im Vakuum fraktioniert, wodurch man 380 g (64,7%) gas-chromatographisch reines 1,15-Cyclopentadecanolid vom Smp. 35,5–35,8° neben 72 g reinem Dihydropropyranyläther **1a** gewann.

15. 15-Methyl-1,15-cyclopentadecanolid (**3b**). Aus 100 g Hydroperoxid **2b** wurden nach dem unter 14 beschriebenen Verfahren 40 g (41%) gas-chromatographisch reines Lacton **3b** erhalten (3 m Carbowax 20 M; 180°; N<sub>2</sub>). Sdp. 96–98°/0,1 Torr; n<sub>D</sub><sup>20</sup> = 1,4700; d<sub>4</sub><sup>20</sup> = 0,9399. IR. Spektrum: 1730 cm<sup>-1</sup> (νC=O).

C<sub>18</sub>H<sub>30</sub>O<sub>2</sub> (254,41) Ber. C 75,54 H 11,89% Gef. C 75,70 H 12,00%

16. 14-Methyl-1,15-cyclopentadecanolid = Muscolid (**3c**). Aus 1,9 kg (7,3 Mol) Hydroperoxid **2b** gewinnt man nach der unter 14 beschriebenen Umsetzung 1 kg (54%) gas-chromatographisch (Bedingungen wie unter 15) reines Lacton **3c**. Sdp. 97–99°/0,1 Torr; n<sub>D</sub><sup>20</sup> = 1,4728; d<sub>4</sub><sup>20</sup> = 0,9499. IR.-Spektrum: 1733 cm<sup>-1</sup> (νC=O).

C<sub>18</sub>H<sub>30</sub>O<sub>2</sub> (254,41) Ber. C 75,54 H 11,89% Gef. C 75,38 H 11,75%

17. 14-Methyl-1,14-cyclotetradecanolid. Aus 100 g Hydroperoxid des Versuches 12 erhält man nach der unter 14 beschriebenen Arbeitsweise 30 g (32%) des entsprechenden, gas-chromatographisch (Bedingungen wie unter 15) reinen Lactons. Sdp. 92–94°/0,1 Torr; n<sub>D</sub><sup>20</sup> = 1,4703; d<sub>4</sub><sup>20</sup> = 0,9462. IR.-Spektrum: 1725 cm<sup>-1</sup> (νC=O).

C<sub>15</sub>H<sub>28</sub>O<sub>2</sub> (240,38) Ber. C 74,95 H 11,74% Gef. C 74,78 H 11,57%

#### LITERATURVERZEICHNIS

- [1] G. Ohloff, J. Becker & K. H. Schulte-Elte, *Helv.* **50**, 705 (1967).
- [2] A. Eschenmoser, D. Felix & G. Ohloff, *Helv.* **50**, 708 (1967).
- [3] G. Ohloff, *La France et ses Parfums* **13**, 146 (1970).
- [4] G. Ohloff in «Fortschritte der chemischen Forschung», Springer-Verlag Berlin-Heidelberg-New York, Bd. **12**, H. 2, 185 (1969).
- [5] Y. R. Naves, *Parf. Cosm. Savons* **12**, 586 (1969).
- [6] J. Becker & G. Ohloff, *Dtsch. Offenlegungsschr.* 2026056 und Schweizer Patentgesuch Nr. 7865/70 v. 27. 5. 1970.
- [7] M. Lj. Mihailović, M. Stefanović, Lj. Lorenc & M. Gašić, *Tetrahedron Letters* **1964**, 1867; M. A. Akhtar & S. Marsh, *J. chem. Soc. (C)* **1966**, 1185; M. Lj. Mihailović, Lj. Lorenc, M. Gašić, M. Rogić, A. Melera & M. Stefanović, *Tetrahedron* **22**, 2345 (1966).
- [8] A. F. Thomas & M. Stoll, *Chemistry & Ind.* **1963**, 1491.