

95. Eine chiral ökonomische¹⁾ Totalsynthese von (*R*)- und (*S*)-Muskon via Epoxysulfoncyκλοfragmentierung

von Quirico Branca und Albert Fischli

Pharmazeutische Forschungsabteilung der *F. Hoffmann-La Roche & Co., AG.*, Basel

In memoriam Prof. Dr. Dr. h.c. *Hans Schmid*

(7. II. 77)

A chiral economic synthesis of (*R*)- and (*S*)-muscone using the cyclofragmentation of epoxysulfones

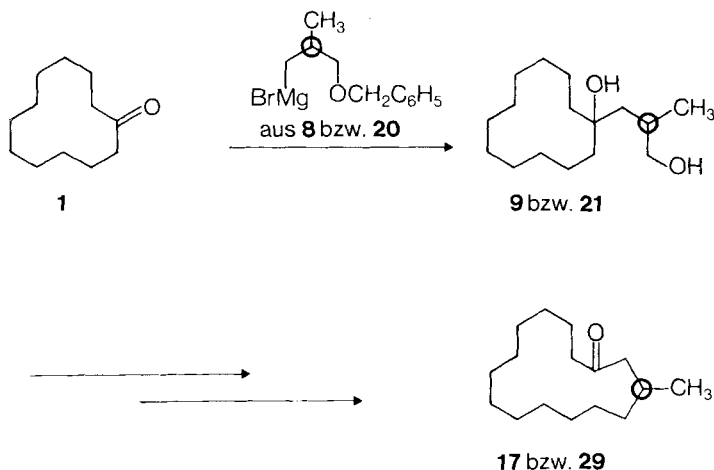
Summary

Starting with isobutyric acid (**2**) and using a microbiological oxidation with *pseudomonas putida* (*S*)- β -hydroxy-iso-butyric acid (**3**) has been prepared. From this «pseudosymmetrical» (see text) intermediate the two enantiomeric bromo derivatives **8** (*R*) and **20** (*S*) have been synthesized (*cf. scheme 4*) by altering the sequence of the reactions (*cf. scheme 3*). A Grignard reaction starting from the two bromo compounds **8** and **20** and from cyclododecanone **1** produced after hydrogenolysis the two enantiomeric dialcohols **9** and **21** (**1** + **8** \rightarrow **9**, **1** + **20** \rightarrow **21**, *cf. scheme 5*). The subsequent transformations led to the two enantiomeric olefin derivatives **12** and **24**. Oxidation of **12** with peracid produced a mixture of the two epoxy-sulfones **13** and **14** (*cf. scheme 6*). The olefin-derivative **24** was oxidized to the corresponding mixture of **25** and **26**. A one pot cyclofragmentation (*cf. [4]* and *scheme 6*) produced a mixture of (*E*)- and (*Z*)-3-methylcyclopentadec-4-en-1-one (**13** + **14** \rightarrow **15** + **16**, **25** + **26** \rightarrow **27** + **28**). The final hydrogenation led to natural (*R*)- and unnatural (*S*)-muscone (3-methylcyclopentadecanone). The achiral starting material has been transformed to the desired optically active target products without loss of material with undesired absolute configuration. The authors used the notion of chiral economic synthesis to characterize synthetic sequences with the above mentioned features.

Einleitung. – Aus Cyclododecanon **1** (vgl. *Schema 1*) und den beiden enantiomeren C₄-Bausteinen **8** bzw. **20** (vgl. *Schema 1* und *4*) lassen sich formal die beiden antipodalen Dialkohole **9** bzw. **21** herstellen. Werden nun diese beiden Dialkohole der bereits von uns früher veröffentlichten Reaktionssequenz [4] unterworfen, in welcher ein formelles Einschleiben von drei Kohlenstoffatomen in einen carbocyclischen Ring

¹⁾ Die Autoren bezeichnen diejenigen Totalsynthesen als chiral ökonomisch, die eine totale Transformation des achiralen Ausgangsmaterials zum angestrebten Enantiomeren erlauben. Vgl. dazu: [1] [2] [3].

Schema 1



via Epoxysulfoncyclofragmentierung beschrieben wurde, können formal die beiden enantiomeren Muskone²⁾ **17** bzw. **29** hergestellt werden. Da während der ganzen hier skizzierten Reaktionsfolge die absolute Konfiguration des anfänglich eingeführten Chiralitätszentrums³⁾ (**8** bzw. **20**) nicht tangiert wird, kann die Möglichkeit einer chiral ökonomischen Synthese von (*R*)- und (*S*)-Muskon unter der Voraussetzung einer ebenfalls chiral ökonomischen Herstellung des Ausgangsbausteins **8** bzw. **20** ins Auge gefasst werden. Dabei wird das natürliche Hauptgeruchsprinzip⁴⁾ des männlichen Moschustiers, *Moschus moschiferus*, (*R*)-(-)-Muskon [8] zugänglich, dessen absolute Konfiguration durch Synthese [9] [10]⁵⁾ und ORD.-Studien [11] bewiesen wurde.

Das Problem bestand nun darin auf geeignete Weise die beiden anvisierten Bausteine **8** bzw. **20** (vgl. *Schema 4*) aus einem einzigen Vorläufer mit bestimmter absoluter Konfiguration herzustellen, dessen Struktur eine chemische Transformation sowohl zum Bromoäther **8** wie auch zur antipodalen Verbindung **20** zulässt. Gelingt es nun diesen Vorläufer auf chiral ökonomische Weise herzustellen, so ist für die ganze Reaktionssequenz bis hin zu den beiden enantiomeren Muskonen **17** und **29** ein chiral ökonomisches Prozedere garantiert. Wir machten dabei von einer der beiden im *Schema 2* skizzierten Hauptmöglichkeiten⁶⁾, nämlich der asymmetrischen Synthese (Fall B), Gebrauch, um zu einem chiral ökonomischen Syntheseweg zu gelangen. Bietet sich nun ein optisch aktiver Baustein an, und wird ausgehend von diesem Baustein die Herstellung eines späteren Zwischenproduktes in beiden antipodalen Formen

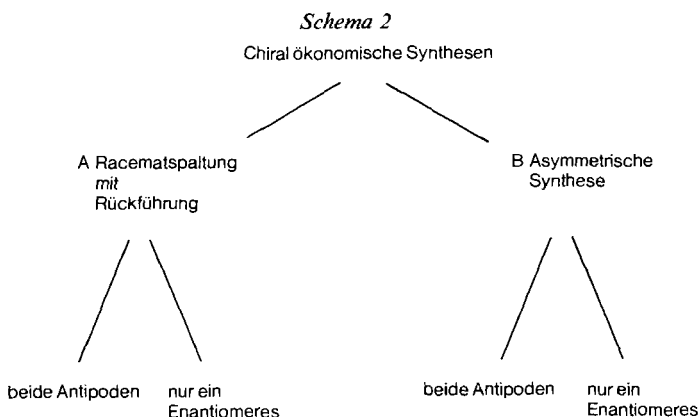
²⁾ 3-Methylcyclopentadecanon.

³⁾ Im *Schema 1* durch einen Kreis charakterisiert.

⁴⁾ Vgl. [5] [6] [7].

⁵⁾ In [10] sind sowohl für (-)-Muskon wie auch für (+)-Citronellal Strukturformeln mit nicht korrekter absoluter Konfiguration angegeben.

⁶⁾ Neben den im *Schema 2* angedeuteten Hauptwegen (Fall A und Fall B) bestehen formal weitere Möglichkeiten, die zu einer chiral ökonomischen Synthesesequenz führen können (vgl. [3]). Weitere Beispiele und Diskussion von *Schema 2*: vgl. [3].



angestrebt, stellt sich die Frage, welche geometrischen Kriterien muss eine Molekel erfüllen, um eine solche nach zwei antipodalen Strukturen hin gerichtete Transformation zulassen. Solche Anforderungen werden zum Beispiel von einer chiral asymmetrisch substituierten *meso*-Form⁷⁾ erfüllt. In diesem Falle haben wir aber eine andere der oben genannten speziellen *meso*-Form nahe verwandte Möglichkeit benutzt⁸⁾. Aus einer prochiralen Struktur des Typs I (vgl. *Schema 3*), bei welcher die beiden enantiotopen Substituenten durch schwarz ausgefüllte Kreise gekennzeichnet sind, führt eine Modifikation an einem der Substituenten zu einer racemischen Struktur vom Typus II⁹⁾. Wird aber die prochirale Struktur I auf chiral ökonomische Art (vgl. *Schema 2*) modifiziert, so resultiert ein einziges Enantiomeres des Typus II. Bei diesem Enantiomeren wird nun einer der restlichen Liganden weiter modifiziert (im *Schema 3* durch formales Anfügen des Restes B angedeutet), so dass eine Struktur vom Typus III ausgebildet wird. Durch weitere Umformung des ursprünglich enantiotopen, auf chiral ökonomischem Wege modifizierten Liganden ($-Y$, $+A$) wird nun der gewünschte Strukturtyp IV hergestellt.

Ausgehend vom gleichen Enantiomeren der Struktur II, kann auf der anderen Seite der im Schritte II \rightarrow III durch formales Anhängen des Restes B modifizierte Substituent nun zuerst zur Struktur V umgeformt werden (formales Anhängen des Restes A). Wird anschliessend der bei V ursprünglich enantiotope, modifizierte Substituent analog dem Schritt III \rightarrow IV behandelt ($-Y$, $+B$), so resultiert die zu IV antipodale Struktur VI.

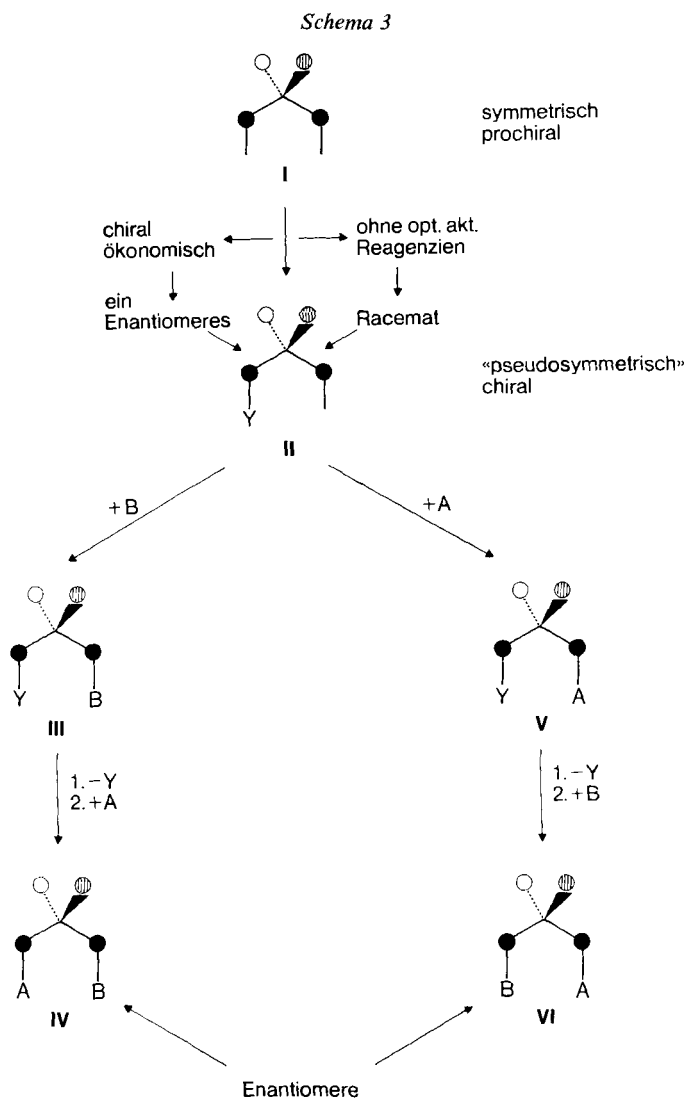
Die Autoren schlagen vor, eine chirale Struktur vom Typ II als pseudosymmetrisch zu bezeichnen. Eine solche erlaubt aus einem Antipoden beliebiger absoluter Konfiguration durch Wechsel der Reihenfolge rein chemischer Schritte zu beiden antipodalen Formen einer gewünschten Struktur zu gelangen.

Herstellung der beiden antipodalen C₄-Bausteine 8 und 20. Isobuttersäure **2** (vgl. *Schema 4*) wird durch *Pseudomonas putida* [14] zur β -Hydroxyisobuttersäure **3** der

⁷⁾ Vgl. [12] und weitere Beispiele in [3].

⁸⁾ Die hier gebrauchte Methodik wurde schon früher zur Herstellung von (*R*)- und (*S*)-Mevalactonen herangezogen [13a]. Eine andersartige Möglichkeit aus einer optisch aktiven Verbindung zu den beiden antipodalen Formen einer Zielmolekel zu gelangen ist in [13b] publiziert.

⁹⁾ Diese Modifikation wird durch formales Anhängen des (achiralen) Elements *Y* wiedergegeben.



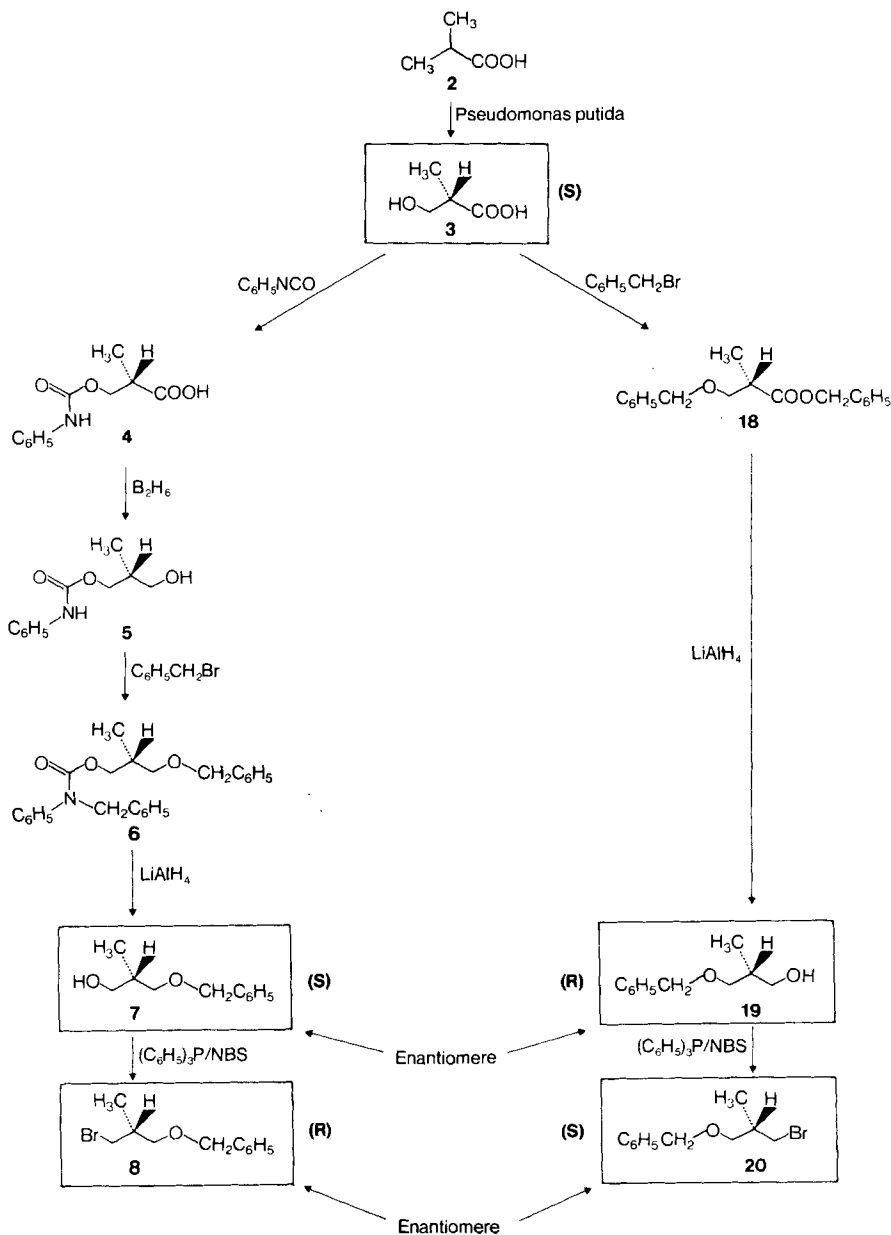
absoluten Konfiguration (*S*)-(+ [15] [16] oxydiert¹⁰). Dabei wird durch das Enzym spezifisch die *re*-ständige Methylgruppe in Isobuttersäure angegriffen. Die auf diese enantiospezifische¹¹) Weise¹²) hergestellte β -Hydroxyisobuttersäure genügt der Um-

¹⁰) Wir möchten an dieser Stelle Dr. *N. Cohen* & Dr. *G. Saucy*, Hoffmann-La Roche Inc. Nutley, N.J., USA, für das Überlassen gewisser Substanzen aus dieser Reihe sowie für entsprechende private und interne Informationen vielmals danken.

¹¹) Das kristalline Phenylurethanderivat **4** zeigte im NMR.-Spektrum in Gegenwart eines optisch aktiven Verschiebungsreagens ($\text{Eu}(\text{HFC})_3$) nur ein einziges Enantiomeres (e. e. (= Enantiomerenüberschuss) also $\geq 95\%$). Der Begriff e. e. gelangt immer gemäss der durch *Morrison & Mosher* [18] angegebenen Definition zur Anwendung.

¹²) Und damit auch auf chiral ökonomische Weise.

Schema 4



schreibung einer «pseudosymmetrischen» Molekel (Typ II im *Schema 3*) und kann gemäss dem in *Schema 3* skizzierten Verfahren in zwei antipodale Zwischenprodukte übergeführt werden. Um nun die Synthesesequenz links im *Schema 4* zu beschreiben, die zum bromierten Benzyläther **8** der absoluten Konfiguration *R* führt, wurde die (*S*)-Hydroxyisobuttersäure **3** mit Phenylisocyanat zum entsprechenden, kristallinen

Phenylurethan **4**¹³) umgesetzt, das seinerseits mit $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ zum Hydroxyurethan **5** reduziert wurde¹⁴)¹⁵). Sowohl das Urethanderivat **4** wie auch das Hydroxyurethan **5** wurde mit dem optisch aktiven Verschiebungsreagens ($\text{Eu}(\text{HFC})_3$) im NMR.-Spektrum auf seine optische Reinheit geprüft, wobei jeweils nur ein einziges Enantiomeres nachgewiesen wurde¹⁶). Die anschliessende zweifache Benzylierung mit Benzylbromid war aber unter vielen Bedingungen von partieller oder totaler Racemisierung begleitet. Dabei nehmen wir an, dass die «pseudosymmetrische» Struktur die Ausbildung eines intermediären, symmetrischen Cyclisierungsproduktes der Struktur VII zulässt, das nach Rücköffnung und Durchbenzylierung zu racemischem Dibenzylderivat **6** führt (vgl. Formel VII in *Tab. 1*). Nur unter ganz speziellen Bedingungen (Erhöhung der Konzentration des Katalysators, Tetrabutylammoniumjodid – s. *Tab. 1*, Versuche 13 und 14) konnte schliesslich das angestrebte Dibenzylderivat **6** in guter optischer Reinheit¹⁷) und in guter chemischer Ausbeute erhalten werden.

Ausgehend vom Hydroxyurethan **5** wurde mit Benzylbromid und mit 1,1 Mol.-Äquiv. Butyllithium in Hexamethylphosphorsäuretriamid/Äthylenglykoldimethyläther 1:1 ein Dibenzylderivat **6** erhalten, welches 30% racemisches Material enthielt (vgl. *Tab. 1*, Versuch 1)¹⁸). Entsprechende Versuche mit Thallium(I)-äthoxid führten zu total racemisiertem Produkt (Versuch 2). Natriumhydrid in Tetrahydrofuran im Überschuss (Versuch 3) und in äquimolaren Mengen (Versuch 4) führte in Gegenwart von katalytischen Mengen Tetrabutylammoniumjodid ebenfalls zu durchracemisiertem Dibenzylderivat **6**, wobei durch den vorhandenen Katalysator die Reaktionsgeschwindigkeit stark heraufgesetzt wurde. Verschiedene Gemische zwischen Tetrahydrofuran und Hexamethylphosphorsäuretriamid mit Butyllithium als Base und in Gegenwart von Tetrabutylammoniumjodid als Katalysator (Versuch 5, 7 und 8) führten zum partiell bzw. vollständig racemisierten Dibenzylderivat **6**. Interessanterweise reagierte der Ausgangsstoff in reiner Tetrahydrofuranlösung mit Butyllithium als Base und bei Vorhandensein von Tetrabutylammoniumjodid überhaupt nicht (Versuch 6). Eine Zweiphasenreaktion mit Benzol und 33proz. NaOH mit Tetrabutylammoniumjodid führte dann in guter chemischer Ausbeute zu einem Produkt **6**, das 30% racemisches Material aufwies (Versuch 9)¹⁹). Diese Reaktionsbedingungen wurden nun in der Folge, mit dem Ziel bei guter chemischer Ausbeute eine möglichst hohe optische Reinheit für das dibenzylierte Produkt **6** zu erhalten, abgewandelt. Eine weniger polare organische Phase (Versuch 10) verursachte aber einen höheren Racemisierungsgrad. Auch die Variation des Katalysatoranions (Versuch 11) oder eine Temperaturerhöhung (Versuch 12) zeigten nicht die angestrebten Auswirkungen.

¹³) Zur Bestimmung der absoluten Konfiguration der (*S*)-(+)-Hydroxyisobuttersäure wurden die chiroptischen Eigenschaften des Phenylurethans **4** herangezogen, das verglichen mit dem entsprechenden Antipoden (hergestellt aus (*R*)-Hydroxyisobuttersäure) eine gleich starke Drehung mit entgegengesetztem Vorzeichen zeigte (vgl. [15]).

¹⁴) Diese Reduktion lässt sich auch mit $(\text{CH}_3)_2\text{S} \cdot \text{BH}_3$ durchführen (vgl. [17]).

¹⁵) Dr. *N. Cohen* und Dr. *G. Saucy*, Hoffmann-La Roche Inc., Nutley, N.J. USA haben vor uns die Substanzen **4** und **5** hergestellt und in anderer Richtung weiterverarbeitet (interne Information).

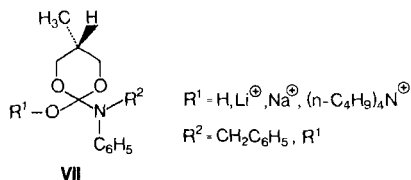
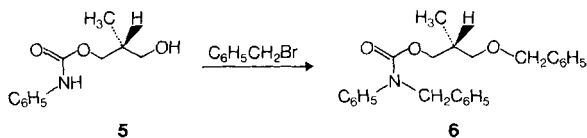
¹⁶) e. e. $\geq 95\%$.

¹⁷) Das unerwünschte Enantiomere ist im NMR.-Spektrum in Gegenwart von $\text{Eu}(\text{HFC})_3$ nicht mehr (e. e. $\geq 95\%$, 13)) oder nur ganz schwach erkennbar (e. e. $\geq 90\%$, 14)). Das Vorhandensein nicht freier Ionenpaare in Benzol sowie die kurze Verweilzeit solcher racemisierungsgefährdeter Zwischenprodukte, scheint unserer Meinung nach für die racemisierungsfreie Dibenzylisierung entscheidend zu sein.

¹⁸) Der e. e. wurde immer nach reduktiver Entfernung der Urethanschutzgruppe mit LiAlH_4 mittels $\text{Eu}(\text{HFC})_3$ im NMR.-Spektrum bestimmt. Vgl. auch die allgemeinen Bemerkungen am Anfang des praktischen Teils.

¹⁹) Vgl. [19] [20].

Tabelle I



Ver- such	Lösungsmittel	Base ^{b)} in Mol.-Äquiv.	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{Br}^{\text{b)}$ in Mol.-Äquiv.	Katalysator ^{b)} in Mol.-Äquiv.	optische Reinheit ⁱ⁾
1	HMPT/ $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 1:1	$n\text{-C}_4\text{H}_9\text{Li}^{\text{a)}$ (1,1) ^{b)}	2,05 ^{c)}	–	70%
2	Benzol ^{d)}	TiOC_2H_5 (2,0)	2,5 ^{e)}	–	rac.
3	THF	NaH (exc.)	1,0	$(n\text{-C}_4\text{H}_9)_4\text{NJ}$ (0,1) ^{f)}	rac.
4	THF	NaH (1,0)	4,6	$(n\text{-C}_4\text{H}_9)_4\text{NJ}$ (0,05)	rac.
5	THF/HMPT 1:1	$n\text{-C}_4\text{H}_9\text{Li}$ (1,0)	2,1	$(n\text{-C}_4\text{H}_9)_4\text{NJ}$ (0,8)	50%
6	THF	$n\text{-C}_4\text{H}_9\text{Li}$ (1,0)	2,1	$(n\text{-C}_4\text{H}_9)_4\text{NJ}$ (0,8)	– ^{g)}
7	THF/HMPT 5:1	$n\text{-C}_4\text{H}_9\text{Li}$ (1,0)	2,1	$(n\text{-C}_4\text{H}_9)_4\text{NJ}$ (0,8)	50%
8	THF/HMPT 10:1	$n\text{-C}_4\text{H}_9\text{Li}$ (1,0)	2,1	$(n\text{-C}_4\text{H}_9)_4\text{NJ}$ (0,15)	rac.
9	Benzol	33% NaOH	2,3	$(n\text{-C}_4\text{H}_9)_4\text{NJ}$ (0,07)	70%
10	Benzol/ Petroläther 2:1	33% NaOH	2,3	$(n\text{-C}_4\text{H}_9)_4\text{NJ}$ (0,07)	50%
11	Benzol	33% NaOH	2,5	$(n\text{-C}_4\text{H}_9)_4\text{NHSO}_4$ (0,07)	60%
12	Benzol	33% NaOH	2,5	$(n\text{-C}_4\text{H}_9)_4\text{NJ}$ (0,07) ^{h)}	60%
13	Benzol	33% NaOH	2,15	$(n\text{-C}_4\text{H}_9)_4\text{NJ}$ (0,25)	$\geq 95\%$
14	Benzol	33% NaOH	4,4	$(n\text{-C}_4\text{H}_9)_4\text{NJ}$ (0,13)	$\geq 90\%$

a) BuLi-Zugabe bei 0°.

b) Pro mol Edukt → 2 mol BuLi (= 1 Mol.-Äquiv.).

c) 6 Tage.

d) Unter Rückfluss.

e) In siedendem CH_3CN .

f) Pro mol Edukt → 2 mol Kat (= 1 Mol.-Äquiv.).

g) Keine Reaktion.

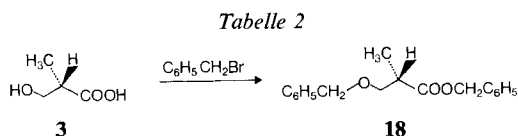
h) Bei 45°.

i) Enantiomerenüberschuss (e. e.) in %.

Nach reduktiver Entfernung der Urethangruppe mit Lithiumaluminiumhydrid konnte aus der Verbindung 6 in guter chemischer Ausbeute und mit hoher optischer Reinheit²⁰⁾ der Alkohol 7 der absoluten Konfiguration *S* (vgl. *Schema 4*) isoliert werden. Der Umsatz mit Triphenylphosphin und *N*-Bromosuccinimid führte darauf in guter Ausbeute zum (*R*)-Bromobenzyläther 8.

²⁰⁾ e. e. $\geq 95\%$.

Um die Synthesesequenz rechts im *Schema 4* zu beschreiben, die zu den antipodalen Verbindungen **19** und **20** führt, musste zuerst das Dibenzylderivat **18** hergestellt werden, was anfänglich ebenfalls zu Schwierigkeiten führte. Wie aus Tabelle 2 ersichtlich, führte eine Benzylierung mit Butyllithium und Benzylbromid bei 0°C in Hexamethylphosphorsäuretriamid/Äthylenglykoldimethyläther 2:1 zu einem partiell racemisierten Produkt **18** (1))²¹⁾. Ein ähnlicher Versuch, bei welchem Butyllithium bei –70°C zugegeben wurde, lieferte aber das gewünschte Produkt **18** in guter chemischer Ausbeute und in einer hohen optischen Reinheit (Versuch 2). Auch ein entsprechender Versuch mit Thallium(I)-äthoxid führte zur Verbindung **18**, die einen Enantiomerenüberschuss von $\geq 90\%$ zeigte.



Ver-such	Lösungsmittel	Base	C ₆ H ₅ CH ₂ Br ^{b)}	optische Reinheit ^{f)}
1	HMPT/CH ₃ OCH ₂ CH ₂ OCH ₃ 2:1	<i>n</i> -C ₄ H ₉ Li ^{a)} (1,2) ^{b)}	2,3	70%
2	HMPT/CH ₃ OCH ₂ CH ₂ OCH ₃ 1:1	<i>n</i> -C ₄ H ₉ Li ^{e)} (1,1)	2,0	$\geq 95\%$
3	Benzol ^{d)}	TlOC ₂ H ₅ (2,0)	3,1 ^{e)}	$\geq 90\%$

a) BuLi-Zugabe bei 0°.

b) Pro mol Edukt → 2 mol BuLi = 1 Mol.-Äquiv.

c) Zugabe bei –70°.

d) Unter Rückfluss.

e) In siedendem CH₃CN.

f) Enantiomerenüberschuss (e. e.) in %.

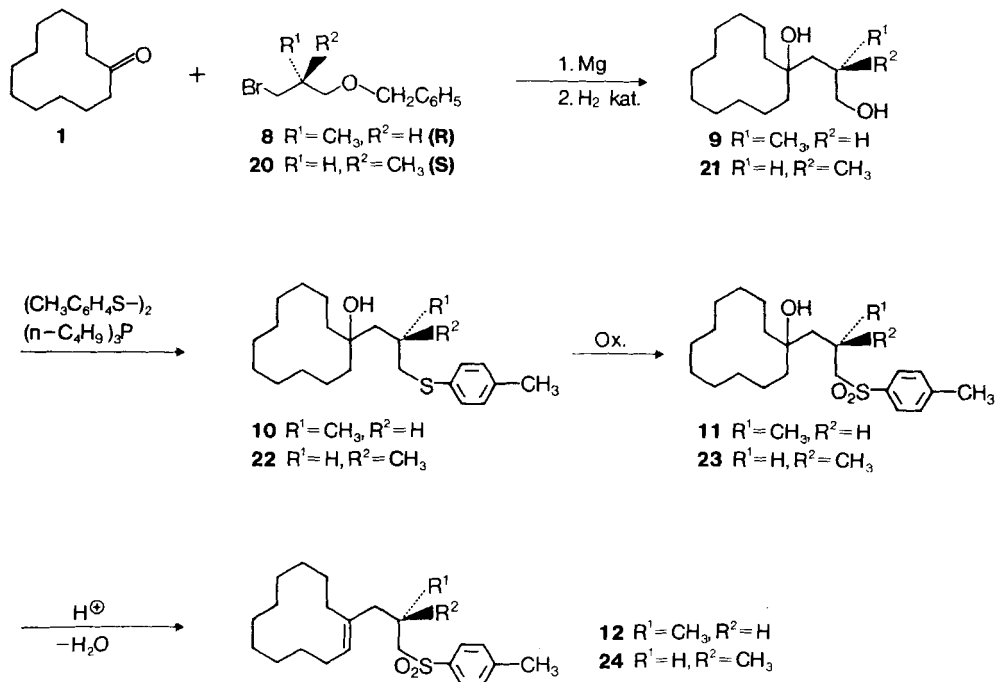
Die Reduktion des Esters **18** mit Lithiumaluminiumhydrid führte anschliessend in guter Ausbeute zum Alkohol **19**. Damit konnte auf diesem Wege der zur Verbindung **7** antipodale Alkohol **19** der absoluten Konfiguration *R* erhalten werden. Eine Behandlung mit Triphenylphosphin und *N*-Bromosuccinimid führte anschliessend in guter Ausbeute zum bromierten (*S*)-Benzyläther **20**. Damit waren die beiden antipodalen C₄-Bausteine hergestellt und die weitere Aufgabe bestand nun darin, diese beiden C₄-Synthone mittels einer Epoxysulfoncylofragmentierung [4] formal in eine der beiden direkt zum Carbonylkohlenstoffatom führenden C-C-Bindungen «einzuschieben». Auf einem solchen Wege könnte dann sowohl (*R*)- wie auch (*S*)-Muskon²²⁾ hergestellt werden.

Aufbau der Epoxysulfone und Cyclofragmentierung. – Ausgehend von Cyclo-dodecanon **1**, das auf einfachem [22] Wege zugänglich ist, und den beiden antipodalen C₄-Bausteinen **8** (*R*) und **20** (*S*), die mit Magnesiumspänen zu den entsprechenden Grignard-Verbindungen umgesetzt wurden, konnten nach einer Hydrogenolyse

²¹⁾ Der e. e. konnte beim Produkt **18** durch Zugabe von Eu(HFC)₃ im NMR.-Spektrum direkt bestimmt werden.

²²⁾ Zur Synthese von rac. 3-Methyl-cyclopentadecanon (Muskon) vgl. auch [21].

Schema 5



der intermediären Hydroxybenzyläther die beiden kristallinen und antipodalen Dialkohole **9** und **21** hergestellt werden²³⁾ (vgl. *Schema 5*). *Figur 1* zeigt die ORD.-Spektren der beiden enantiomeren Dialkohole **9** und **21**.

Im NMR.-Spektrum konnte sowohl bei **9** wie auch bei **21** nach Zusatz von optisch aktivem Verschiebungsreagens (Eu (HFC)₃) jeweils nur ein einziges Enantiomeres nachgewiesen werden. Zusätzlich wurden die beiden Dialkohole **9** und **21** nach Mosher mit (*R*)-(+)- α -Methoxy- α -trifluoromethyl-phenylessigsäure [26] verestert, wobei anhand der NMR.-Analyse der beiden diastereomeren Ester der optische Reinheitsgrad (e.e. > 95%) der Ausgangsalkohole (**9** und **21**) zusätzlich erhärtet werden konnte (vgl. *Fig. 2* und 3).

Mit Di-*p*-tolylsulfid und Tributylphosphin²⁴⁾ wurden anschliessend **9** zu **10** bzw. **21** zu **22** umgesetzt. Eine Oxydation mit Peressigsäure führte dann zu den beiden kristallinen Hydroxysulfonen **11** bzw. **23**, deren ORD.-Spektren in *Figur 1* abgebildet sind. Anschliessend wurde mit *p*-Toluolsulfonsäure in Benzol dehydratisiert, und das dabei intermediär jeweils entstehende Gemisch der drei möglichen Olefinsulfone wurde mit *p*-Toluolsulfonsäure in Benzol²⁵⁾ zu einem Gemisch der beiden endocyclischen Olefinsulfone isomerisiert. Nach fraktionierter Kristallisation isolierte

²³⁾ Die Ausbeuten dieser Umsetzung (**1** + **8** \rightarrow **9** bzw. **1** + **20** \rightarrow **21**) bewegten sich zwischen 58–65%, wobei bei problemloser Hydrogenolyse die Grignard-Reaktion für die Schwankungen verantwortlich war. Enantiomerenüberschuss sowohl bei **9** als bei **21**: $\geq 95\%$.

²⁴⁾ Vgl. die Analogie zu [23].

²⁵⁾ 48 Stunden in Benzol am Rückfluss (vgl. [4]).

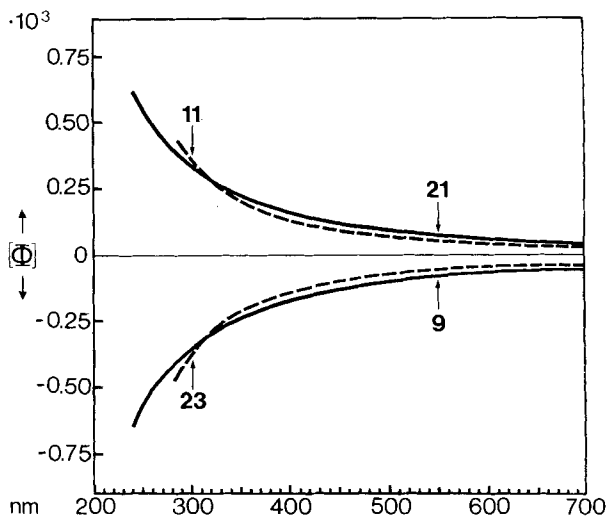


Fig. 1. ORD.-Spektren der Dialkohole **9** und **21** sowie der Hydroxysulfone **11** und **23** (siehe exper. Teil)

man jeweils das *E*-konfigurierte Olefinsulfon **12** bzw. **24**. Aus der nachisomerisierten Mutterlauge wurde nochmals kristallines Olefinsulfon **12** bzw. **24** isoliert²⁶⁾. Die beiden Olefinsulfone **12** bzw. **24** wurden darauf mit Peressigsäure zu einem Gemisch der beiden Epoxysulfone **13** und **14**²⁷⁾ (aus **12**) bzw. **25** und **26**²⁸⁾ (aus **24**) oxydiert, das gemäss unseren Erfahrungen direkt als Zweikomponentengemisch in einem Eintopfverfahren zu einem Gemisch von (*E*)- und (*Z*)-4-Muskenon cyclofragmentiert werden konnte (vgl. Schema 6)²⁹⁾. Zur Analyse wurden die beiden Gemische **13** und **14** bzw. **25** und **26** chromatographisch aufgetrennt und die einzelnen kristallinen Verbindungen in reiner Form charakterisiert. Ausgehend vom Epoxysulfongemisch **13** und **14**²⁷⁾ wurde mit Natriumamidsuspension in Toluol zu den intermediären, nicht isolierten Hydroxysulfonen cyclisiert, und anschliessend nach Zugabe von *t*-Butylalkohol, Hexamethylphosphorsäuretriamid und Kalium-*t*-butoxid zu einem Gemisch der beiden 4-Muskenone **15** und **16** fragmentiert. Ein analoges Vorgehen gestattete ausgehend vom Epoxysulfongemisch **25** und **26**²⁸⁾ die Isolierung des 4-Muskenongemisches **27** und **28**. Schliesslich führte eine katalytische Reduktion des 4-Muskenongemisches **15** und **16** bzw. **27** und **28** zu natürlichem bzw. unnatürlichem Muskon der absoluten Konfiguration *R* bzw. *S*. Die Figuren 4 und 5 zeigen die ORD.- und CD.-Spektren von (*R*)- und (*S*)-Muskon.

²⁶⁾ Vgl. [4].

²⁷⁾ Verhältnis: **13**:**14** \approx 2:1.

²⁸⁾ Verhältnis: **25**:**26** \approx 1:2.

²⁹⁾ Vgl. das Eintopfverfahren sowie die stereochemischen Aspekte dieser Epoxysulfoncylofragmentierung in [4].

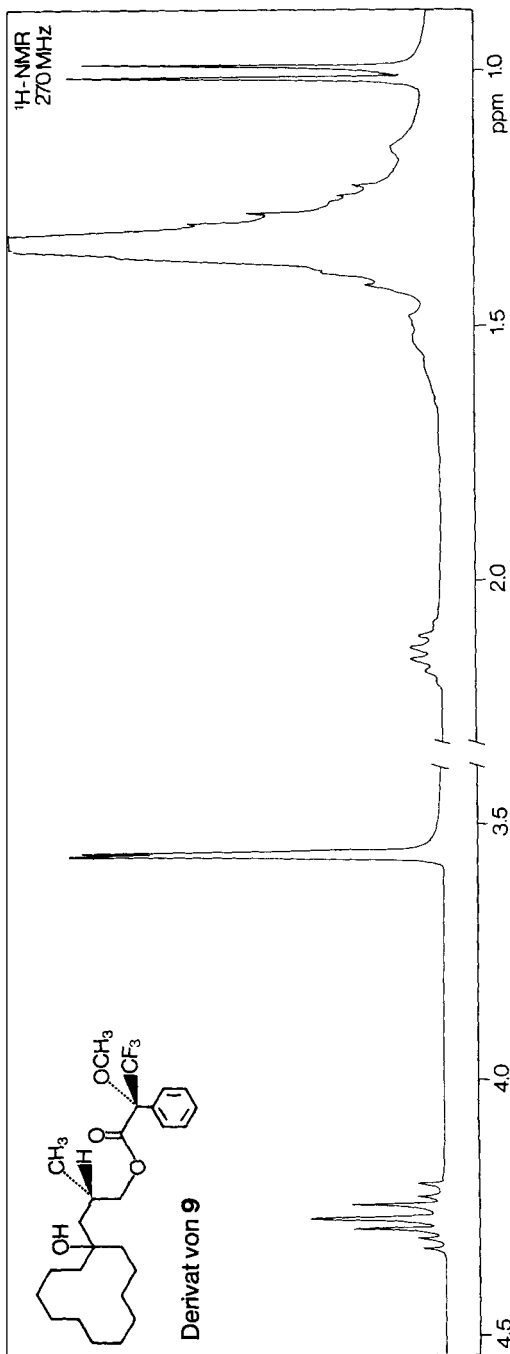


Fig. 2. Ausschnitte aus einem 270 MHz ¹H-NMR.-Spektrum des mit (R)-(+)- α -Methoxy- α -trifluormethyl-phenyllessigsäure veresterten Dialkohols **9**

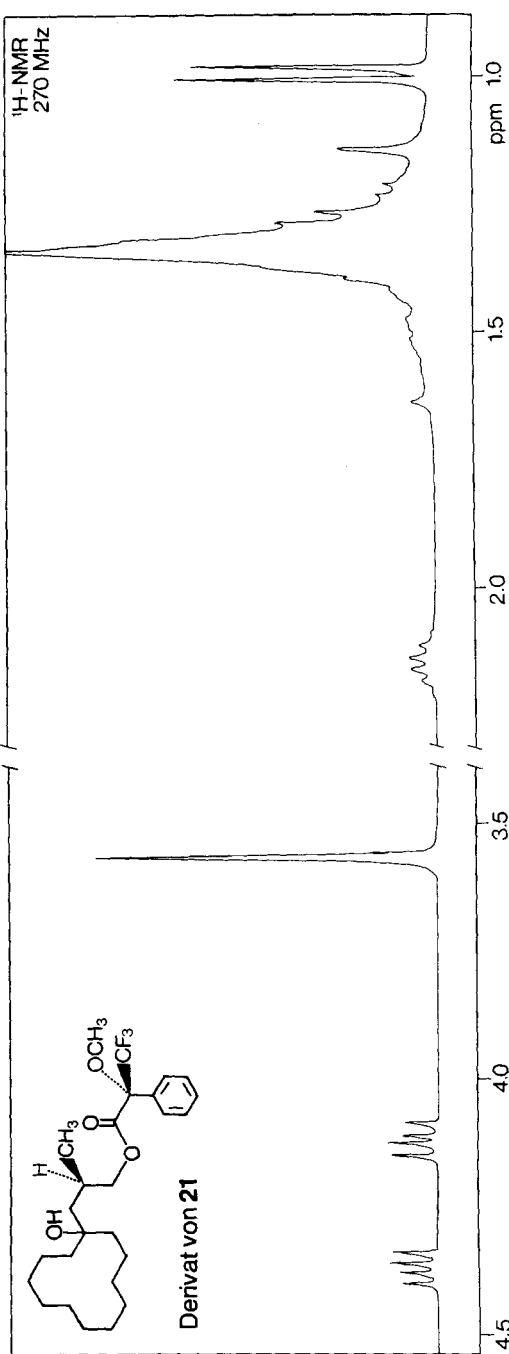
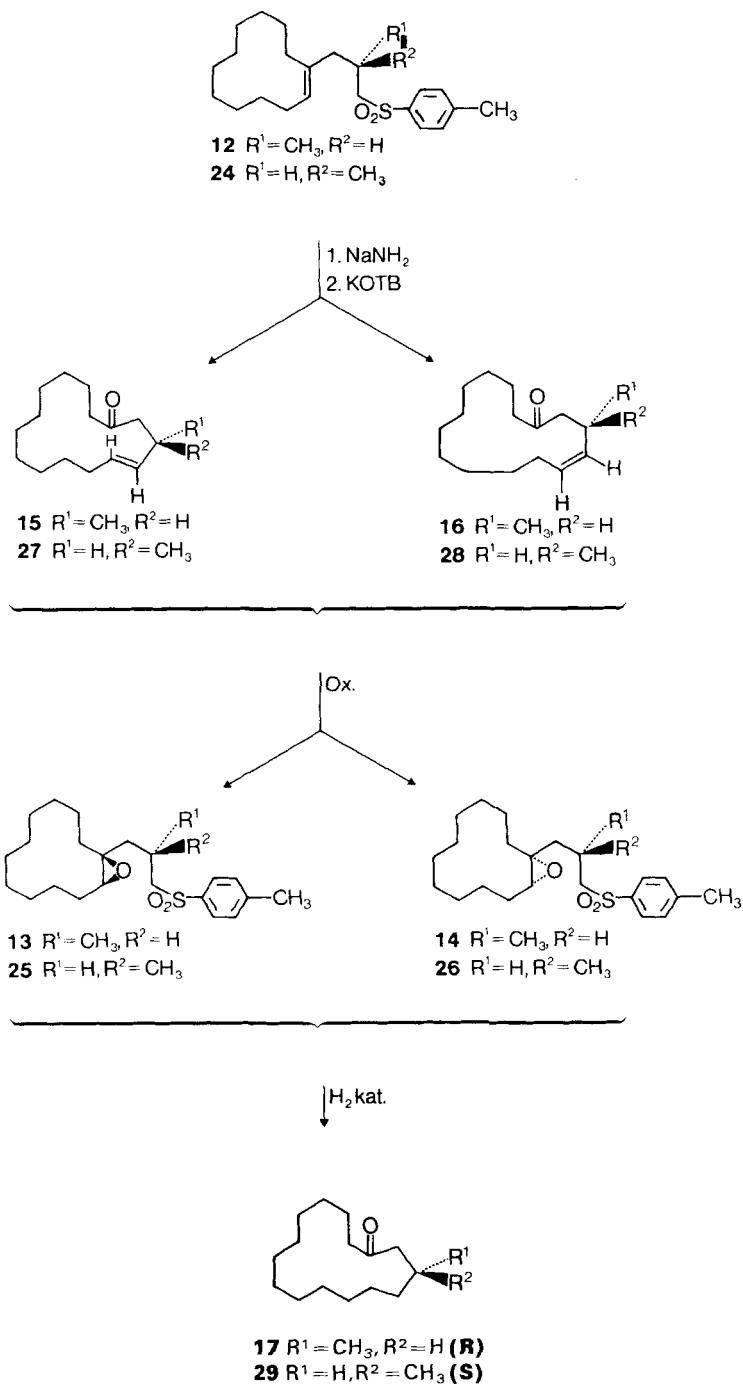
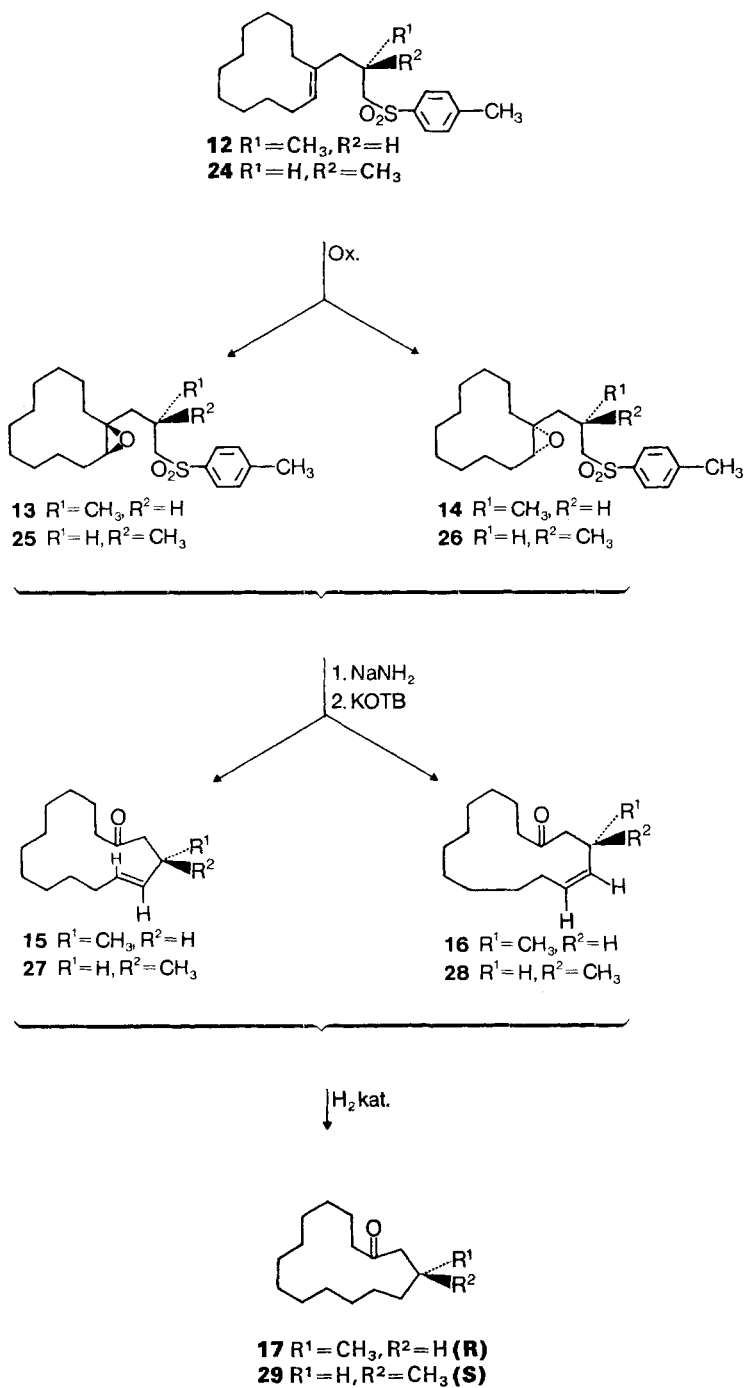


Fig. 3. Ausschnitte aus einem 270 MHz ¹H-NMR.-Spektrum des mit (R)-(+)- α -Methoxy- α -trifluormethyl-phenyllessigsäure veresterten Dialkohols **21**

Schema 6



Schema 6



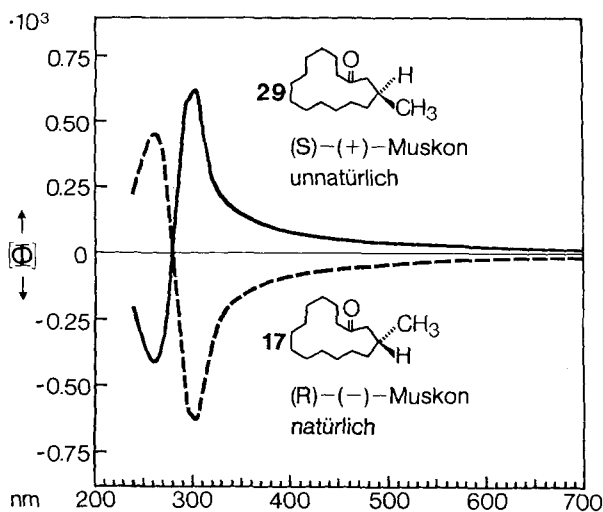


Fig. 4. ORD.-Spektren von (R)- und (S)-Muskon (siehe exper. Teil)

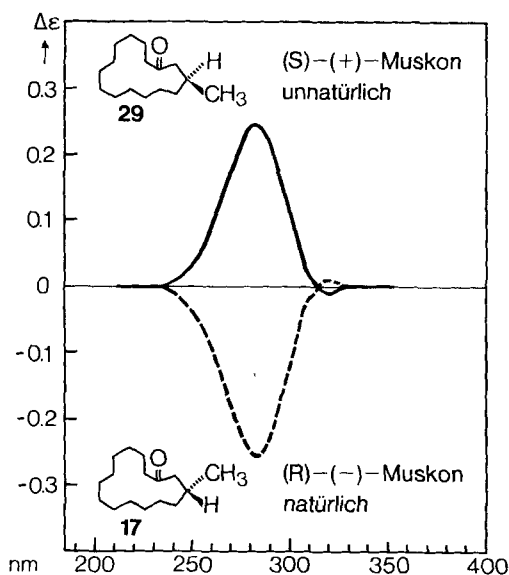


Fig. 5. CD.-Spektren von (R)- und (S)-Muskon (siehe exper. Teil)

Experimenteller Teil

(unter Mitarbeit von E. Sprunger und D. Rüber)

Allgemeine Bemerkungen. Siehe [4]. Zusätzlich: Die optische Reinheit der Zwischenprodukte wurde immer dort, wo die Substanzen mit den nachfolgend angeführten Methoden eine Analyse des Antipodenverhältnisses zulassen, durch Bestimmung des Enantiomerenüberschusses teils mit Hilfe des Verschiebungsreagens Tris-[3-(heptafluoropropylhydroxymethylen)-*d*-camphorato]-Europium (II) = $\text{Eu}(\text{HFC})_3$ [25] teils im Falle von primären Alkoholen, durch Veresterung mit (*R*)-(+)- α -Methoxy- α -

trifluormethyl-phenylessigsäure (MTPA) [26] NMR.-spektroskopisch ermittelt. Die spezifischen Drehungen, $[\alpha]$, wurden bei Raumtemperatur mit einem Polarimeter Modell *Perkin Elmer* 241 gemessen. Bei den angegebenen $[\alpha]$ -Werten handelt es sich um spezifische Drehungen in Grad bei den Wellenlängen 589, 546, 436, 405, 365 nm (in dieser Reihenfolge). Konzentration in Prozenten (Gew.%) und Lösungsmittel sind in Klammern angeführt. Die optischen Rotationsdispersionspektren (ORD.) wurden bei Raumtemperatur mit einem im Hause entwickelten, selbstabgleichenden photoelektronischen Spektralarimeter aufgenommen. Als «monoton positiv» oder «monoton negativ» wird nach den Angaben für $[\alpha]$ der Verlauf der ORD.-Kurve für die betreffende Substanz umschrieben. Die Kurven des Zirkulardichroismus (CD.) wurden mit einem Dichrograph, Modell 185, mit Xenon-Hochdrucklampe bei Raumtemperatur aufgenommen. Sie werden wie folgt charakterisiert: Angabe der Wellenlänge in nm, Bezeichnung des Maximums bzw. Minimums als positiv oder negativ in Klammern und schliesslich $\lambda\epsilon$ -Wert. Konzentration und Lösungsmittel gleich wie bei $[\alpha]$ (Ausnahmen zitiert).

Wir danken den zentralen Forschungseinheiten (Leitung: Prof. Dr. *W. Boguth*) bestens für alle analytischen und spektroskopischen Daten. Im besonderen möchten wir unseren Dank an Dr. *A. Dirscherl* (Mikroanalysen), Dr. *M. Vecchi* (GC.), Dr. *L. Chopard* (IR.), Dr. *G. Englert* (NMR.), Dr. *W. Arnold* (NMR.), Dr. *W. Vetter* (MS.) und Dr. *K. Noack* (ORD., CD.) richten. Ganz speziell möchten wir unseren mikrobiologischen Laboratorien unter Dr. *H. Leuenberger* für die Herstellung einer grösseren Menge von (*S*)-(+)-3-Hydroxyisobuttersäure danken.

(*S*)-(+)-3-*N*-Phenylcarbamoyloxy-2-methylpropionsäure (**4**) ($C_{11}H_{13}NO_4$ (223, 23)) aus **3**. Zu einer Suspension von 52,05 g (0,5 mol) (*S*)-(+)-3-Hydroxyisobuttersäure (**3**)³⁰ in 500 ml Benzol wurden bei RT. unter mechanischem Rühren 59,94 g (0,5 mol) Phenylisocyanat im Verlauf von 30 Min. getropft, wobei gegen Ende der Zugabe eine klare, orange Lösung entstand. Kristallisation setzte nach einiger Zeit ein und ein dicker Brei wurde gebildet. Dieser wurde während zwei Tagen gerührt, anschliessend auf 1 l 2N Na_2CO_3 und Eis gegossen und mit Äther 3mal extrahiert. Die organischen Phasen wurden mit 200 ml 2N Na_2CO_3 nachgewaschen, die wässrigen Phasen vereinigt, bei 0° mit 200 ml 50proz. Schwefelsäure angesäuert und mit Äther extrahiert. Es resultierten dabei 95,5 g reines (DC.), kristallines Material (85%). Eine 2mal aus Methylenchlorid/Hexan umkristallisierte analytische Probe wies einen Smp. von 106–107° auf. – $[\alpha]$: 17; 21; 35; 42; 56 ($c = 1,005$, Methanol) (monoton positiv). – Rf: 0,3 (Chloroform/Methanol 9:1). – IR. (KBr): 3346 (NH); 3000–2600 (–COOH); 1716 (Carboxyl–C=O, Carbamat–C=O); 1602, 1503 (Aromat); 1538 (Amid-II-Bande); 1240 (Ester); 773, 756, 693 (monosubst. Benzol). – NMR.: 1,28 (*d*, $J = 7$, 3H, CH_3 –CH); 2,90 (*s*, $J = 7$, 1H, CH–COOH); 4,32 (*d*, $J = 6$, 2H, CH_2 OCON); 6,90 (*m*, 1H, NH); 7,05–7,45 (*m*, 5H, aromatische H); 12,0 (*m*, 1H, COOH). – MS.: 223 (16, M^+); 137 (3); 119 (100, $C_6H_5NCO^+$); 93 (58, $C_6H_5NH_2^+$); 91 (30, 119 – CO); 41 (22).

(*R*)-(+)-3-Hydroxy-2-methyl-propyl-carbanilat (**5**) ($C_{11}H_{15}NO_3$ (209, 24)) aus **4**. Zu einer bei 0° gerührten Lösung von 94,9 g (0,43 mol) **4** in 500 ml Tetrahydrofuran wurden 12,0 g (0,32 mol) Natriumborhydrid gegeben. Anschliessend wurde 15 Min. bei RT. weitergerührt. Darauf wurden tropfenweise 55 ml (67,47 g, 0,45 mol) frisch destilliertes Bortrifluorid-Ätherat innerhalb 1 Std. zugefügt und das Gemisch 22 Std. bei RT. gerührt. Im RV. wurde das Lösungsmittel weitgehend entfernt und zum Rückstand 300 ml eiskalte 3N H_2SO_4 gegeben. Nach der üblichen Aufarbeitung verblieben 93,2 g Rohprodukt, die an 400 g Kieselgel mit Methylenchlorid filtriert, 85,4 g öliges, reines (DC.) Produkt ergaben (95%). Zur Analytik gelangte eine im Kugelrohr bei 170°/0,01 Torr destillierte Probe. – $[\alpha]$: 7; 8; 14; 17; 22 ($c = 0,718$, Benzol) (monoton positiv). – Rf: 0,4 (Methylenchlorid/Äther 4:1). – GC.: (5–OV–17) 23' (220 → 280°); silyliert. – IR. (liq.): 3402, 3330 (OH); 1708 (Carbamat–C=O); 1605, 1503 (Aromat); 1554 (Amid-II-Bande); 1243 (Ester); 1065, 1031 (Alkohol-II-Banden); 756, 695 (monosubst. Benzol). – NMR.: 0,98 (*d*, $J = 7$, 3H, CH_3); 2,05 (*m*, 1H, CH– CH_3); 2,50 (*m*, 1H, OH); 2,56 (*d*, $J = 6$, 2H, CH_2 –OH); 4,14, 4,23 (2*s*, je 1H, $COOCH_2$); 6,95 (*m*, 1H, NH); 6,95–7,50 (*m*, 5H, aromatische H). – MS.: 209 (22, M^+); 137 (22, $M^+ - CH_2 - C(CH_3)CH_2OH$); 119 (53, $C_6H_5NCO^+$); 93 (100, $C_5H_5NH_2^+$); 55 (48).

(*R*)-(–)-3-(Benzyl-oxy)-2-methylpropyl-*N*-benzylcarbanilat (**6**) ($C_{25}H_{27}NO_3$ (389,49)) aus **5**. Zu einer Lösung von 17,66 (85 mmol) **5** und 15,69 g (42 mmol) Tetrabutylammoniumjodid in 80 ml Benzylbromid (670 mmol) und 500 ml Benzol wurde eine Lösung von 250 g NaOH in 500 ml H_2O gegeben und das Zweiphasengemisch 17 Std. kräftig durchgerührt. Die Benzol-Phase wurde abgetrennt, die wässrige Phase mit Äther extrahiert und die organischen Phasen auf übliche Art auf-

³⁰) Hergestellt nach [14].

gearbeitet. Das überschüssige Benzylbromid wurde durch Destillation im Kugelrohr (50°/0,1 Torr) entfernt. Der Rückstand (29,80 g, 90%) wurde ohne weitere Reinigung weiterverarbeitet. Eine Probe wurde an Kieselgel mit Hexan/Äther 9:1 chromatographiert und im Kugelrohr bei 220°/0,01 Torr für die Analytik destilliert. – $[\alpha]$: –3, –4, –6, –7, –10 ($c=1,194$, Äthanol) (monoton negativ). – Rf: 0,45 (Hexan/Äther 1:1). – GC.: (5-OV-17) 9,5' (280°). – IR. (liq.): 3120, 3080 (arom. CH); 1705 (Carbamat-C=O); 1597, 1496 (Aromat); 1276, 1227 (Ester); 1106 (Äther); 768, 739, 698 (monosubst. Benzol). – NMR.: 0,83 ($d, J=7, 3\text{H}, \text{CH}_3$); 2,05 ($m, 1\text{H}, \text{CH}-\text{CH}_3$); 3,20 ($d, J=6, 2\text{H}, \text{CH}-\text{CH}_2-\text{O}$); 4,10 ($d, J=5,5, 2\text{H}, \text{COOCH}_2$); 4,38 ($s, 2\text{H}, \text{N}-\text{CH}_2$); 4,83 ($s, 2\text{H}, -\text{OCH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$); 7,0–7,40 ($m, 15\text{H}, \text{aromatische H}$). – MS.: 389 ($<1, M^+$); 298 ($6, M^+ - \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 283 ($4, M^+ - \text{CHOC}_6\text{H}_5$); 227 ($12, M^+ - \text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 182 ($18, 227 - \text{COOH}$); 91 ($100, \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5^+$).

(S)-(+)-3-Benzylxy-2-methyl-propanol (7) ($\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}_2$ (180,25)) aus 6. Zu einer bei 0° gerührten Lösung von 29,80 g (165,3 mmol) 6 in 300 ml abs. Tetrahydrofuran wurden portionsweise insgesamt 3,30 g Lithiumaluminiumhydrid (86,8 mmol) gegeben. Das Gemisch wurde anschliessend 17 Std. unter Rückfluss gekocht, dann bei 0° mit 20 ml Essigester tropfenweise versetzt und nach dem Einengen im RV. auf übliche Art aufgearbeitet. Das dabei anfallende Rohprodukt wurde an 150 g Kieselgel mit Hexan/Äther 95:5, 9:1 und 4:1 chromatographiert. Es resultierten danach 13,18 g reines (DC.) Produkt (86%, bezogen auf 5). Zur Analytik wurde eine Probe im Kugelrohr bei 100°/0,06 Torr destilliert. – $[\alpha]$: 4,97; 6,07; 10,89; 13,53; 20,69 ($c=0,928$, Äthanol) (monoton positiv). – Rf: 0,35 (Hexan/Äther 1:1). – GC.: (5-Carb-20) 15' (130 → 220°). – IR. (liq.): 3418 (OH); 1604, 1587, 1495 (Aromat); 1105, 1046 (Alkohol-II-Banden); 740, 700 (monosubst. Benzol). – NMR.: 0,90 ($d, J=7, 3\text{H}, \text{CH}_3$); 2,06 ($m, J=7, 1\text{H}, \text{CH}-\text{CH}_3$); 2,56 (br. s, 1H, OH); 3,40–3,75 ($m, 4\text{H}, \text{HOCH}_2, \text{CH}_2-\text{O}$); 4,53 ($s, 2\text{H}, \text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 7,35 ($s, 5\text{H}, \text{aromatische H}$). Nach Eu(HFC)₃-Zusatz: nur 1 Enantiomeres sichtbar. MTPA-Derivat: 0,98 ($d, J=7, 3\text{H}, \text{CH}_3$); 2,25 ($m, 1\text{H}, \text{CH}-\text{CH}_3$); 3,36 ($d, J=6, \text{O}-\text{CH}_2\text{CH}$); 3,53 ($q, J_{\text{HF}}=1, 3\text{H}, \text{OCH}_3$); 4,25 (A-Teil von ABX, $J_{\text{AB}}=11, J_{\text{AX}}=6, 1\text{H}, \frac{1}{2} \text{CH}_2-\text{O}$); 4,37 (B-Teil von ABX, $J_{\text{AB}}=11, J_{\text{BX}}=5, 1\text{H}, \frac{1}{2} \text{CH}_2-\text{O}$); 4,43 ($s, 2\text{H}, \text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$); 7,15–7,65 ($m, 10\text{H}, \text{aromatische H}$). Nur 1 Enantiomeres sichtbar. – MS.: 180 (2, M^+); 161 (1, $M^+ - \text{H}_3\text{O}^+$); 107 (59, $\text{C}_6\text{H}_5-\text{CHOH}^+$); 91 (100, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2^+$).

(R)-(-)-3-Benzylxy-2-methyl-propylbromid (8) ($\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{BrO}$ (243,15)) aus 7. Zu einer mechanisch gerührten Lösung von 42,12 g (0,233 mol) 7 und 60,62 g (0,231 mol) Triphenylphosphin in 400 ml Methylenchlorid wurden portionsweise insgesamt 41,19 g (0,231 mol) umkristallisiertes *N*-Bromsuccinimid so gegeben, dass die Temperatur des Gemisches zwischen 10 und 18° schwankte (Eis/Wasser-Kühlung). Nach beendigter Zugabe wurde das Gemisch noch 3,5 Std. bei RT. gerührt und darauf auf übliche Art aufgearbeitet. Das dabei resultierende Rohprodukt (104,2 g) wurde an 900 g Kieselgel mit Hexan/Chloroform 9:1, 4:1, 6:4 und 1:1 chromatographiert. Es resultierten 45,46 g einer reinen (DC.) leicht gelben Flüssigkeit, die, im Kugelrohr destilliert (90°/0,06 Torr), 44,50 g (78%) farbloses Produkt lieferte. – $[\alpha]$: –12,91; –15,21; –25,31; –39,08 ($c=0,928$, Äthanol) (monoton negativ). – Rf: 0,6 (Chloroform/Hexan 1:1). – GC.: (5-OV-17) 14,5' (100 → 220°). – IR. (liq.): 3090, 3050 (arom. CH); 1604, 1587, 1496 (Aromat); 1103 (C–O–C-Äther); 736, 697 (monosubst. Benzol). – NMR.: 1,03 ($d, J=6,5, 3\text{H}, \text{CH}_3$); 2,15 ($m, 1\text{H}, \text{CH}-\text{CH}_3$); 3,43 ($d, J=6, 2\text{H}, \text{OCH}_2-\text{CH}, \text{CH}_2\text{Br}$, je 1H); 3,50 ($d, J=5, 2\text{H}, \text{OCH}_2\text{CH}, \text{CH}_2\text{Br}$, je 1H); 4,53 ($s, 2\text{H}, \text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 7,35 ($s, 5\text{H}, \text{aromatische H}$). – MS.: 244, 242 ($<1, M^+$); 172, 170 (3); 121 (3); 107 (3); 92 (36); 91 (100, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2^+$); 65 (10).

(S)-(+)-3-Benzylxy-2-methyl-propionsäurebenzylester (18) ($\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{O}_3$ (284,35)) aus 3. Zu einer gerührten Lösung von 52,05 g (0,5 mol) 3 in 750 ml Hexamethylphosphoramid und 750 ml Monoglym wurden unter Argon 523,81 ml (1,1 mol) einer 2,10M Lösung von Butyllithium in Hexan bei –10° (Innentemperatur) im Verlauf von 1,5 Std. getropft. Nach beendeter Zugabe wurde noch 2,5 Std. bei derselben Temperatur gerührt, dann 237,5 ml (2,0 mol) Benzylbromid bei 0° innerhalb 1 Std. zugegeben und das Gemisch schliesslich 6 Tage bei RT. gerührt. Bei der normalen Aufarbeitung fielen 265 g Rohprodukt an, die an 1 kg Kieselgel mit Hexan, Hexan/Äther 98:2, 9:1 und 1:1 filtriert wurden. Es resultierten somit 95,4 g reines (DC.), öliges Produkt (67%). Zur Analytik gelangte eine im Kugelrohr bei 160°/0,01 Torr destillierte Probe. – $[\alpha]$: 4,77; 5,53; 8,51; 12,15 ($c=1,565$, Äthanol) (monoton positiv). – Rf: 0,35 (Hexan/Äther 95:5). – GC.: (5-OV-17) 32,5' (100 → 280°). – IR. (liq.): 1741 (Ester-C=O); 1610, 1589, 1497 (Aromat); 1180 (Ester); 1104 (C–O–C-Äther); 737, 699 (monosubst. Benzol). – NMR.: 1,19 ($d, J=7, 3\text{H}, \text{CH}_3$); 2,80 ($m, 1\text{H}, \text{CH}-\text{CH}_3$); 3,50 (A-Teil von ABX, $J_{\text{AB}}=9, J_{\text{AX}}=5,5, 1\text{H}, \frac{1}{2} \text{OCH}_2-\text{CH}$); 3,70 (B-Teil von ABX, $J_{\text{AB}}=9, J_{\text{BX}}=7,5, 1\text{H}, \frac{1}{2} \text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}$); 4,50 ($s, 2\text{H}, \text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 5,13 ($s, 2\text{H}, \text{COOCH}_2$); 7,29 und 7,31 (2s, zus. 10H, aro-

matische H). Nach $\text{Eu}(\text{HFC})_3$ -Zusatz: Enantiomerenverhältnis 97:3. – MS.: 285 (<1, $[\text{M} + \text{H}]^+$, Cl-Bedingungen); 193 (11, $\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 181, (4); 121 (5); 107 (45, $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5^+$); 91 (100, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5^+$).

(R)-(-)-3-Benzyl-2-methyl-propanol (**19**) ($\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}_2$ (180,25)) aus **18**. Zu einer bei 0° gerührten Suspension von 9,56 g (251 mmol) Lithiumaluminiumhydrid in 3 l abs. Äther wurde eine Lösung von 95,40 g (336 mmol) **18** in 300 ml abs. Äther im Verlauf einer Stunde getropft, das Gemisch über Nacht bei RT. gerührt, anschließend unter kräftigem Rühren bei 0° nacheinander mit 300 ml Essigester, 300 ml feuchtem Äther und 300 ml Wasser versetzt. Nach der normalen Aufarbeitung wurde das Rohprodukt einer Kugelrohrdestillation unterworfen. Bei 45°/0,06 Torr wurde Benzylalkohol entfernt und anschließend bei 78°/0,06 Torr 55,04 g (91%) farbloses, reines (DC.) Produkt destilliert. – $[\alpha]$: -4; -5; -8; -10; -13 ($c=1,076$, Äthanol) (monoton negativ). – Rf, 0,35 (Hexan/Äther 1:1). – GC.: (5-Carbo-20) 27,5' (80 → 220°). – IR., NMR. und MS. überdeckbar mit den entsprechenden Spektren der Verbindung **7**. Nach $\text{Eu}(\text{HFC})_3$ -Zusatz: nur ein Enantiomeres erkennbar. *MTPA-Derivat*: (A-60): nur ein Enantiomeres; (270 MHz): Enantiomerenverhältnis 95:5.

(S)-(+)-3-Benzyl-2-methyl-propylbromid (**20**) ($\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{BrO}$ (243,15)) aus **19**. 25,0 g (139 mmol) **19** und 34,88 g (133 mmol) Triphenylphosphin in 180 ml Methylenchlorid wurden mit 24,20 g (136 mmol) umkristallisiertem *N*-Bromsuccinimid analog, wie für Verbindung **7** beschrieben, behandelt. Parallel dazu und unter gleichen Bedingungen wurden 24,13 g (134 mmol) **19** mit 33,87 (129 mmol) Triphenylphosphin und 24,20 g (136 mmol) *N*-Bromsuccinimid behandelt. Nach der normalen Aufarbeitung wurden beide Rohprodukte vereinigt und, wie für die Darstellung von **8** beschrieben, an Kieselgel filtriert. Es resultierten 54,40 g (82%) leicht gelbes, reines (DC.) Produkt mit folgenden Daten: $[\alpha]$: 12,48; 14,62; 23,59; 28,23; 36,66 ($c=0,890$, Äthanol) (monoton positiv). – Rf, GC., IR., NMR. und MS. übereinstimmend mit den entsprechenden Daten der Verbindung **8**.

(S)-(-)-3-(1-Hydroxycyclododecyl)-2-methylpropanol (**9**) ($\text{C}_{16}\text{H}_{32}\text{O}_2$ (256,43)) aus **1** und **8**. Auf dieselbe Weise, wie für die Herstellung von **21** (s. S. 941) beschrieben, wurden 11,2 g (46 mmol) **8**, 1,65 g (68 mmol) Magnesium und 12,4 g (68 mmol) Cyclododecanon in eine Grignard-Reaktion eingesetzt und anschließend die Benzylschutzgruppe hydrogenolytisch entfernt. Nach chromatographischer Reinigung resultierten 6,82 g reines (DC.), kristallines Produkt vom Smp. 107° (61,6%): $[\alpha]$: -28,5; -33,5; -55,6; -66,0; -84,5 ($c=1,00$, Äthanol) (monoton negativ); Rf, GC., IR., NMR. und MS. identisch mit den entsprechenden Daten von **21**. Nach $\text{Eu}(\text{HFC})_3$ -Zusatz: nur ein Enantiomeres erkennbar. *MTPA-Derivat*: 1,00 (*d*, $J=7$, 3 H, CH_3CH); 1,15 (br. s, 1 H, OH); 1,18–1,64 (*m*, 22 H, 11 CH_2); 2,14 (*X*-Teil von *ABX*, 1 H, $\text{CH}-\text{CH}_3$); 3,56 (*q*, $J_{\text{HF}}=1$, 3 H, OCH_3); 4,22 (*A*-Teil von *ABX*, $J_{\text{AB}}=10,5$, $J_{\text{AX}}=6,5$, 1 H, $\frac{1}{2}$ OCH_2CH); 4,30 (*B*-Teil von *ABX*, $J_{\text{AB}}=10,5$, $J_{\text{BX}}=5$, 1 H, $\frac{1}{2}$ OCH_2CH); 7,30–7,60 (*m*, 5 H, aromatische H). Nur ein Enantiomeres sichtbar.

(S)-(+)-1-[2-Methyl-3-(*p*-tolylthio)-propyl]cyclododecanol (**10**) ($\text{C}_{23}\text{H}_{38}\text{OS}$ (362,616)) aus **9**. Auf dieselbe Art, wie für **22** beschrieben (s. S. 942), wurden aus 23,0 g (89,7 mmol) **9** nach Filtration an Kieselgel 25,2 g **10** (77,5%) als kristallisierendes Öl erhalten. Zur Analytik gelangte eine aus Hexan umkristallisierte Probe vom Smp. 54°: $[\alpha]$: 7,3; 8,7; 12,9; 13,6 ($c=1,00$, Äthanol) (monoton positiv); Rf, GC., IR., NMR. und MS. identisch mit den entsprechenden Daten von **22**.

(S)-(+)-1-[2-Methyl-3-(*p*-tolylsulfonyl)-propyl]cyclododecanol (**11**) ($\text{C}_{23}\text{H}_{38}\text{O}_3\text{S}$ (394,614)) aus **10**. In zwei Parallelansätzen wurden 14,5 g (40 mmol) **10** mit 450 ml einer mit Natriumacetat gepufferten Lösung von Peressigsäure in Essigsäure/Wasser³¹) versetzt und über Nacht bei RT. gerührt. Darauf fügte man weitere 170 ml derselben gepufferten Lösung zu und rührte 3 Tage bei RT. weiter. Beide Ansätze wurden vereinigt, mit 2 ml 10proz. Kaliumjodidlösung, dann in 10-ml-Portionen mit insgesamt 35 ml 38proz. Natriumhydrogensulfidlösung bis zum Verschwinden der Jod-Färbung versetzt. Im RV. wurde bei 40° die Suspension weitgehend eingengt und darauf wie üblich aufgearbeitet. Das dabei resultierende, visköse Öl (33,0 g, quant.)³²), DC.-reines Material, wurde als solches in die nächste Stufe eingesetzt. Zur Analytik wurde eine Probe an Silikagel mit Hexan/Äther 1:1 filtriert und 2mal aus Hexan umkristallisiert: Smp. 88°; $[\alpha]$: 11,4; 13,9; 25,6; 33; 44,5 ($c=1,00$, Äthanol) (monoton positiv); Rf, GC., IR., NMR. und MS. identisch mit den entsprechenden Daten von **23**.

(S)-(-)-3-(1-Cyclododecyl)-2-methylpropyl-*p*-tolylsulfon (**12**) ($\text{C}_{23}\text{H}_{36}\text{O}_2\text{S}$ (376,599)) aus **11**. Analog wie im Falle von **23** beschrieben (s. S. 942), wurden 33,0 g (83,63 mmol) **11** mit 3,3 g *p*-Toluol-

³¹) Hergestellt aus 900 g Essigsäureanhydrid und 200 g 30proz. Wasserstoffperoxid, nach der exothermen Reaktion mit 200 g krist. Natriumacetat gesättigt.

³²) Vgl. die entsprechende Ausbeute der *m*-Chlorperbenzoesäure-Oxydation (s. S. 942).

sulfonsäure in 1 l Benzol unter Rückfluss gekocht, anschliessend an 1 kg Kieselgel mit Hexan/Äther 9:1 filtriert (30,9 g, quant.) und fraktioniert kristallisiert. Nach 3maliger Wiederholung des Äquilibriumsverfahrens und anschliessender fraktionierter Kristallisation resultierten 26,0 g (84%) reines (DC., NMR.) Material vom Smp. 53°: $[\alpha]$: -7,9; -9,3; -17,2; -19,0; -30,0 ($c=1,00$, Äthanol) (monoton negativ). – CD.: 280,8 (neg. Min) -0,01; 270,7 (neg. Max.) -0,05; 269 (neg. Min) -0,05; 264,6 (neg. Max.) -0,06; 257,0 (neg. Min.) -0,05; 250,4 (neg. Max.) -0,15; Rf, GC., IR., NMR. und MS. übereinstimmend mit den entsprechenden Daten der Verbindung **24**.

(S)-(+)-3-(E)-(1,2-Epoxy-cyclododecyl)-2-methylpropyl-p-tolylsulfon **13** und **14** (C₂₃H₃₆O₃S (392,60)) aus **12**. Analog, wie für die Herstellung von **25** und **26** beschrieben (s. S. 943) wurden 23,5 g (62,4 mmol) **12** mit 800 ml einer auf übliche Weise (vgl. **10** → **11**) hergestellten und mit Natriumacetat gesättigten Peressigsäurelösung behandelt. Das Rohprodukt wurde an 700 g Kieselgel chromatographiert, wobei jeweils Proben der getrennten, reinen Komponenten separat umkristallisiert wurden. An Epoxidgemisch fielen insgesamt 22,8 g (93%) in Form eines kristallinen Produktes an. Die Hauptkomponente **13** wies folgende Daten auf: Smp. 120° (2mal aus Methylenchlorid/Hexan umkristallisiert); $[\alpha]$: 0; 0,6; 4,1; 8,0; 12,7 ($c=1,00$, Äthanol) (monoton positiv); Rf, GC., IR., NMR. und MS. übereinstimmend mit den entsprechenden Daten der Verbindung **25**.

Die Nebekomponente **14** zeigte folgende Daten: Smp. 72° (2mal aus Pentan umkristallisiert); $[\alpha]$: 15,0; 17,7; 28,6; 34,0; 41,8 ($c=1,00$, Äthanol) (monoton positiv); Rf, GC., IR., NMR. und MS. übereinstimmend mit den entsprechenden Daten der Verbindung **24**.

(E) und (Z)-(S)-3-Methyl-4-cyclopentadecen-1-on (**15**) und (**16**) (C₁₆H₂₈O (236,4)) aus (**13**+**14**)-Gemisch. 7,9 g (20,1 mmol) Epoxidgemisch **13**+**14** wurden auf die gleiche Weise, wie für die Herstellung von **27**+**28** beschrieben (s. S. 943), mit 3,90 g Natriumamiddispersion, dann mit 6,80 g Kalium-*t*-Butoxid behandelt. Das dabei anfallende, rohe *E/Z*-Muskenon (8,70 g, gelbes Öl) wurde direkt weiterverarbeitet. In einem separaten Experiment wurde dieses Rohprodukt an Kieselgel mit Benzol chromatographiert, wobei das reine (DC.), farblose Produkt nach Destillation im Kugelrohr (HV., 135°) folgende analytische Daten zeigte: $[\alpha]$: 11,9; 14,4; 26,7; 35,0; 48,8 ($c=1,00$, Äthanol) (monoton positiv). – CD.: 309,2 (pos. Max.) 0,08; 275 (neg. Max.) -0,06; 214 (Ende) 0,19; Rf, GC., IR., NMR. und MS. übereinstimmend mit den entsprechenden Daten von (**27**+**28**).

(R)-(-)-3-Methylcyclopentadecanon **17** [(R)-(-)-Muscon] (C₁₆H₃₀O (238,416)) aus **15**+**16**. Das Rohprodukt aus dem vorigen Experiment (**13**+**14** → **15**+**16**, 8,70 g) wurde in 300 ml Methanol mit 500 mg 5proz. Pd/C über Nacht hydriert. Nach dem Abfiltrieren des Katalysators wurde das Rohprodukt (6,60 g) an 450 g Kieselgel mit Benzol chromatographiert und das reine (DC.) Produkt im Kugelrohr destilliert (0,08 Torr/125°). Es resultierten dabei 2,58 g einer reinen farblosen Flüssigkeit (54% bezogen auf das Epoxidgemisch **13**+**14**) mit folgenden analytischen Daten: $[\alpha]$: -11,7; -13,9; -27,2; -33,0; -51,9 ($c=0,80$, Methanol). – ORD.: (Cotton-Kurve) ($c=1,00$, Methanol) Tal: $\lambda=304$ nm, $[\alpha]= -266^\circ$ ($[\Phi]= -633^\circ$); Gipfel: $\lambda=261$ nm, $[\alpha]= +193^\circ$ ($[\Phi]=459^\circ$). – CD.: 320 (pos. Max.) 0,01; 283,3 (neg. Max.) -0,24 ($c=1,00$, Methanol); Rf, GC., IR., NMR. und MS. in jeder Hinsicht mit den entsprechenden Daten von **29** identisch. Nach Eu(HFC)₃-Zusatz (C₆D₆): nur ein Enantiomeres erkennbar.

Ein auf übliche Weise hergestelltes Semicarbazonderivat (C₁₇H₃₃N₃O, (295,471)) wies nach einmaliger Umkristallisation aus Methanol einen Smp. von 131°³³) und analytische Daten (Mikroanalyse, IR., NMR. und MS.) in Übereinstimmung mit den entsprechenden Daten des Semicarbazons von **29** auf.

(R)-(+)-3-(1-Hydroxycyclododecyl)-2-methylpropanol (**21**) (C₁₆H₃₂O₂ (256, 432)) aus **20** und **1**. Zu einer gerührten Suspension von 1,98 g Mg-Späne (81 mmol) (Merck) in 10 ml abs. THF wurden 0,4 ml (4 mmol) 1,2-Dibromäthan gegeben. Beim Anspringen der Reaktion wurde die Temperatur bei 35–40° mittels Eiswasser-Kühlung gehalten, dann eine Lösung von 13,20 g (54,3 mmol) **20** in 40 ml abs. THF langsam so zugetropft, dass die Temperatur des Gemisches ohne zu kühlen bei 30–40° gehalten werden konnte. Nach beendeter Zugabe (Dauer ca. 3 Std.) wurde noch bei RT. über Nacht gerührt. Eine Lösung von 14,6 g (80 mmol) Cyclododecanon in 40 ml THF wurde dann so zugetropft, dass die Temperatur nicht über 40° stieg. Nach der Zugabe rührte man bei RT. 2 Std. und kochte anschliessend über Nacht unter Rückfluss. Im RV. wurde das Lösungsmittel weitgehend abgedampft und der Rückstand normal aufgearbeitet. Das so gewonnene Material wurde in 400 ml Methanol gelöst, mit 2,0 g 5proz. Pd/C unter Argon versetzt, dann 4 Std. in einer Wasserstoffatmo-

³³) Lit. [9]: 130,3–131,2°.

sphäre gerührt. Nach dem Abfiltrieren des Katalysators über *Dicalite* und Entfernen des Lösungsmittels im RV. wurde der Rückstand an 200 g Kieselgel mit Hexan, Hexan/Essigester 9:1 (Isolierung des überschüssigen Cyclododecanons), 4:1 und 1:1 gereinigt. Es resultierten somit 8,99 g kristallines, reines (DC.) **21** (64,9%). – Die analytisch reine Probe (2mal aus Hexan/Methylenchlorid umkristallisiert) schmolz bei 105–106°. [α]: 26,83; 31,79; 52,82; 62,35; 80,08 ($c=1,01$, Äthanol) (monoton positiv). – Rf: 0,35 (Hexan/Essigester 1:1). – GC.: (5-OV-17) 19,5 (150 \rightarrow 280°). – IR. (KBr): 3274, 3214 (OH); 1070, 1055, 1033 (Alkohol-II-Banden). – NMR.: 0,88 (d , $J=6,5$, 3H, CH₃); 1,15–1,65 (m , 25H, 12CH₂, OH); 1,80–2,15 (m , 2H, CH–CH₃, OH); 3,30 (A -Teil von ABX , $J_{AB}=11$, $J_{AX}=8,5$, 1H, $\frac{1}{2}$ CH₂-O); 3,61 (B -Teil von ABX , $J_{AB}=11$, $J_{BX}=4$, 1H, $\frac{1}{2}$ CH₂O). Nach Eu(HFC)₃-Zusatz: nur ein Enantiomeres erkennbar. – *MTPA-Derivat*: 0,99 (d , $J=7$, 3H, CH₃CH); 1,14 (s , 1H, OH); 1,25 (A' -Teil von $A'B'X'$, $J_{A'B'}=15$, $J_{A'X'}=6$, 1H, $\frac{1}{2}$ CH₂-CH); 1,30–1,40 (m , 22H, 11CH₂); 2,19 (X -Teil von $A'B'X'$, 1H, CH–CH₃); 3,56 (q , $J=1$, 3H, OCH₃); 4,12 (A -Teil von ABX , $J_{AB}=10,8$, $J_{AX}=6,8$, 1H, $\frac{1}{2}$ CH₂OCO); 4,37 (B -Teil von ABX , $J_{AB}=10,8$, $J_{BX}=5,5$, 1H, $\frac{1}{2}$ CH₂OCO); 7,30–7,65 (m , 5H, aromatische H). Nur ein Enantiomeres sichtbar. – MS.: 256 ($< 0,5$, M^+); 238 (1, M^+ –H₂O); 225 (58, M^+ –CH₂OH); 183 (71, M^+ –CH₃CH(CH₃)CH₂OH); 129 (29); 111 (93); 83 (51); 69 (49); 55 (100).

(R)-(-)-1-[2-Methyl-3-(*p*-tolylthio)-propyl]cyclododecanol (**22**) (C₂₃H₃₈OS (362, 616)) aus **21**. Eine Lösung von 28,30 g (110,3 mmol) **21** und 34,50 g (140 mmol) *p*-Tolyl-disulfid³⁴) in 60 ml Pyridin wurde mit 40,7 ml (165 mmol) Tributylphosphin versetzt und über Nacht bei RT. gerührt. Es folgte die normale Aufarbeitung, wobei das zurückbleibende Pyridin nach der Isolierung durch mehrmaliges, azeotropes Absaugen im RV. mit Toluol entfernt wurde. Der Rückstand (82,54 g) wurde an 500 g Kieselgel mit Hexan, Hexan/Äther 9:1 und 4:1 chromatographiert. Es resultierten 31,30 g (78,3%) reines (DC.), kristallines Produkt. Zur Analytik gelangte eine 2mal aus Hexan umkristallisierte Probe von Smp. 54°. – [α]: –6,66; –7,70; –10,87; –11,21; –9,80 ($c=1,204$, Äthanol). – Rf: 0,4 (Hexan/Äther 4:1). – GC.: (5-OV-17) 22' (200 \rightarrow 280°). – IR. (KBr): 3493 (OH); 1493 (Aromat); 1093 (Alkohol-II-Bande); 805 (*p*-disubst. Benzol). – NMR.: 1,10 (d , $J=6,5$, 3H, CH₃); 1,10–1,65 (m , 25H, 12CH₂, OH); 1,95 (m , 1H, CHCH₃); 2,83 (A -Teil von ABX , $J_{AB}=13$, $J_{AX}=7$, 1H, $\frac{1}{2}$ CH₂-S); 3,04 (B -Teil von ABX , $J_{AB}=13$, $J_{BX}=6$, 1H, $\frac{1}{2}$ CH₂S); 7,14 (Zentrum von A_2B_2 , 4H, aromatische H). – MS.: 362 (13, M^+); 344 (8, M^+ –H₂O); 239 (M^+ –SC₆H₄CH₃); 164 (100, CH₃-C₆H₄SCH=CH-CH₃⁺); 55 (35).

(R)-(-)-1-[2-Methyl-3-(*p*-tolylsulfonyl)-propyl]cyclododecanol (**23**) (C₂₃H₃₈O₃S (394, 614)) aus **22**. Zu einer Lösung von 35,20 g (97 mmol) **22** in 500 ml Methylenchlorid, in welcher zuvor 100 g Kaliumhydrogencarbonat suspendiert worden waren, wurde eine Lösung von 83,65 g (388 mmol) 80proz. *m*-Chlorperbenzoesäure in Methylenchlorid unter Rühren bei 0° im Verlauf von ca. 20 Min. getropft. Das Gemisch wurde bei RT. während zwei Tagen gerührt. Das bei der anschliessenden normalen Aufarbeitung anfallende Rohprodukt (52,0 g) wurde an 900 g Kieselgel mit Hexan/Äther 1:1 chromatographiert, wobei 20,92 g reines (DC.) durchkristallisierendes Öl resultierten (54,4%). Eine 2mal aus Pentan umkristallisierte, analytische Probe schmolz bei 90°. – [α]: –12,1; –14,5; –26,5; –33,5; –46,0 ($c=1,00$, Äthanol) (monoton negativ). – Rf: 0,3 (Hexan/Essigester 4:1). – IR. (KBr): 3530, 3114 (OH); 1599, 1496 (Aromat); 1308, 1149 (Sulfon); 816 (*p*-disubst. Benzol). – NMR.: 1,15 (d , $J=6,5$, 3H, CH₃); 1,15–1,55 (m , 24H); 1,60 (m , 1H, OH); 2,25 (m , 1H, CH–CH₃); 2,45 (s , 3H, CH₃-C₆H₄); 2,88 (A -Teil von ABX , $J_{AB}=14,5$, $J_{AX}=8$, 1H, $\frac{1}{2}$ CH₂SO₂); 3,65 (B -Teil von ABX , $J_{AB}=14,5$, $J_{BX}=3,5$, 1H, $\frac{1}{2}$ CH₂SO₂); 7,60 (A_2B_2 , Zentrum, 4H, aromatische H). – MS.: 394 (5, M^+); 267 (89, M^+ –C₉H₁₉); 183 (100, C₁₂H₂₂O+H⁺); 157 (36); 139 (24); 111 (94); 98 (92); 83 (70); 55 (82).

(R)-(+)-3-(1-Cyclododecanyl)-2-methylpropyl-*p*-tolylsulfon (**24**) (C₂₈H₃₆O₂S (376, 599)) aus **23**. 20,40 g (52 mmol) **23** und 2,0 g *p*-Toluolsulfonsäure in 700 ml Benzol wurden in einem mit Molekularsieb 3 A gefüllten Wasserabscheider 38 Std. unter Argon und unter Rückfluss gekocht. Das nach der anschliessenden normalen Aufarbeitung resultierende Rohprodukt (19,9 g) wurde aus 130 ml Pentan kristallisiert, wobei 5,20 g **24** resultierten. Die Mutterlauge wurde in 500 ml Benzol mit 2,0 g *p*-Toluolsulfonsäure auf dieselbe Art behandelt, das Produkt kristallisiert, wobei weitere 6,19 g reines (DC., NMR.), kristallines **24** anfielen. Zwei weitere Äquilibrierungen und fraktionierte Umkristallisationen lieferten noch 2,3 g Produkt (Gesamtausbeute 69%), Smp. 51°. – [α]: 7,1; 8,9; 17,1; 22,0; 30,5 ($c=1,00$, Äthanol) (monoton positiv). – CD.: 280,9 (neg. Max.) –0,01; 272

³⁴) Hergestellt durch Oxydation von Thiokresol mit Jod (vgl. [27]).

(pos. Max.) 0,03; 269 (pos. Min.) 0,03; 263,9 (pos. Max.) 0,04; 256,8 (pos. Min.) 0,03; 239,3 (pos. Max.) 0,16. – Rf: 0,3 (Hexan/Äther 9:1). – GC.: (5-OV-17) 18,5' (250°). – IR. (KBr): 1598, 1492 (Aromat); 1312, 1299, 1288, 1149 (SO₂); 822 (*p*-disubst. Benzol). – NMR.: 1,05 (*d*, *J*=6, 3H, CH₃); 1,10–1,16 (*m*, 16H, 8CH₂); 1,70–2,25 (*m*, 7H, 3 allylische CH₂, CH–CH₃); 2,45 (*s*, 3H, CH₃–C₆H₄); 2,82 (*A*-Teil von *ABX*, *J*_{AB}=14, *J*_{AX}=8, 1H, 1/2 CH₂SO₂); 3,15 (*B*-Teil von *ABX*, *J*_{AB}=14, *J*_{BX}=3,5, 1H, 1/2 CH₂–SO₂); 5,03 (*t*, *J*=7, olefinisches H); 7,59 (*A*₂*B*₂, Zentrum, 4H, aromatische H). Signal bei 5,38 (*t*, *J*=7, olefinisches H) (*Z*)-Komponente) fehlt. – MS.: 376 (6, *M*⁺); 220 (50, *M*⁺–CH₃C₆H₄SO₂H); 205 (14); 157 (19, CH₃C₆H₄SO₂H₂⁺); 109 (33); 96 (100); 81 (45); 55 (52).

(R)-(-)-3-(1,2-Epoxy-1,2-cis-cyclododeceny)-2-methylpropyl-*p*-tolylsulfon (**25**) und (**26**) (C₂₃H₃₆O₃S (392, 60)) aus **24**. 5,20 g (13,8 mmol) **24** wurden unter Kühlung bei 0° mit einer aus 144 ml Acetanhydrid und 32 g 30proz. Wasserstoffperoxid hergestellten und mit 24 g Natriumacetat gesättigten Peressigsäurelösung versetzt und zwei Tage bei RT. gerührt. Zum Gemisch wurden zuerst 1 ml 2N KI, dann portionenweise insgesamt 25 ml 38proz. Natriumhydrogensulfidlösung bis zum Verschwinden der Jod-Färbung zugefügt. Die Suspension wurde im RV. bei 40° weitgehend eingeeengt und wie üblich aufgearbeitet. Es resultierten 5,12 g reines (DC.), kristallines Material (95%), das als solches weiterverarbeitet wurde. Zur Analyse wurde eine Portion an Kieselgel mit Hexan/Äther 4:1 und 3:1 aufgetrennt. Die schneller (**26**) und die langsamere laufende Komponente (**25**) wiesen folgende analytische Daten auf:

Verbindung 26: Smp. 103° (2mal aus Methylenchlorid/Hexan umkristallisiert). – [*α*]_D: –0,5; –0,8; –3,8; –5,0; –11,8 (*c*=1,00, Äthanol) (monoton negativ). – Rf: 0,4 (Hexan/Essigester 7:3). – GC.: (5-OV-17) 9' (280°). – IR. (KBr): 1597, 1494 (Aromat); 1307, 1148 (Sulfon); 840, 817 (*p*-disubst. Benzol). – NMR.: 1,00 (*A'*-Teil von *A'B'X'*, *J*_{A'B'}=14, *J*_{A'X'}=10, 1H, 1/2 CH₂CH(CH₃)CH₂SO₂); 1,18 (*d*, *J*=6,5, 3H, CH₃); 1,15–1,65 (*m*, 20H, 10CH₂); 2,00 (*B'*-Teil von *A'B'X'*, *J*_{A'B'}=14, *J*_{B'X'}=3,5, 1H, 1/2 CH₂CH(CH₃)CH₂SO₂); 2,41 (*s*, 3H, CH₃C₆H₄); *ca.* 2,5 (*m*, 2H, H–C (Epoxid) und CH–CH₃); 2,78 (*A*-Teil von *ABX*, *J*_{AB}=14, *J*_{AX}=9,5, 1H, 1/2 CH₂–SO₂); 3,60 (*B*-Teil von *ABX*, *J*_{AB}=14, *J*_{AX}=3, 1H, 1/2 CH₂SO₂); 7,55 (*A*₂*B*₂, Zentrum, 4H, aromatische H). – MS.: 392 (9, *M*⁺); 374 (7, *M*⁺–H₂O); 267 (20); 239 (30); 237 (40); 218 (33); 195 (66); 157 (97); 139 (37); 111 (72); 95 (99); 81 (100); 69 (98); 55 (90); 41 (98).

Verbindung 24: Smp. 73° (2mal aus Hexan umkristallisiert). – [*α*]_D: –15,5; –18,0; –29,1; –34,0; –42,6 (*c*=1,00, Äthanol) (monoton negativ). – Rf: 0,3 (Hexan/Essigester 7:3). – GC.: (5-OV-17) 9,5' (280°). – IR. (KBr): 1597, 1496 (Aromat); 1301, 1288, 1156 (Sulfon); 836 (*p*-disubst. Benzol); 824 (Epoxid). – NMR.: 1,13 (*d*, *J*=7, 3H, CH₃); 1,15–1,80 (*m*, 20H, 10CH₂); 2,10–2,30 (*m*, 2H, CH₂CHCH₃); 2,43 (*s*, 3H, CH₃C₆H₄); *ca.* 2,40–2,65 (*m*, 1H, H–C (Epoxid)); 2,93 (*d*, *J*=2, 1H, 1/2 CH₂SO₂); 3,05 (*d*, *J*=3, 1H, 1/2 CH₂SO₂); 7,56 (*A*₂*B*₂, Zentrum, aromatische H). – MS.: 392 (5, *M*⁺); 374 (4, *M*⁺–H₂O); 267 (14); 239 (23); 237 (26); 218 (22); 157 (62); 95 (66); 91 (58); 45 (100).

(*E*) und (*Z*)-(R)-3-Methyl-4-cyclopentadecen-1-on **27** und **28** (C₁₆H₂₈O (236, 4)) aus (**25**+**26**)-Gemisch. Eine Lösung von 4,65 g (11,78 mmol) **25**+**26** in 200 ml Toluol wurde mit 2,29 g (29,5 mmol) 50proz. Natriumamid-Suspension in Toluol versetzt und das Gemisch unter Argon 10 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach dem Erkalten fügte man 2,62 g (35,4 mmol) *t*-Butylalkohol zu, rührte 15 Min. bei RT. und gab anschliessend 36 ml Hexanmethylphosphoramid und 4,0 g Kalium-*t*-butoxid zu. Das Gemisch wurde wiederum unter Argon 16 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach der üblichen Aufarbeitung wurde das anfallende Rohprodukt an 180 g Kieselgel mit Benzol chromatographiert. Es resultierten 1,7 g DC.-reines-Muskenongemisch (62%) mit folgenden analytischen Daten: [*α*]_D: –3,8; –4,3; –7,6; –11,0; –13,3 (*c*=1,00, Äthanol) (monoton negativ). – Rf: 0,5 (Benzol). – GC.: (5-OV-17) 13,5' (12%, *cis*-Muskenon) und 14' (85%, *trans*-Muskenon) (145°). – CD.: 310,3 (neg. Max.) –0,03; 276 (pos. Max.) 0,07. – IR. (liq.): 1715 (Keton); 960 (*trans*-Doppelbindung). – NMR.: 1,00 (*d*, *J*=6,5), und 1,02 (*d*, *J*=6,5, zus. 3H, CH₃–CH von *cis*- bzw. *trans*-Muskenon, Verhältnis *ca.* 77:23); 1,10–1,70 (*m*, 16H, 8CH₂); 2,02 (*m*, 2H, CH₂–CH=CH); 2,26–2,45 (*m*, 4H, CH₂COCH₂); 2,65 (*m*, 1H, CHCH₃); 5,15–5,55 (*m*, 2H, olefinische H). – MS.: 236 (37, *M*⁺); 221 (15, *M*⁺–CH₃); 109 (37); 98 (47); 95 (67); 81 (67); 68 (63); 67 (65); 55 (100); 41 (77).

(S)-(+)-3-Methylcyclopentadecanon **29** [(S)-(+)-Muscon] (C₁₆H₃₀O (238, 416)) aus **27**+**28**. Eine Lösung von 1,70 g (7,19 mmol) (*E*)- und (*Z*)-Muskenon **27** und **28** in 50 ml Methanol wurde mit 300 mg 5proz. Pd/C hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert, das Lösungsmittel im RV. entfernt und der Rückstand im Kugelrohr destilliert (0,05 Torr/135°). Es resultierten 1,58 g einer DC.-reinen, farblosen Flüssigkeit (93%), welche folgende Daten aufwies: [*α*]_D: 11,4; 13,9; 27,5; 35,0; 54,7 (*c*=1,22, Methanol). – ORD. (Cotton-Kurve): Gipfel: λ=304 nm, [*α*]_D=260° (Φ=618°); Tal: λ=263 nm,

$[\alpha] = -175^\circ$ ($[\Phi] = -416^\circ$). – CD.: 320 (neg. Max.) $-0,01$; 284 (pos. Max.) $0,25$. – Rf: 0,5 (Benzol). – GC.: (5-OV-17) 22' (100 \rightarrow 280°). – IR. (liq.): 1718 (Keton). – NMR.: 0,94 (*d*, $J = 6,5$, 3H, CH₃); 1,10–1,50 (*m*, 22H, 11CH₂); 1,60 (*m*, 1H, CH–CH₃); 2,18 (*A*-Teil von *ABX*, $J_{AB} = 15$, $J_{AX} = 4,5$, 1H, $\frac{1}{2}$ COCH₂–CH); 2,40 (*t*, $J = 6,5$, 2H, CH₂–CH₂–CO); 2,42 (*B*-Teil von *ABX*, $J_{AB} = 15$, $J_{BX} = 8,5$, 1H, $\frac{1}{2}$ CO–CH₂–CH). Nach Eu(HFC)₃-Zusatz (C₆D₆): nur ein Enantiomeres erkennbar. – MS.: 238 (30, *M*⁺); 223 (12); 209 (13); 195 (2); 180 (11); 165 (8); 128 (30); 97 (50); 86 (100); 69 (68); 55 (91); 41 (80).

Ein auf übliche Weise hergestelltes Semicarbazonderivat (C₁₇H₃₃N₃O (295,471)) wies nach einmaliger Umkristallisation aus Methanol einen Smp. von 131,5³⁵) auf und zeigte folgende analytische Daten: IR. (KBr): 3472, 3272, 3212 (NH); 1684 (Amid–C=O); 1585 (–C=N–); 1464 (Amid-II-Bande). – NMR.: 0,90 (*d*, $J = 6$, 3H, CH₃); 1,15–1,65 (*m*, 23H, 11CH₂, 1CH); 1,65–2,40 (*m*, 4H, CH₂–C(NR)CH₂); 5,82 (*m*, 2H, NH₂); 8,0 (*m*, 1H, NH). – MS.: 295 (23, *M*⁺); 280 (10); 263 (12); 236 (14); 220 (12); 142 (19); 128 (29); 125 (30); 115 (100); 98 (82); 72 (47); 55 (69); 41 (64).

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] A. Fischli, *Chimia* 30, 4 (1976).
- [2] D. Seebach & H.-O. Kalinowski, *Angew. Chem. Nachr. Chem. Tech.* 24, 417 (1976).
- [3] A. Fischli, *Angew. Chem. Nachr. Chem. Techn.*, im Druck.
- [4] A. Fischli, Q. Branca & J. Daly, *Helv.* 59, 2443 (1976).
- [5] H. Wahlbaum, *J. prakt. Chem.* 73 [ii], 488 (1906).
- [6] L. Ruzicka, *Helv.* 9, 715 (1926).
- [7] E. Lederer, in L. Zechmeister «Fortschritte der Chemie organischer Naturstoffe», Springer-Verlag, Wien, Bd. 6, 87 (1950).
- [8] W. Klyne & J. Buckingham, *Atlas of Stereochemistry*. Chapman & Hall London, p. 36 (1974).
- [9] S. Ställberg-Stenhagen, *Arkiv Kemi* 3, 517 (1951).
- [10] V. R. Momdapur, P. P. Pai, K. K. Chakravarti, U. G. Nayak & S. C. Bhattacharyya, *Tetrahedron* 20, 2601 (1964).
- [11] C. Djerassi & G. W. Krankoner, *J. Amer. chem. Soc.* 81, 237 (1959).
- [12] A. Fischli, M. Klaus, H. Mayer, P. Schönholzer & R. Rüegg, *Helv.* 58, 565 (1975).
- [13] a) F. C. Huang, L.-F. Hsu Lee, R. S. D. Mittal, P. R. Ravikumar, J. A. Chan, C. J. Sih, E. Capsi & C. R. Eck, *J. Amer. chem. Soc.* 97, 4144 (1975). b) D. R. Hicks & B. Fraser-Reid, *Chem. Commun.* 1976, 869.
- [14] Ch. T. Goodhue & J. R. Schaeffer, *Biotechnology and Bioengineering*, XIII, 203 (1971).
- [15] Vgl. M. Sprecher & D. B. Springson, *J. biol. Chemistry* 241, 868 (1966).
- [16] W. G. Robinson, R. Nagle, B. K. Bachwat, F. P. Kepiecki & M. J. Coon, *J. biol. Chemistry* 224, 1 (1975).
- [17] C. F. Lane, H. L. Myatt, J. Daniels & H. B. Hopps, *J. org. Chemistry* 39, 3052 (1974).
- [18] J. D. Morrison & H. S. Mosher, *Asymmetric Organic Reactions*, Prentice-Hall, Inc., Englewood Cliffs, New Jersey, p. 10 (1971).
- [19] M. A. Bouderville & H. des Abbayes, *Tetrahedron Letters* 1975, 2727.
- [20] u. a.: H. H. Fredmann & R. H. Dubois, *Tetrahedron Letters* 1975, 3251.
- [21] L. Ruzicka, *Helv.* 9, 715, 1008 (1926); L. Ruzicka & M. Stoll, *Helv.* 17, 1308 (1934); G. Ohloff, J. Becker & K. H. Schulte-Elte, *Helv.* 50, 705 (1967); A. Eschenmoser, D. Felix & G. Ohloff, *Helv.* 50, 708 (1967); H. Nozaki, H. Yamamoto & T. Mori, *Canad. J. Chemistry* 47, 1107 (1969); E. Yoshii & S. Kimito, *Chem. pharm. Bull.* 17, 629 (1969); R. Baker, R. C. Cookson & J. R. Vinson, *Chem. Commun.* 1974, 515; G. Stork & T. L. Macdonald, *J. Amer. chem. Soc.* 97, 1264 (1975); M. Karpf & A. Dreiding, *Helv.* 58, 2409 (1975).
- [22] G. Wilke, *Angew. Chem.* 69, 397 (1975); 75, 10 (1963).
- [23] T. Mukaiyama, R. Matsueda & M. Suzuki, *Tetrahedron Letters* 1970, 1901.
- [24] N. S. Bhacca & D. H. Williams, 'Application of NMR-Spectroscopy in Organic Chemistry', Holden-Day, Inc. (1964).
- [25] M. Kainosho, K. Ajsaka, W. H. Pirkle & S. D. Beare, *J. Amer. chem. Soc.* 94, 5924 (1972).
- [26] J. A. Dale, D. L. Dull & H. S. Mosher, *J. org. Chemistry* 34, 2543 (1969).
- [27] A. Schöberl & H. Eck, *Liebigs Ann. Chem.* 522, 97 (1936).

³⁵) Lit. [9]: 129,5–130,5°.