

## 227. Orthocarbonsäure-ester mit 2,4,10-Trioxaadamantanstruktur als Carboxylschutzgruppe; Verwendung zur Synthese von substituierten Carbonsäuren mit Hilfe von *Grignard*-Reagenzien

von Gundula Voss und Hans Gerlach\*

Laboratorium für Organische Chemie der Universität Bayreuth, D-8580 Bayreuth

(11.VIII.83)

---

**Ortho Esters with 2,4,10-Trioxaadamantane Structure as Carboxyl Protecting Group;  
Applications in the Synthesis of Substituted Carboxylic Acids by Means of *Grignard* Reagents**

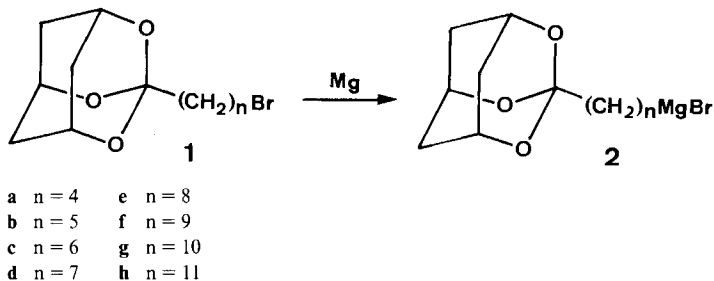
### *Summary*

The surprising stability of 2,4,10-trioxa-3-adamantyl derivatives **1** against nucleophilic substitution by organomagnesium compounds is discussed and shown to be caused by unfavourable stereoelectronic and steric factors governing the substitution of these cage compounds (*Scheme 2*). As a consequence, a number of *Grignard* reagents **2** containing the carboxyl group masked as 2,4,10-trioxa-3-adamantyl group could be prepared and have been reacted in a second step with various electrophiles (cf. *Scheme 4*). In the products **7–13** and **15b** the carboxyl masking group is removed by mild acid hydrolysis and saponification (cf. *Scheme 3*) to yield the corresponding acids **16a–21a**, **22**, and **23a**. Acids **21a** and **23a** have been further transformed to give the macrocyclic lactones **24** and **26**, isolated from *Galbanum* oleo-gum-resin, and acid **22** to give 12-methyl-13-tridecanolide (**25**), isolated from *Angelica* root oil. In addition 1-bromo- $\omega$ -(2,4,10-trioxa-3-adamantyl)alkanes **1c** and **1b** have been used to synthesize ( $\pm$ )-methyl ricifeiolate (**29b**) and pure *cis*-ambrettolic acid ((*Z*)-**32a**).

---

Bei einer retrosynthetischen Analyse veröffentlichter Synthesen von substituierten Carbonsäuren fällt auf, dass carbanoide Reagenzien mit latent vorhandener Carboxylgruppe praktisch nicht verwendet werden. Zukünftige Carboxylgruppen werden z. B. in Form einer Aldehyd-Acetalgruppe oder einer verätherten primären Alkoholgruppe in das zu synthetisierende Molekül eingebracht und erst gegen Ende der Synthese durch Hydrolyse und Oxidation dieser Gruppen erzeugt. Dieses Vorgehen verträgt sich z. B. nicht mit der Anwesenheit von Alkoholgruppen und anderen oxidierbaren Funktionen im Molekül und erhöht zusätzlich die Zahl der Synthesestufen. Viele Synthesen liessen sich oft stark vereinfachen, wenn man dabei *Grignard*-Reagenzien einsetzen könnte, die

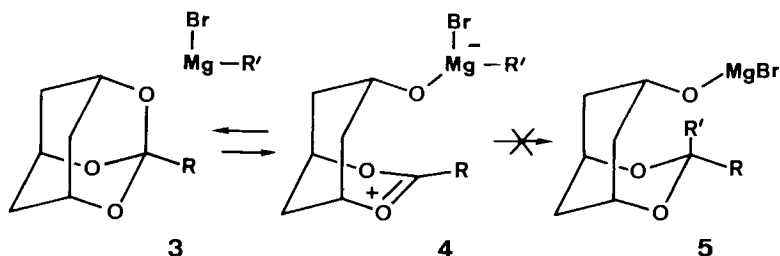
Scheme 1



eine geschützte Carboxylgruppe enthalten. Solche Reagenzien waren bis jetzt aber nur in Ausnahmefällen<sup>1)</sup> herstellbar.

Wir möchten in dieser Arbeit zeigen, dass sich tricyclische Orthocarbonsäure-ester mit 2,4,10-Trioxaadamantanstruktur sehr gut für diese Aufgabe eignen. *Grignard*-Verbindungen **2**, welche die Carboxylgruppe in Form der 2,4,10-Trioxa-3-adamantylgruppe enthalten, lassen sich leicht aus den betreffenden organischen Bromiden **1** mit Mg in Tetrahydrofuran (THF) herstellen (vgl. *Scheme 1*) und sind unter den Reaktionsbedingungen völlig stabil<sup>2)</sup>. Diese Stabilität steht im Gegensatz zum Verhalten von acyclischen Orthocarbonsäure-trialkylestern, welche mit *Grignard*-Verbindungen schon in siedendem Et<sub>2</sub>O durch Substitution die entsprechenden Acetale ergeben (*Bodroux-Chichibabin*-Reaktion [5]). In einem ersten Schritt bilden sich durch Eliminierung von Alkoxid Dialkoxycarbenium-Ionen als kurzlebige Zwischenstufen, an die sich anschliessend in einem raschen Schritt der carbanoid Rest des *Grignard*-Reagens addiert (vgl. [5]).

Scheme 2



- <sup>1)</sup> *Meyers et al.* [1] konnten das *Grignard*-Reagens von 2-(4-Bromphenyl)-4,4-dimethyl- $\Delta^2$ -1,3-oxazolin herstellen und umsetzen (vgl. [1], S. 329). *Grignard*-Reagenzien von 2-( $\omega$ -Bromalkyl)-4,4-dimethyl- $\Delta^2$ -1,3-oxazolin sind dagegen wegen der leichten Deprotonierbarkeit der  $\alpha$ -Methylengruppe des Substituenten in 2-Stellung dieser Verbindungen kaum herstellbar (vgl. [1], S. 331).
- <sup>2)</sup> Schon *Stetter & Steinacker* [2] haben gezeigt, dass die selektive Addition von *Grignard*-Reagenzien an Carbonylgruppen in Molekülen, die gleichzeitig eine 2,4,10-Trioxa-3-adamantylgruppe enthalten, möglich ist. Von *Osbond et al.* [3] sowie von *Bohlmann & Sucrow* [4] wurde die Schutzgruppe bei Synthesen verwendet. Die von diesen Autoren angegebenen Hydrolysebedingungen (Kochen mit 37proz. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> und Dioxan) haben vielleicht bewirkt, dass diese Carboxylschutzgruppe nicht mehr eingesetzt wurde.

Bei den analogen tricyclischen Orthocarbonsäure-estern **1** bzw. **3** mit 2,4,10-Trioxaadamantanstruktur ist der zweite Schritt der *Bodroux-Chichibabin*-Reaktion aus stereoelektronischen Gründen stark behindert (vgl. *Schema 2*). Durch Eliminierung würde zuerst das cyclische Oxoniumion **4** mit fixierter Konformation entstehen. Nach dem stereoelektronischen Prinzip der maximalen Überlappung von Orbitalen der verschwindenden  $\pi$ -Bindung und der neu entstehenden  $\delta$ -Bindung müsste dann der Rest  $R'$  des *Grignard*-Reagens von der axialen Seite, d. h. von oben, an das substituierte 1,3-Diox-1-enium-Ion **4** addiert werden und das gespannte Produkt **5** ergeben. Das ist aber nicht möglich, da der in **4** noch vorhandene Cyclohexanring mit Brommagnesiumoxy-Gruppe die axiale Seite des 1,3-Diox-1-enium-Ions **4** vollkommen abschirmt. Ein Ausweichen des Cyclohexanrings in **4** in die Twistwannen-Konformation und anschließende Addition von  $R'$  ergäbe ein ebenfalls sehr gespanntes Produkt (Konformer von **5**). Die Addition des Restes  $R'$  von der äquatorialen Seite des 1,3-Diox-1-enium-Ions **4** würde das Prinzip der maximalen Überlappung verletzen oder ergäbe den 1,3-Dioxanring in der gespannten Wannenkongformation. Diese Analyse zeigt, dass die stereoelektronisch kontrollierte Addition des *Grignard*-Reagens an das substituierte 1,3-Diox-1-enium-Ion **4** unvermeidlicherweise zu stark gespannten Übergangszuständen und Produkten führen müsste und deshalb nicht erfolgen kann. Das ist der Grund dafür, dass die 2,4,10-Trioxa-3-adamantylgruppe im Gegensatz zu anderen Orthocarbonsäureestergruppen unter den Bedingungen der Bildung und Umsetzung eines *Grignard*-Reagens völlig stabil ist.

In einer sehr instruktiven Reihe von Experimenten haben *Eliel & Nader* [6] gezeigt, dass die Reaktion mit *Grignard*-Reagenzien bei konformativ fixierten monocyclischen Orthoestern mit 1,3-Dioxanstruktur stereoelektronisch kontrolliert wird. Von den beiden 2-Methoxy-4,6-dimethyl-1,3-dioxanen mit *cis*-Konfiguration der Methylgruppen reagiert nur das Isomere mit *trans*-Methoxygruppe, welche in der stabilsten Konformation axial angeordnet ist. Die neu eingeführte Alkylgruppe aus dem *Grignard*-Reagens befindet sich im Produkt ebenfalls in *trans*-Stellung zu den zwei Methylgruppen. Das andere Konfigurationsisomere mit einer *cis*-Methoxygruppe in äquatorialer Konformation reagiert dagegen nicht mit *Grignard*-Reagenzien, weil sich das Zwischenprodukt, das 4,6-Dimethyl-1,3-diox-1-enium-Ion, aus stereoelektronischen Gründen nicht ausbilden kann. Mit diesen Experimenten haben *Eliel & Nader* [6] gezeigt, dass bei der Substitution dieser Orthocarbonsäureester die Mitwirkung der axial angeordneten Elektronenpaare an beiden 1,3-Dioxan-O-Atomen, sowohl bei der Bildung der Oxoniumion-Zwischenstufe als auch bei deren Weiterreaktion mit dem Nucleophil, von entscheidender Bedeutung ist.

Entscheidend für die Anwendung der 2,4,10-Trioxa-3-adamantylgruppe bei Synthesen war unsere Beobachtung, dass diese Schutzgruppe durch Hydrolyse unter milden Bedingungen leicht wieder in die Carboxylgruppe umgewandelt werden kann. Die Hydrolysegeschwindigkeit von Orthocarbonsäure-estern in Abhängigkeit von der Struktur und der Säurekonzentration ist verschiedentlich untersucht worden. In einer kürzlich erschienenen Arbeit zeigten *Deslongchamps et al.* [7], dass 3-Methyl-2,4,10-trioxaadamantan 10<sup>8</sup>mal langsamer hydrolysiert wird als Orthoessigsäure-triäthylester. Bei der Hydrolyse des langsamer reagierenden tricyclischen Orthocarbonsäure-esters ist nicht mehr die Bildung des Oxoniumions **4** (mit H anstelle von  $R'Mg$ ), sondern die Addition von H<sub>2</sub>O an **4** der langsame, geschwindigkeitsbestimmende Schritt der Reaktion (vgl. [7]). Die im Vergleich zu den gewöhnlichen Orthocarbonsäure-estern 10<sup>8</sup>mal langsamere Hydrolyse der 2,4,10-Trioxa-3-adamantyl-Derivate ist aber für präparative Zwecke immer noch schnell genug. Wir fanden, dass diese sehr stabilen Orthocarbonsäure-

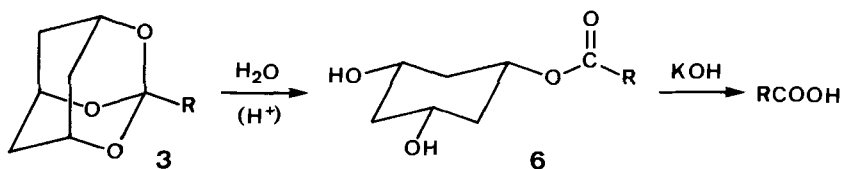
säure-ester bereits durch 10 Min. Kochen mit 0,01N  $H_2SO_4$  in 50proz. Dioxan in 3,5-Dihydroxy-1-cyclohexylester **6** umgewandelt werden, welche sich anschliessend mit KOH-Lösung leicht verseifen lassen (vgl. *Schema 3* und *Exper. Teil*). Die nicht hydrolysierte 2,4,10-Trioxa-3-adamantylgruppe bliebe beim Kochen mit alkoholischer KOH-Lösung unversehrt erhalten.

Die für die Herstellung der *Grignard*-Reagentien notwendigen 1-Brom- $\omega$ -(2,4,10-trioxa-3-adamantyl)alkane **1a-h** liessen sich aus  $\omega$ -Bromalkyl-cyaniden leicht in 70–75% Gesamtausbeute herstellen (vgl. *Exper. Teil*). Durch Behandlung mit HCl/MeOH in der Kälte entstanden aus den Nitrilen zuerst die Carboximidsäure-ester-hydrochloride und daraus durch Kochen mit  $Et_2O/MeOH$  nach *Pinner* die Orthocarbon-säuretrimethylester. Diese wurden dann nach *Stetter & Steinacker* [2] in  $BF_3/MeOH$  mit *r*-1,*c*-3,*c*-5-Trihydroxycyclohexan umgeestert. Die direkte Umsetzung von  $\omega$ -Bromalkansäuren mit *r*-1,*c*-3,*c*-5-Trihydroxycyclohexan in siedendem Xylol ergab nur ein stark verunreinigtes Produkt in ca. 10proz. Ausbeute (vgl. die Herstellung von **1b** im *Exper. Teil*).

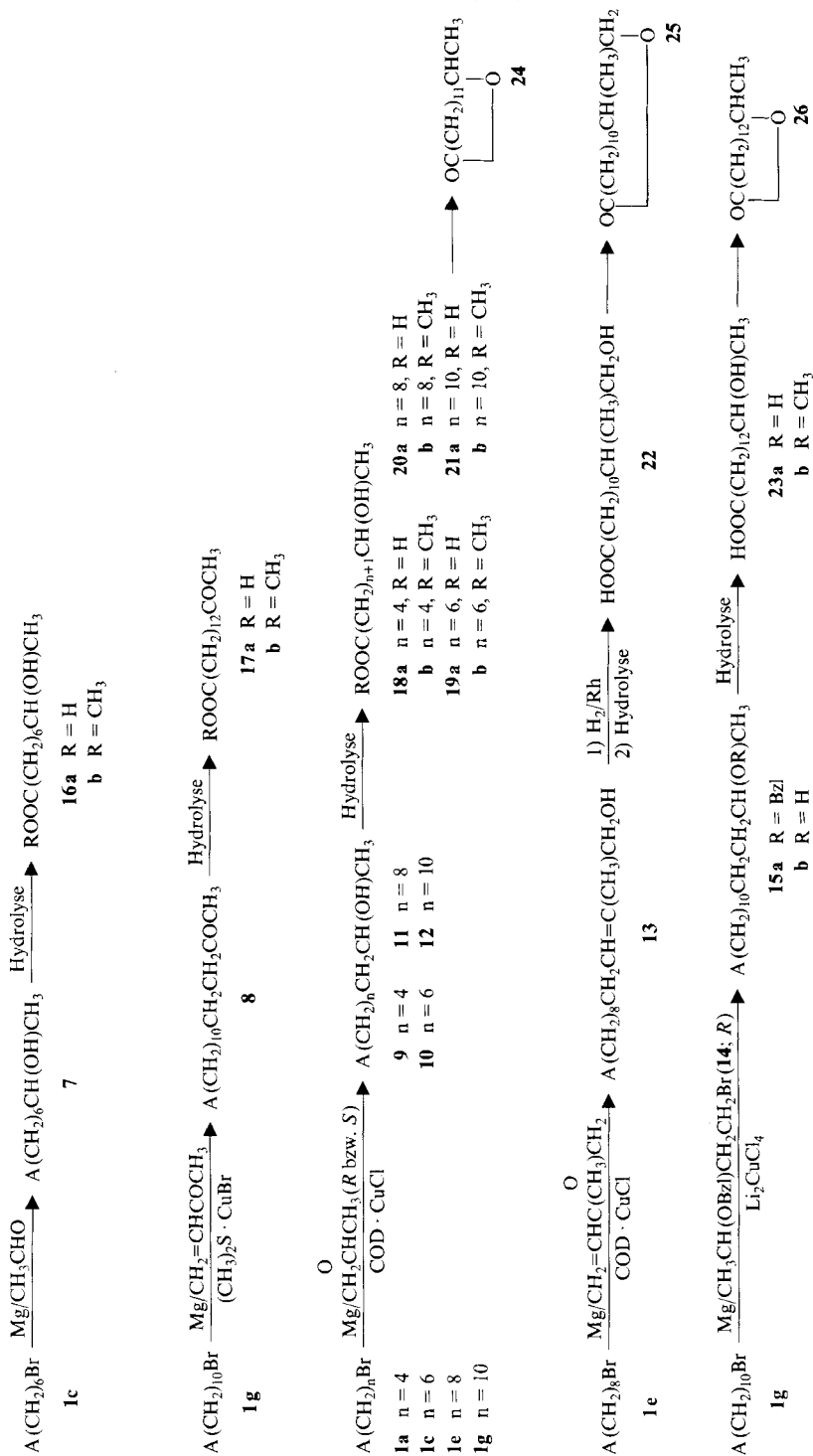
Wurden die 1-Brom- $\omega$ -(2,4,10-trioxa-3-adamantyl)alkane **1a-h** sehr langsam, d. h. innert 3 bis 4 Std., zu einer Suspension von aktivierten Mg-Spänen in siedendem THF getropft, so entstanden die *Grignard*-Reagenzien in praktisch quantitativer Ausbeute. Sie liessen sich bei tieferen Temperaturen mit Elektrophilen wie Acetaldehyd, Methylvinylketon (*R*)- und (*S*)-1,2-Epoxypropan, 3,4-Epoxy-3-methyl-1-buten und (*R*)-3-Benzyl-oxy-1-brombutan (**14**) leicht zu **7–15a** umsetzen (vgl. *Schema 4*). Die Reaktionen der Epoxide mit den *Grignard*-Reagenzien verliefen bei 0° bzw. –40° sehr rasch und regiospezifisch, wenn sie mit (1,4-Cyclooctadien)kupfer(I)-chlorid (COD · CuCl) katalysiert wurden (vgl. [9] und *Exper. Teil*). Die Kupplungsreaktion des Bromids **14** mit dem *Grignard*-Reagens aus **1g** wurde mit Dilithiumtetrachlorocuprat als Katalysator (vgl. [10]) durchgeführt. Die 1,4-Addition der *Grignard*-Reagenzien an Methylvinylketon gelang mit Hilfe des Kupfer(I)bromid-Dimethylsulfid-Komplexes [11] (vgl. die Herstellung von **8**).

Die Umsetzungsprodukte **7–12** liessen sich in hoher Ausbeute direkt zu ( $\pm$ )-8-Hydroxynonansäure (**16a**), 14-Oxopentadecansäure (**17a**), (+)-(*S*)-7-Hydroxyoctansäure (**18a**), (–)-(*R*)- und (+)-(*S*)-9-Hydroxydecansäure ((*R*)- bzw. (*S*)-**19**), (–)-(*R*)-11-Hydroxydodecansäure (**20a**) bzw. (–)-(*R*)-13-Hydroxytetradecansäure (**21a**) hydrolysieren. Beim Umsetzungsprodukt **13** der Reaktion mit 3,4-Epoxy-3-methyl-1-buten wurde zuerst die C,C-Doppelbindung hydriert und dann durch Hydrolyse die ( $\pm$ )-13-Hydroxy-12-methyltridecansäure (**22**) erhalten. Die hydrogenolytische Spaltung des Benzyläthers **15a** und Hydrolyse von **15b** ergab die (–)-(*R*)-14-Hydroxypentadecansäure (**23**).

Scheme 3



Schema 4. Umsetzung der Grignard-Reagenzien der Bromide **1a**, **1c**, **1e** und **1g** mit Elektrophilen. A = 2, 4, 10-Trioxa-3-adamantyl.





Bei der Umsetzung der Lithiumverbindung des 10-(2-Methoxy-2-propoxyloxy)-1-decins mit 1-Brom-5-(2,4,10-trioxa-3-adamantyl)pentan (**1b**) entstand der Orthoester (**30**) der 16-Hydroxy-7-hexadecensäure. Die Entfernung der Carboxylschutzgruppe durch Hydrolyse ergab die 16-Hydroxy-7-hexadecensäure (**31a**), welche durch *syn*-Addition von H<sub>2</sub> an die C, C-Dreifachbindung mit Hilfe von Pd-*Lindlar*-Katalysator die reine (*Z*)-16-Hydroxy-7-hexadecensäure (= *cis*-Ambrettolsäure; (*Z*)-**32a**) mit dem Smp. 33–34° ergab. Diese Reaktionsfolge scheint die erste Synthese der *cis*-Ambrettolsäure, dem Hydrolyseprodukt des im Moschus-Körneröl vorkommenden (*Z*)-7-Hexadecen-16-olids (= Ambrettolid; **34**), zu sein. Die aus natürlichem Material gewonnene Säure besass einen um *ca.* 10° tieferen Schmelzpunkt (vgl. [16]). Durch Kapillargaschromatographie des Methylesters (*Z*)-**32b** der synthetisierten Säure (*Z*)-**32a** wurde nachgewiesen, dass sie weniger als 2% des entsprechenden Isomeren (*E*)-**32a** enthält (vgl. *Exper. Teil*). Die Cyclisierung der 16-Hydroxy-7-hexadecensäure (**31a**) ergab 7-Hexadecin-16-olid (**33**), das anschliessend durch selektive Hydrierung mit Pd-*Lindlar*-Katalysator in Ambrettolid (**34**) überführt wurde.

Wir danken dem *Fonds der Chemischen Industrie* für die Unterstützung dieser Arbeit.

### Experimenteller Teil

*Allgemeine Bemerkungen.* S. [17].

(+)-(R)- und (-)-(S)-1,2-Epoxypropan. Hergestellt nach [18] aus (-)-(R)- und (+)-(S)-1,2-Propandiol. Die enantiomeren 1,2-Propandiole wurden nach [19] und [18] erhalten. (+)-(R)-1,2-Epoxypropan: Sdp. 33–35°/740 Torr,  $\alpha_D = +12,6^\circ$  (liq.) ([18]:  $[\alpha]_D = +12,53^\circ$  (liq.)); (-)-(S)-1,2-Epoxypropan: Sdp. 33–35°/740 Torr,  $\alpha_D = -12,6^\circ$  (liq.).

(-)-(R)-3-Benzoyloxy-1-brombutan (**14**). Zu einer Lösung von 3,18 g (20,8 mmol) (-)-(R)-1-Brombutan-3-ol<sup>3)</sup> und 10,3 g (41,0 mmol) Trichloracetimidssäure-benzylester [20] in 100 ml Cyclohexan/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 2:1 wurden 1,50 g (10,0 mmol) Trifluormethansulfonsäure gegeben und 1 Std. gerührt. Dann wurde mit 50 ml 2M KHCO<sub>3</sub> ausgeschüttelt, die org. Phase i.V. eingedampft und der Rückstand an 550 g Kieselgel mit Benzol chromatographiert, um Trichloracetamid und Dibenzyläther abzutrennen: 4,31 g (68%) **14**, Sdp. 69–72°/0,002 Torr,  $[\alpha]_D = -88,5^\circ$  (*c* = 1,70, CHCl<sub>3</sub>).

C<sub>11</sub>H<sub>15</sub>BrO (243,15) Ber. C 54,34 H 6,22 Br 32,86% Gef. C 54,50 H 6,39 Br 32,78%

6-Bromhexanamid. Zu einer Lösung von 25,0 g (128 mmol) 6-Bromhexensäure und 17,6 ml (128 mmol) Et<sub>3</sub>N in 175 ml Aceton wurden bei -15 bis -10° unter Rühren 13,0 ml (134 mmol) ClCOOEt getropft. Nach weiteren 30 Min. bei -10° wurden innerhalb 60 Min. 25 ml (333 mmol) 25proz. NH<sub>3</sub>/H<sub>2</sub>O zugetropft. Es wurde 60 Min. weitergerührt, dann das Gemisch bei 10° i.V. eingeeengt, der Rückstand in 500 ml AcOEt aufgenommen und mit 2N H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> und 2N K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> extrahiert, die org. Phase i.V. eingedampft und der Rückstand (21,8 g) aus 50 ml EtOH umkristallisiert: 17,5 g (80%), Smp. 107–109° ([21]: Smp. 106–108°).

8-Bromoctanamid. Analog wie oben aus 8-Bromoctansäure [22]: Ausbeute 85%, Smp. 99–100° aus EtOH.

C<sub>8</sub>H<sub>16</sub>BrNO (222,13) Ber. C 43,26 H 7,26 Br 35,97% Gef. C 43,26 H 7,32 Br 35,92%

<sup>3)</sup> Hergestellt nach [15] aus (-)-(R)-1,3-Butandiol durch selektive Sulfonylierung der 1-Hydroxygruppe mit 2,4,6-Trimethylbenzolsulfonylchlorid/Pyridin und anschliessendem Austausch der Trimethylbenzolsulfonyloxy-Gruppe gegen ein Br-Atom mit LiBr in Tetrahydrofuran bei 60°; Sdp. 69–71°/10 Torr,  $[\alpha]_D = -37,5^\circ$  (*c* = 1,02, CHCl<sub>3</sub>).

**10-Bromdecanamid.** Analog wie oben aus 10-Bromdecanensäure [23]: Ausbeute 85%, Smp. 106–108° aus EtOH.

$C_{10}H_{20}BrNO$  (250,18) Ber. C 48,01 H 8,06 Br 31,94% Gef. C 48,09 H 8,09 Br 32,04%

**11-Bromundecanamid.** Analog wie oben aus 11-Bromundecanensäure (*Fluka*): Ausbeute 85%, Smp. 88–89° aus der 3fachen Menge EtOH ([24]: Smp. 84–86°).

**5-Brompentannitril.** Zu einer auf 60° erwärmten Lösung von 60 ml (0,50 mol) 1,4-Dibrombutan in 250 ml DMSO gab man portionenweise unter Rühren 24,5 g (0,50 mol) NaCN so zu, dass die Temp. 75° nicht überstieg. Nach weiteren 30 Min. bei 70° wurde in 1500 ml Hexan/Et<sub>2</sub>O 1:1 aufgenommen und 3 × mit 400 ml H<sub>2</sub>O gewaschen. Der Eindampfrückstand der org. Phasen wurde i.V. fraktioniert destilliert: Sdp. 88–90°/15 Torr, 1,4-Dibromäthan, und Sdp. 116–120°/15 Torr, 30,5 g (38%) 5-Brompentannitril ([25]: Sdp. 114–115°/12 Torr).

**6-Bromhexannitril.** Eine Mischung von 10,2 g (52,5 mmol) 6-Bromhexanamid, 30 ml CHCl<sub>3</sub> und 55 g (125 mmol) Tetraäthyltetrametaphosphat (EtOPO<sub>2</sub>)<sub>4</sub><sup>4</sup> wurde 5 Std. bei 80° gerührt, dann in 800 ml 2 N K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> getropft und mit Benzol extrahiert. Der Eindampfrückstand der Benzolschichten wurde destilliert: 8,3 g (90%), Sdp. 129–131°/15 Torr ([27]: Sdp. 115–117°/6 Torr).

**7-Bromheptannitril.** Analog wie oben aus 1,7-Dibromhexan und NaCN in DMSO: Ausbeute 35%, Sdp. 145–148°/15 Torr ([28]: Sdp. 140°/11 Torr).

**8-Bromoctannitril.** Analog wie oben aus 8-Bromoctanamid und (EtOPO<sub>2</sub>)<sub>4</sub>: Ausbeute 90%, Sdp. 67–69°/0,002 Torr ([29]: keine Angabe).

**9-Bromnonannitril.** Analog wie oben aus 1,8-Dibromoctan und NaCN in DMSO: Ausbeute 30%, Sdp. 78–80°/0,002 Torr ([29]: keine Angabe).

**10-Bromdecannitril.** Analog wie oben aus 10-Bromdecanamid und (EtOPO<sub>2</sub>)<sub>4</sub>: Ausbeute 90%, Sdp. 86–87°/0,002 Torr ([30]: Sdp. 174–178°/11 Torr).

**11-Bromundecannitril.** Analog wie oben aus 11-Bromundecanamid und (EtOPO<sub>2</sub>)<sub>4</sub>: Ausbeute 85%, Sdp. 96–98°/0,002 Torr ([24]: Sdp. 158–164°/4 Torr).

**12-Bromdodecannitril.** Durch eine Lösung von 29 g (0,16 mol) 11-Dodecennitril [31] in 200 ml Pentan wurde während 30 Min. unter gleichzeitiger Belichtung (250-W-Hg-Mitteldruckbrenner *HPK, Philips*) HBr geblasen. Dann wurde die Pentanlösung mit KHCO<sub>3</sub> und NaHSO<sub>3</sub> gewaschen, getrocknet, eingedampft und der Rückstand i. HV. destilliert: 34 g (80%), Sdp. 115–116°/0,002 Torr ([29]: keine Angabe).

**1-Brom-4-(2,4,10-trioxatricyclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dec-3-yl)butan (1a).** Analog wie **1c** (s. unten) hergestellt aus 5-Brompentannitril und *r*-1, *c*-3, *c*-5-Cyclohexantriol: Ausbeute 70%, Smp. 102,5–104,0° aus Hexan/AcOEt.

$C_{11}H_{17}BrO_3$  (277,20) Ber. C 47,67 H 6,18 Br 28,83% Gef. C 47,68 H 6,18 Br 28,87%

**1-Brom-5-(2,4,10-trioxatricyclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dec-3-yl)pentan (1b).** Eine Suspension von 9,75 g (50 mmol) 6-Bromhexansäure, 8,40 g (50 mmol) *cis*-Phloroglucithydrat (= *r*-1, *c*-3, *c*-5-Cyclohexantriol · H<sub>2</sub>O) [8] und 4,75 g (25 mmol) *p*-Toluolsulfonsäure in 150 ml Xylol wurde unter einem Wasserabscheider 20 Std. gekocht. Die dunkelgefärbte Mischung wurde nach dem Erkalten mit 20 g Alox versetzt, gerührt, abfiltriert, i.V. eingedampft und der Rückstand an 1000 g Kieselgel mit Benzol/AcOEt 9:1 chromatographiert: 2,32 g (14%) **1b**, Smp. 75,0–76,5° nach 3 × Umkristallisieren aus Hexan.

Mit einer Ausbeute von 70–75% liess sich **1b** analog wie **1c** (s. unten) aus 6-Bromhexannitril und *r*-1, *c*-3, *c*-5-Cyclohexantriol herstellen.

$C_{12}H_{19}BrO_3$  (291,19) Ber. C 49,50 H 6,58 Br 27,44% Gef. C 49,57 H 6,61 Br 27,25%

**1-Brom-6-(2,4,10-trioxatricyclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dec-3-yl)hexan (1c).** Eine Lösung von 30,20 g (158,8 mmol) 7-Bromheptannitril in 10 ml MeOH (146 mmol) wurde mit Eis gekühlt und während 1,5 Std. mit HCl gesättigt. Nach 40 Std. bei 0° wurde das Gemisch 3 × mit 200 ml Benzol verdünnt und das Lösungsmittel i.V. verdampft. Der Rückstand wurde dann in 220 ml Et<sub>2</sub>O und 70 ml (1,7 mol) MeOH gelöst und 20 Std. gekocht. Dann wurde das ausgeschiedene NH<sub>4</sub>Cl abfiltriert, das Filtrat i.V. eingedampft, in 300 ml Cyclohexan aufgenommen, durch eine Glasfritte filtriert und die klare Lösung i.V. eingedampft. Der Rückstand (45 g) wurde in 90 ml MeOH gelöst und mit 21,2 g (160 mmol) *r*-1, *c*-3, *c*-5-Cyclohexantriol [8] und 0,40 ml (3,25 mmol) BF<sub>3</sub> · Et<sub>2</sub>O versetzt. Nach 2 Std. Rühren wurden 2 × 200 ml C<sub>6</sub>H<sub>6</sub> zugegeben. Es wurde i.V. eingengt und der Rückstand an 1000 g Kieselgel mit Hexan/AcOEt 4:1 chromatographiert: 4,9 g 7-Bromheptansäure-methylester, *R*<sub>f</sub> 0,5, und 32,8 g (68%) **1c**, *R*<sub>f</sub> 0,35, Smp. 52–54° aus Hexan. IR (CCl<sub>4</sub>): u. a. 1320s, 1140vs, 990, 960, 920. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):

<sup>4</sup>) Hergestellt nach *Pollmann & Schramm* [26] aus P<sub>4</sub>O<sub>10</sub> und Et<sub>2</sub>O.



1,25–1,65 (8 H); 1,70 (*d*, *J* = 12,5, 3 H); 1,86 (*m*, 2 H); 2,58 (*d*, *m*, *J* = 12,5, 3 H); 3,39 (*r*, *J* = 7,0, 2 H); 4,38 (*m*, 3 H). MS: 306 (10, *M*<sup>+</sup>), 304 (10, *M*<sup>+</sup>), 225 (40), 193 (45), 191 (65), 156 (20), 96 (100), 83 (70).

C<sub>13</sub>H<sub>21</sub>BrO<sub>3</sub> (305,06) Ber. C 51,16 H 6,94 Br 26,18% Gef. C 51,26 H 6,97 Br 26,29%

*1-Brom-7-(2,4,10-trioxatricyclo [3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dec-3-yl)heptan (1d)*. Analog hergestellt wie **1c** aus 8-Bromocannitril und *r*-1,*c*-3,*c*-5-Cyclohexantriol: Ausbeute 75%, Smp. 58–59° aus Hexan.

C<sub>14</sub>H<sub>23</sub>BrO<sub>3</sub> (319,24) Ber. C 52,67 H 7,26 Br 25,03% Gef. C 52,96 H 7,44 Br 24,52%

*1-Brom-8-(2,4,10-trioxatricyclo [3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dec-3-yl)octan (1e)*. Analog hergestellt wie **1c** aus 9-Bromnonnitril und *r*-1,*c*-3,*c*-5-Cyclohexantriol: Ausbeute 70%, Smp. 66–68° aus Hexan.

C<sub>15</sub>H<sub>25</sub>BrO<sub>3</sub> (333,27) Ber. C 54,06 H 7,56 Br 23,98% Gef. C 54,20 H 7,73 Br 23,53%

*1-Brom-9-(2,4,10-trioxatricyclo [3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dec-3-yl)nonan (1f)*. Analog hergestellt wie **1c** aus 9-Bromdecannitril und *r*-1,*c*-3,*c*-5-Cyclohexantriol: Ausbeute 70%, Smp. 58–59° aus Hexan.

C<sub>16</sub>H<sub>27</sub>BrO<sub>3</sub> (347,30) Ber. C 55,33 H 7,84 Br 23,01% Gef. C 55,33 H 7,93 Br 23,08%

*1-Brom-10-(2,4,10-trioxatricyclo [3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dec-3-yl)decan (1g)*. Eine Mischung von 31,2 g (126,5 mmol) 11-Bromundecannitril und 17,0 ml (296 mmol) EtOH wurde mit Eis gekühlt und durch Einleiten des Gases während 1 Std. mit HCl gesättigt. Nach 48 Std. bei 0° wurde das Gemisch 3 × mit 250 ml Benzol verdünnt und das Lösungsmittel i.V. verdampft. Der Rückstand wurde dann in 80 ml (1,4 mol) EtOH und 260 ml Et<sub>2</sub>O gelöst und 16 Std. gekocht. Dann wurde vom NH<sub>4</sub>Cl abfiltriert, das Filtrat i.V. eingedampft, der Rückstand in 300 ml Cyclohexan gelöst und durch eine Glasfritte filtriert. Die Filtration entfernt Spuren von 11-Bromundecanamid und ist wesentlich für das Gelingen der nächsten Umsetzung. Die klare Lösung wurde i.V. eingedampft, und zum Rückstand (40,3 g) wurden 16,0 g (121 mmol) bei 120–130° getrocknetes *r*-1,*c*-3,*c*-5-Cyclohexantriol [8] und 60 ml MeOH gegeben. Nach Zugabe von 2,0 ml (16,3 mmol) BF<sub>3</sub> · Et<sub>2</sub>O wurde 4 Std. bei RT. gerührt, dann mit 200 ml Benzol versetzt, vom nicht umgesetzten Cyclohexantriol abfiltriert, dann das Filtrat eingedampft und der Rückstand (39,5 g) aus 30 ml Hexan umkristallisiert: 31,90 g (70,0%) **1g**, Smp. 70–73°. Die Mutterlauge enthielt noch 1,8 g **1g**, *R*<sub>f</sub> 0,4, und 5,9 g 11-Bromundecansäure-äthylester und -methylester, *R*<sub>f</sub> 0,85 bzw. 0,8 (Hexan/AcOEt 4:1).

C<sub>17</sub>H<sub>29</sub>BrO<sub>3</sub> (361,32) Ber. C 56,51 H 8,09 Br 22,11% Gef. C 56,52 H 8,10 Br 21,96%

*1-Brom-11-(2,4,10-trioxatricyclo [3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dec-3-yl)undecan (1h)*. Analog hergestellt wie **1g** aus 12-Bromdodecannitril und *r*-1,*c*-3,*c*-5-Cyclohexantriol: Ausbeute 70%, Smp. 65,0–66,5° aus Hexan.

C<sub>18</sub>H<sub>31</sub>BrO<sub>3</sub> (375,35) Ber. C 57,60 H 8,32 Br 21,29% Gef. C 57,73 H 8,45 Br 21,20%

(+)-(S)-7-(2,4,10-Trioxatricyclo [3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dec-3-yl)-2-heptanol (**9**). Analog hergestellt wie **10** (s. unten) aus 6,19 g (22,3 mmol) **1a** und (-)-(S)-1,2-Epoxypropan: 4,43 g (77%) **9**, Sdp. ca. 140°/0,002 Torr. [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = +5,0° (*c* = 2,6, Benzol).

C<sub>14</sub>H<sub>24</sub>O<sub>4</sub> (256,18) Ber. C 65,59 H 9,40% Gef. C 65,48 H 9,47%

(±)-8-(2,4,10-Trioxatricyclo [3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dec-3-yl)-2-octanol (**7**). Zu einer Grignard-Lösung aus 1,07 g (3,5 mmol) **1c** und 103 mg (4,2 mmol) Mg in 40 ml THF wurden bei 0° unter N<sub>2</sub> 0,5 ml (8,9 mmol) Acetaldehyd getropft. Nach 40 Min. Rühren wurde mit 4 ml 2*N* H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> versetzt, i.V. eingeeengt, in Benzol aufgenommen und mit 2*N* KHCO<sub>3</sub> gewaschen. Die Benzolschichten wurden i.V. eingedampft und mit Hexan/AcOEt 1:1 an Kieselgel chromatographiert: 525 mg (55%) **7**, Sdp. ca. 140°/0,002 Torr.

C<sub>15</sub>H<sub>26</sub>O<sub>4</sub> (270,18) Ber. C 66,63 H 9,69% Gef. C 66,57 H 9,82%

(-)-(R)-9-(2,4,10-Trioxatricyclo [3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dec-3-yl)-2-nonanol ((R)-**10**). Eine Lösung von 12,20 g (40,0 mmol) **1c** in 180 ml THF wurde unter N<sub>2</sub> innerhalb 3 Std. zu 1,00 g (41,2 mmol) Mg-Spänen in 20 ml siedendem THF und 0,1 ml 1,2-Dibromäthan getropft. Die Mischung wurde noch 1 Std. gekocht, dann auf 0° gekühlt und mit 3,5 ml (49 mmol) (+)-(R)-1,2-Epoxypropan versetzt. Dann wurden unter Eiskühlung 540 mg (2,6 mmol) (1,5-Cyclooctadien)kupfer(I)-chlorid [32] zugegeben. Die Temp. stieg dabei vorübergehend auf 35°. Nach 20 Min. Rühren wurde mit 50 ml 2*N* H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> versetzt, die Mischung i.V. eingeeengt, dann in Benzol aufgenommen und mit 2*N* KHCO<sub>3</sub> gewaschen. Die org. Phase wurde i.V. eingedampft und der Rückstand (12 g) an 800 g Kieselgel mit Hexan/AcOEt 1:1 chromatographiert: 1,76 g 1-(2,4,10-Trioxatricyclo [3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dec-3-yl)hexan, *R*<sub>f</sub> 0,75; 0,39 g 1,12-Bis(2,4,10-trioxatricyclo [3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dec-3-yl)dodecan, *R*<sub>f</sub> 0,55; 9,06 g (80%) (R)-**10**, *R*<sub>f</sub>

0,40, Sdp. ca. 140°/0,002 Torr,  $[\alpha]_D = -5,5^\circ$  ( $c = 1,16$ , Cyclohexan).  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1,17 (*d*,  $J = 6,2$ , 3 H); 1,25–1,50 (12 H); 1,54–1,62 (2 H); 1,68 (*d*,  $J = 12,5$ , 3 H); 2,57 (*d, m*,  $J = 12,5$ , 3 H); 3,75 (*m*, 1 H); 4,35 (*m*, 3 H).

$\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{O}_4$  (284,40) Ber. C 67,57 H 9,92% Gef. C 67,40 H 9,96%

(+)-(S)-**10** wurde analog aus **1c** und (-)-(S)-1,2-Epoxypropan in 71% Ausbeute hergestellt,  $[\alpha]_D = +5,5^\circ$  ( $c = 1$ , Cyclohexan).

(-)-(R)-11-(2,4,10-Trioxatricyclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dec-3-yl)-2-undecanol (**11**). Analog hergestellt wie **10** aus 3,33 g (10,0 mmol) **1e** und (+)-(R)-1,2-Epoxypropan: 2,37 g (76%) **11**, Sdp. ca. 150°/0,002 Torr,  $[\alpha]_D = -5,2^\circ$  ( $c = 1,9$ , Cyclohexan).

$\text{C}_{18}\text{H}_{32}\text{O}_4$  (312,45) Ber. C 69,19 H 10,32% Gef. C 69,03 H 10,40%

(-)-(R)-13-(2,4,10-Trioxatricyclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dec-3-yl)-2-tridecanol (**12**). Analog hergestellt wie **10** aus 1,80 g (5,0 mmol) **1g** und (+)-(R)-1,2-Epoxypropan: 1,34 g (79%) **12**, Smp. 53–54° aus Cyclohexan,  $[\alpha]_D = -5^\circ$  ( $c = 1$ , Cyclohexan).

$\text{C}_{20}\text{H}_{36}\text{O}_4$  (340,51) Ber. C 70,55 H 10,66% Gef. C 70,61 H 10,60%

(-)-(R)-14-(2,4,10-Trioxatricyclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dec-3-yl)-2-tetradecanol (**15b**). Eine Grignard-Lösung aus 3,03 g (8,3 mmol) **1g** und 219 mg (9,0 mmol) Mg in 45 ml THF wurde innerhalb 10 Min. unter  $\text{N}_2$  zu einer –60° kalten Lösung von 2,04 g (8,4 mmol) **14** in 10 ml THF getropft. Dann wurden 0,5 ml 0,1 M  $\text{Li}_2\text{CuCl}_4$  in THF [10] zugegeben. Darauf wurde weitere 10 Min. bei –78°, 2 Std. bei 0° und 12 Std. bei RT. gerührt. Nach Zugabe von 10 ml 2 N  $\text{H}_2\text{SO}_4$  wurde i.V. eingeeengt, in Benzol aufgenommen und mit 2 N  $\text{KHCO}_3$  gewaschen. Die Benzolphase wurde i.V. eingedampft und der Rückstand mit Hexan/AcOEt 4:1 an 300 g Kieselgel chromatographiert; 2,87 g (77%) Benzyläther **15a**. Dieser wurde in 80 ml AcOEt und 30 ml MeOH gelöst und mit 600 mg 5proz. Pd/C hydrogenolytisch gespalten. Nach Aufnahme der theoretischen Menge  $\text{H}_2$  (20 Min.) wurde über Celite abfiltriert und i.V. eingedampft: 2,17 g (95%) **15b**; Smp. 62–63° aus Cyclohexan,  $[\alpha]_D = -5^\circ$  ( $c = 1,02$ , Cyclohexan).

$\text{C}_{21}\text{H}_{38}\text{O}_4$  (354,53) Ber. C 71,15 H 10,80% Gef. C 71,25 H 10,71%

14-(2,4,10-Trioxatricyclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dec-3-yl)-2-tetradecanon (**8**). Zu einer Grignard-Lösung aus 3,70 g (10,2 mmol) **1g** und 263 mg (10,8 mmol) Mg in 50 ml THF wurden bei –35° 1,06 g (5,1 mmol) Cu(I)Br/Me<sub>2</sub>S-Komplex [11] in 10 ml Me<sub>2</sub>S gegeben und 30 Min. weitergerührt. Dann wurden bei –30° 716 mg (10,2 mmol) 3-Buten-2-on in 10 ml THF innerhalb 30 Min. zugetropft. Nach weiteren 4 Std. Rühren und Zugabe von 15 ml 2 N  $\text{H}_2\text{SO}_4$  wurde i.V. eingeeengt, mit Benzol aufgenommen, mit 2 N  $\text{KHCO}_3$  gewaschen und die org. Phase i.V. eingedampft. Der Rückstand wurde mit Hexan/AcOEt 4:1 an 400 g Kieselgel chromatographiert: 912 mg (52% bzgl. 5,1 mmol Cuprat) **8**, Smp. 70,5–71,0° aus Cyclohexan.

$\text{C}_{21}\text{H}_{36}\text{O}_4$  (352,52) Ber. C 71,55 H 10,29% Gef. C 71,55 H 10,34%

(E)-2-Methyl-12-(2,4,10-trioxatricyclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dec-3-yl)-2-dodecen-1-ol (**13**). Zu einer auf –40° gekühlten Grignard-Lösung aus 3,33 g (10,0 mmol) **1e** und 255 mg (10,5 mmol) Mg in 50 ml THF wurden unter  $\text{N}_2$  1,01 g (12,0 mmol) 3,4-Epoxy-3-methyl-1-buten [33] und dann auf einmal 104 mg (0,5 mmol) (1,5-Cyclooctadien)kupfer(I)-chlorid [32] gegeben. Die Temp. stieg sofort auf –20°. Bei –20° wurde weitere 2 Std. gerührt, dann mit 30 ml 2 N  $\text{H}_2\text{SO}_4$  versetzt, i.V. eingeeengt, in AcOEt aufgenommen und mit 2 N  $\text{KHCO}_3$  gewaschen. Die AcOEt-Phase wurde i.V. eingedampft und der Rückstand mit Hexan/AcOEt 1:1 an 500 g Kieselgel chromatographiert: u. a. 140 mg (5%) (Z)-**13**,  $R_f$  0,38, und 2,06 g (68%) (E)-**13**,  $R_f$  0,34, Sdp. ca. 190°/0,002 Torr.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1,2–1,6 (16 H); 1,66 (*s*, 3 H); 1,70 (*d*,  $J = 12,5$ , 3 H); 1,96–2,08 (2 H); 2,58 (*d, m*,  $J = 12,5$ , 3 H); 4,00 (*s*, 2 H); 4,38 (*m*, 3 H); 5,40 (*t, q*,  $J = 7,2$ , 1, 1 H).  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CCl}_4$ , 60 MHz): 4,00 (2 H–C(1) von (Z)-**13**); 3,87 (2 H–C(1) von (E)-**13**; vgl. oben).

$\text{C}_{20}\text{H}_{34}\text{O}_4$  (338,49) Ber. C 70,97 H 10,12% Gef. C 71,04 H 10,24%

(±)-11-(2,4,10-Trioxatricyclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dec-3-yl)-4-undecin-2-ol (**27**). Zu einer auf –10° gekühlten Lösung von 1,62 g (10,3 mmol) 4-(2-Methoxy-2-propoxyloxy)-1-pentin<sup>5</sup> in 20 ml THF wurden unter  $\text{N}_2$  7,5 ml

<sup>5</sup>) Hergestellt aus 4-Pentin-2-ol [34] und 1,2 Äquiv. 2-Methoxypropen mit Pikrinsäure als Katalysator (vgl. [35]); Sdp. 57–64°/15 Torr.

(11,2 mmol) 1,5 M BuLi in Hexan gegeben. Nach 10 Min. Rühren wurde eine Lösung von 3,14 g (10,3 mmol) **1c** in 15 ml Hexamethylphosphorsäuretriamid (HMPT) innerhalb 20 Min. zugetropft. Dann wurde 2 Std. bei RT. gerührt, mit 2 N H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> hydrolysiert, in Cyclohexan aufgenommen und mit H<sub>2</sub>O gewaschen. Die org. Phasen wurden i.V. eingedampft und der Rückstand (3,18 g) mit Hexan/AcOEt 1:1 an 300 g Kieselgel chromatographiert: 2,91 g (91%) **27**, Sdp. ca. 180°/0,002 Torr. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1,23 (*d*, *J* = 6,2, 3 H); 1,24–1,40 (8 H); 1,42–1,52 (2 H); 1,70 (*d*, *J* = 12,5, 3 H); 2,0–2,4 (4 H); 2,59 (*d*, *m*, *J* = 12,5, 3 H); 3,77 (*m*, 1 H); 4,32 (*m*, 3 H).

C<sub>18</sub>H<sub>28</sub>O<sub>4</sub> (308,42) Ber. C 70,10 H 9,15% Gef. C 69,67 H 9,72%

(±)-(E)-11-(2,4,10-Trioxatricyclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dec-3-yl)-4-undecen-2-ol (**28**). Eine Lösung von 1,06 g (3,34 mmol) **27** und 200 mg (5,3 mmol) LiAlH<sub>4</sub> in 25 ml Dioxan wurde 18 Std. gekocht, dann mit 0,5 ml ges. K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> hydrolysiert und der gebildete Niederschlag mit Et<sub>2</sub>O extrahiert. Der Et<sub>2</sub>O-Extrakt wurde abfiltriert, das Filtrat eingedampft und der Rückstand mit AcOEt an 30 g Kieselgel chromatographiert: 780 mg (75%) **28**, Sdp. ca. 170°/0,002 Torr. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1,18 (*d*, *J* = 6,1, 3 H); 1,2–1,4 (8 H); 1,42–1,53 (2 H); 1,70 (*d*, *J* = 12,7, 3 H); 1,95–2,08 (2 H); 2,12–2,24 (2 H); 2,59 (*d*, *m*, *J* = 12,7, 3 H); 3,77 (*m*, 1 H); 4,38 (*m*, 3 H); 5,41 (*m*, 1 H); 5,50 (*m*, 1 H).

C<sub>18</sub>H<sub>30</sub>O<sub>4</sub> (310,44) Ber. C 69,64 H 9,74% Gef. C 69,75 H 9,78%

15-(2,4,10-Trioxatricyclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dec-3-yl)-9-pentadecin-1-ol (**30**). Eine Lösung von 1,02 g (4,51 mmol) 10-(2-Methoxy-2-propoxyloxy)-1-decin<sup>6)</sup> in 15 ml THF wurde unter N<sub>2</sub> bei –10° mit 3,0 ml (4,5 mmol) BuLi in Hexan versetzt und 10 Min. gerührt. Dann wurden 1,13 g (3,88 mmol) **1b** in 10 ml HMPT innerhalb 20 Min. zugetropft. Nach 2 Std. Rühren bei RT. wurde durch Zugabe von 20 ml H<sub>2</sub>O hydrolysiert, dann in Cyclohexan aufgenommen, mit H<sub>2</sub>O gewaschen, die org. Phasen i.V. eingedampft und der Rückstand zusammen mit 40 mg *p*-Toluolsulfonsäure in 20 ml MeOH gelöst. Nach 20 Min. Rühren bei RT. wurde i.V. eingengt, in Benzol aufgenommen und mit 2 N KHCO<sub>3</sub> gewaschen. Dann wurde die Benzolphase i.V. eingedampft und der Rückstand mit Hexan/AcOEt 1:1 an 100 g Kieselgel chromatographiert: 1,05 g (74%) **30**, R<sub>f</sub> 0,2, Sdp. ca. 180°/0,002 Torr. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1,3–1,7 (20 H); 1,70 (*d*, *J* = 12,7, 3 H); 2,08–2,18 (4 H); 2,58 (*d*, *m*, *J* = 12,7, 3 H); 3,64 (*t*, *J* = 6,5, 2 H); 4,38 (*m*, 3 H).

(+)-(S)-7-Hydroxyoctansäure-methylester (**18b**). Analog wie (R)-**19b** (s. unten) hergestellt aus 2,77 g (10,8 mmol) **9** durch saure und basische Hydrolyse und Veresterung: 1,76 g (89%) **18b**, Sdp. 128–132°/12 Torr, [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +10,7° (*c* = 2,7, Cyclohexan; [37]: [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +4,6° (*c* = 1, C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>)).

(±)-8-Hydroxynonansäure-methylester (**16b**). Analog wie (R)-**19b** (s. unten) hergestellt aus 470 mg (1,74 mmol) **7** durch Hydrolyse und Veresterung: 292 mg (89%) **16b**, Sdp. 68°/0,01 Torr (vgl. [40]).

(-)-(R)-9-Hydroxydecansäure-methylester ((R)-**19b**). Eine Mischung von 15,11 g (53,0 mmol) (R)-**10**, R<sub>f</sub> 0,7 (AcOEt), 150 ml Dioxan und 150 ml 0,02 N H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> wurde unter starkem Rühren 30 Min. gekocht. Dann wurden 50 ml (100 mmol) 2 N KOH zugegeben, nochmals 30 Min. gekocht und dann i.V. auf 1/3 eingengt. Nach Zugabe von 20 ml 10 N H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> wurde mit AcOEt extrahiert und die org. Phase i.V. eingedampft: 9,60 g (96%) (-)-(R)-9-Hydroxydecansäure ((R)-**19a**)<sup>7)</sup>, Öl, R<sub>f</sub> 0,52 (AcOEt; [38]: Smp. 32°, [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = –7,5° (MeOH)). Nach kurzer Zeit bilden sich Polyester mit R<sub>f</sub> > 0,52. Durch Veresterung mit MeCl<sub>2</sub> bildet sich in 98proz. Ausbeute (R)-**19b**, Sdp. 78–80°/0,005 Torr, [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = –9,5° (*c* = 1,45, Cyclohexan). IR (CCl<sub>4</sub>): u.a. 3640, 1740. <sup>1</sup>H-NMR (CCl<sub>4</sub>): 1,10 (*d*, *J* = 6, 3 H); 1,1–1,8 (14 H); 2,20 (*t*, *J* = 6, 2 H); 3,60 (*s*, 3 H); 3,62 (*m*, 1 H).

Wurde die Hydrolyse vor Zugabe von KOH unterbrochen, so liess sich mit AcOEt der (R)-9-Hydroxydecansäure-(3,5-dihydroxy-1-cyclohexyl)ester aus dem Reaktionsgemisch extrahieren: R<sub>f</sub> 0,20 (AcOEt), Smp. 90–92° aus CHCl<sub>3</sub>. IR (CHCl<sub>3</sub>): u.a. 3600, 1720. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1,18 (*d*, *J* = 6,3, 3 H); 1,25–1,35 (6 H); 1,35–1,5 (5 H); 1,55–1,70 (4 H); 2,18–2,28 (3 H); 2,30 (*t*, *J* = 7,4, 2 H); 3,70–3,84 (3 H); 4,79 (*m*, 1 H).

(+)-(S)-9-Hydroxydecansäure-methylester ((S)-**19b**). Analog wie (R)-**19b** hergestellt aus 1,50 g (5,3 mmol) (S)-**10** durch Hydrolyse und Veresterung: 950 mg (89%) (S)-**19b**, Öl, Sdp. ca. 80°/0,002 Torr, [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +9,3° (*c* = 2,0, Cyclohexan).

(-)-(R)-11-Hydroxydodecansäure-methylester (**20b**). Analog hergestellt wie (R)-**19b** aus 2,37 g (7,6 mmol) **11** durch Hydrolyse und Veresterung: 1,46 g (83%) **20b**, Öl, Sdp. ca. 100°/0,002 Torr. [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = –7,7° (*c* = 2,15, Cyclohexan) ([39]: (±)-11-Hydroxydodecansäure (**20a**), Smp. 54°, Methylester kein Sdp.).

<sup>6)</sup> Hergestellt aus 9-Decin-1-ol [36] und 1,2 Äquiv. 2-Methoxypropen mit Pikrinsäure als Katalysator (vgl. [35]).

<sup>7)</sup> Die (-)-(R)-9-Hydroxydecansäure ((R)-**19a**) wurde als Ausgangsmaterial für die Synthese [17] des (+)-(R)-Lasioidiplodins verwendet.

(-)-(R)-13-Hydroxytetradecensäure (**21a**). Analog wie (R)-**19a** hergestellt aus 700 mg (2,06 mmol) **12** durch saure und alkalische Hydrolyse: 400 mg (75%) **21a**, Smp. 63,6–64,3° aus Cyclohexan ([13]: (±)-**21a**, Smp. 52–54°),  $[\alpha]_D = -6^\circ$  ( $c = 1,1$ , MeOH). (-)-(R)-13-Hydroxytetradecensäure-methylester (**21b**): Smp. 34–35°, Sdp. ca. 125°/0,002 Torr,  $[\alpha]_D = -6,8^\circ$  ( $c = 2,0$ , Cyclohexan).

(-)-(R)-14-Hydroxypentadecensäure (**23a**). Analog wie (R)-**19a** hergestellt aus 1,31 g (3,7 mmol) **15b** durch saure und alkalische Hydrolyse: 880 mg (92%) **23a**, Smp. 80–81° aus Cyclohexan, ([16b]: (±)-**23a**, Smp. 65–67°),  $[\alpha]_D = -6^\circ$  ( $c = 0,96$ , CH<sub>3</sub>OH). (-)-(R)-14-Hydroxypentadecensäure-methylester (**23b**): Smp. 44–45°, Sdp. ca. 140°/0,002 Torr,  $[\alpha]_D = -6^\circ$  ( $c = 1,1$ , MeOH).

14-Oxopentadecensäure-methylester (**17b**). Analog wie (R)-**19b** hergestellt aus 680 mg (1,93 mmol) **8** durch Hydrolyse und Veresterung: 420 mg (81%) **17b**, Smp. 42° aus Pentan ([31b]: Smp. 43,2–43,8°).

(±)-13-Hydroxy-12-methyltridecensäure (**22**). Eine Lösung von 1,31 g (3,85 mmol) **13** in 100 ml MeOH wurde über 550 mg 5proz. Rh/Alox hydriert. Nach Beendigung der H<sub>2</sub>-Aufnahme (60 Min.) wurde über *Celite* abfiltriert und das Filtrat eingedampft. Der Rückstand (1,31 g; Smp. 31–33°) wurde wie bei (R)-**19a** sauer und alkalisch hydrolysiert: 860 mg (92%) **22**, Smp. 64–65° aus Benzol. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0,91 (*d*,  $J = 6,6$ , 3 H); 1,21–1,47 (16 H); 1,55–1,70 (3 H); 2,35 (*t*,  $J = 7,4$ , 2 H); 3,43 (*dd*,  $J = 10,5$ , 6,4, 1 H); 3,51 (*dd*,  $J = 10,5$ , 5,7, 1 H).

C<sub>14</sub>H<sub>28</sub>O<sub>3</sub> (244,38) Ber. C 68,81 H 11,55% Gef. C 68,67 H 11,50%

(±)-(E)-11-Hydroxy-8-dodecensäure-methylester (**29b**). Hergestellt analog (R)-**19b** aus 220 mg (0,71 mmol) **28** durch saure und alkalische Hydrolyse und anschließende Veresterung mit CH<sub>2</sub>N<sub>2</sub>: 141 mg (87%) **29b**, Sdp. ca. 100°/0,002 Torr. IR und <sup>1</sup>H-NMR: identisch mit den veröffentlichten Spektren [14] von Recifeilidsäure-methylester.

16-Hydroxy-7-hexadecensäure (= 7,8-Didehydroambrettolsäure; **31a**). Hergestellt analog wie (R)-**19a** aus 1,04 g (2,86 mmol) **30** durch saure und alkalische Hydrolyse: 735 mg (96%) **31a**, Smp. 61,5–62,4° aus 10 ml Benzol/Cyclohexan 1:1. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1,25–1,72 (18 H); 2,09–2,20 (4 H); 2,36 (*t*,  $J = 7,3$ , 2 H); 3,65 (*t*,  $J = 6,4$ , 2 H).

C<sub>16</sub>H<sub>28</sub>O<sub>3</sub> (268,40) Ber. C 71,60 H 10,52% Gef. C 71,57 H 10,51%

(Z)-16-Hydroxy-7-hexadecensäure-methylester (Z)-**32b**. Eine Lösung von 155 mg (0,55 mmol) 16-Hydroxy-7-hexadecensäure-methylester (**31b**) (aus 147 mg **31a** mit CH<sub>2</sub>N<sub>2</sub>/Et<sub>2</sub>O/MeOH hergestellt) in 15 ml Cyclohexan und 0,1 ml Chinolin wurde mit 80 mg 5proz. Pd/Lindlar-Katalysator hydriert. Nach Beendigung der H<sub>2</sub>-Aufnahme (45 Min.) wurde über *Celite* abfiltriert und das Filtrat mit 2N H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> extrahiert und i.V. eingedampft: 135 mg (87%) (Z)-**32b**,  $R_f$  0,45 (Cyclohexan/AcOEt 2:1) (vgl. **31b**;  $R_f$  0,38); Kapillar-GC (Ofentemp. 210°):  $t_R = 8,9$  Min. ((Z)-**32b**; 98%), 9,1 Min. ((E)-**32b**; < 2%), 9,7 Min. (**31b**; < 1%).

C<sub>17</sub>H<sub>32</sub>O (284,44) Ber. C 71,79 H 11,34% Gef. C 71,47 H 11,44%

(Z)-16-Hydroxy-7-hexadecensäure (= cis-Ambrettolsäure; (Z)-**32a**). Aus (Z)-**32b** durch Verseifung mit 2N KOH/MeOH: 95% (Z)-**32a**, Smp. 33–34°, plastische Kristalle aus Hexan/Et<sub>2</sub>O 2:1 bei 0° ([16a]: Smp. 25°; [16b]: Smp. 20–22°). <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1,25–1,43 (14 H); 1,51–1,71 (4 H); 1,96–2,08 (4 H); 2,35 (*t*,  $J = 7,4$ , 2 H); 3,66 (*t*,  $J = 6,5$ , 2 H); 5,34 (*dm*,  $J = 11$ , 1 H); 5,36 (*dm*,  $J = 11$ , 1 H).

(E)-16-Hydroxy-7-hexadecensäure ((E)-**32a**). Durch 1 Std. Belichten einer Lösung von (Z)-**32b** und 2 Mol-% Diphenylsulfid in Hexan mit einem Philips-HP(L)-Mitteldruckbrenner (125 W) und anschließendes Verseifen mit 2N KOH/MeOH (vgl. [15]): 80% (E)-**32a**, Smp. 60,8–61,7° 3 × aus Cyclohexan ([41]: Smp. 53–55°). <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1,21–1,43 (14 H); 1,51–1,71 (4 H); 1,92–2,03 (4 H); 2,35 (*t*,  $J = 7,4$ , 2 H); 3,65 (*t*,  $J = 6,5$ , 2 H); 5,37 (*m*, 2 H).

C<sub>16</sub>H<sub>30</sub>O<sub>3</sub> (270,42) Ber. C 71,07 H 11,18% Gef. C 71,20 H 11,09%

(-)-(R)-13-Tetradecanolid (**24**). Eine Mischung von 166 mg (0,68 mmol) feinerzriebenem **21a**, 270 mg (1,20 mmol) Di(2-pyridyl)disulfid und 314 mg (1,20 mmol) Triphenylphosphin in 1,0 ml Benzol wurde 1 Std. bei RT. gerührt. Nach Verdünnen mit 20 ml abs. Benzol wurde die klare gelbe Lösung mittels einer Motorkolbenspritze innerhalb 2 Std. kontinuierlich durch den Rückflusskühler zu einer siedenden Lösung von 4 ml (4 mmol) 1M AgClO<sub>4</sub>/Toluol in 100 ml Benzol gegeben und dann noch weitere 15 Min. gekocht. Das erkalte Gemisch wurde mit 25 ml 0,5M KCN gerührt, das Benzol abdekantiert und i.V. eingedampft (vgl. [12]). Der Rückstand wurde mit Cyclohexan/AcOEt 19:1 an 90 g Kieselgel chromatographiert: 140 mg (91%) **24**,  $R_f$  0,6, Sdp. ca. 100°/0,05 Torr, und 15 mg Cyclodimer  $R_f$  0,4. **24**:  $[\alpha]_D = -34,5^\circ$  ( $c = 1,64$ , CHCl<sub>3</sub>; [13]:  $[\alpha]_D = -33,8$  ( $c = 1,03$ , CHCl<sub>3</sub>)). <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1,22 (*d*,  $J = 6,3$ , 3 H); 1,14–1,50 (16 H); 1,5–1,8 (4 H); 2,27 (*ddd*,  $J = 14,3$ , 8,3, 3,9,

1 H); 2,42 (*ddd*,  $J = 14,3, 8,5, 3,9$ , 1 H); 5,01 (*m*, 1 H). IR,  $^1\text{H-NMR}$  und MS: mit denjenigen des Naturstoffes übereinstimmend, vgl. [13].

(–)-(R)-14-Pentadecanolid (**26**). Analog wie **24** hergestellt aus 232 mg (0,90 mmol) **23a** durch Cyclisieren in verdünnter Lösung: 189 mg (88%) **26**, Sdp. ca.  $100^\circ/0,005$  Torr,  $[\alpha]_D = -23,8$  ( $c = 1,48$ ,  $\text{CHCl}_3$ ; [13]:  $[\alpha]_D = -20,2^\circ$  ( $c = 0,59$ ,  $\text{CHCl}_3$ )).  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1,20 (*d*,  $J = 7,4, 3$  H); 1,17–1,45 (18 H); 1,5–1,8 (4 H); 2,31 (*ddd*,  $J = 15,2, 6,8, 4,9$ , 1 H); 2,36 (*ddd*,  $J = 15,2, 8,8, 4,5$ , 1 H); 4,98 (*m*, 1 H). IR,  $^1\text{H-NMR}$  und MS: mit denjenigen des Naturstoffes übereinstimmend, vgl. [13].

(±)-12-Methyl-13-tridecanolid (**25**). Analog wie **24** hergestellt aus 172 mg (0,70 mmol) **22** durch Cyclisieren in verdünnter Lösung: 95 mg (60%) **25**, Sdp. ca.  $90^\circ/0,005$  Torr.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0,92 (*d*,  $J = 6,9, 3$  H); 1,20–1,45 (16 H); 1,50–1,90 (3 H); 2,33 (*ddd*,  $J = 14,5, 7,6, 4,6$ , 1 H); 2,43 (*ddd*,  $J = 14,5, 7,6, 4,7$ , 1 H); 3,70 (*dd*,  $J = 10,8, 8,5$ , 1 H); 4,20 (*dd*,  $J = 10,8, 3,5$ , 1 H). IR,  $^1\text{H-NMR}$  und MS stimmen mit denjenigen des Naturstoffes (vgl. [14]) überein.

7-Hexadecim-16-olid (**33**). Analog hergestellt wie **24** aus 271 mg (1,01 mmol) **31a** durch Cyclisieren in verdünnter Lösung: 126 mg (50%) **33**,  $R_f$  0,4 (Benzol), Sdp. ca.  $110^\circ/0,005$  Torr; 25 mg (10%) Cyclodimer,  $R_f$  0,15 (Benzol), Smp.  $72\text{--}73^\circ$ . **33**: IR ( $\text{CCl}_4$ ): u. a. 1740.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1,31–1,52 (14 H); 1,55–1,75 (4 H); 2,16–2,24 (4 H); 2,36 (*m*, 2 H); 4,17 (*m*, 2 H). MS: 250 (20,  $M^+$ ), 208 (18), 136 (30), 107 (36), 94 (92).



(Z)-7-Hexadecen-16-olid (= Ambrettolid; **34**). Eine Lösung von 88 mg (0,35 mmol) **33**,  $R_f$  0,5 (Hexan/AcOEt 9:1), in 15 ml Cyclohexan und 0,1 ml Chinolin wurde mit 100 mg 5proz. Pd/Lindlar-Katalysator hydriert. Nach Beendigung der  $\text{H}_2$ -Aufnahme (30 Min.) wurde über *Celite* filtriert, das Filtrat mit  $2N$   $\text{H}_2\text{SO}_4$  extrahiert und i.V. eingedampft: 90 mg (100%) **34**,  $R_f$  0,6 (Hexan/AcOEt 9:1), Sdp. ca.  $100^\circ/0,005$  Torr ([16]: Sdp.  $185\text{--}190^\circ/16$  Torr).  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1,22–1,47 (14 H); 1,57–1,71 (4 H); 2,00–2,10 (4 H); 2,33 (*m*, 2 H); 4,14 (*m*, 2 H); 5,32 (*m*, 2 H). MS: 252 (30,  $M^+$ ), 109 (21), 96 (65), 82 (94).

Die Elementaranalysen wurden im mikroanalytischen Laboratorium der ETHZ (Leitung *D. Manser*) ausgeführt.

#### LITERATURVERZEICHNIS

- [1] *A. I. Meyers & E. D. Mihelich*, *Angew. Chem.* **88**, 321 (1976).
- [2] *H. Stetter & K. H. Steinacker*, *Chem. Ber.* **87**, 205 (1954).
- [3] *J. M. Osbond, P. G. Philpott & J. C. Wickens*, *J. Chem. Soc.* **1961**, 2779.
- [4] *F. Bohlmann & W. Sucrow*, *Chem. Ber.* **97**, 1839 (1964).
- [5] *H. Meerwein*, in «Methoden der organischen Chemie», Houben-Weyl-Müller, 4. Aufl., Bd. 6/3, Thieme Verlag, Stuttgart 1965, S. 243.
- [6] *E. L. Eliel & F. Nader*, *J. Am. Chem. Soc.* **92**, 584 (1970); vgl. auch *P. Deslongchamps*, *Pure Appl. Chem.* **49**, 1329 (1977).
- [7] *O. Bouab, G. Lamaty, C. Moreau, O. Pomares, P. Deslongchamps & L. Ruest*, *Can. J. Chem.* **58**, 567 (1980).
- [8] *H. Stetter & K. H. Steinacker*, *Chem. Ber.* **86**, 790 (1953).
- [9] *G. Voss & H. Gerlach*, *Liebigs Ann. Chem.* **1982**, 1466.
- [10] *M. Tamura & J. Kochi*, *Synthesis* **1971**, 303; *T. A. Baer & R. L. Carney*, *Tetrahedron Lett.* **51**, 4697 (1976).
- [11] *H. O. House, C.-Y. Chu, J. M. Wilkins & M. J. Umen*, *J. Org. Chem.* **40**, 1460 (1975).
- [12] *A. Thalmann, K. Oertle & H. Gerlach*, *Org. Synth.* **57**, submitted procedure 2010 (1977); *H. Gerlach, P. Künzler & K. Oertle*, *Helv. Chim. Acta* **61**, 1226 (1978).
- [13] *R. Kaiser & D. Lamparsky*, *Helv. Chim. Acta* **61**, 2671 (1978).
- [14] *J. Taskinen*, *Acta Chem. Scand. Ser. B29*, 637 (1975); *J. Taskinen & L. Nykänen*, *ibid. Ser. B29*, 757 (1975).
- [15] *H. Gerlach, K. Oertle & A. Thalmann*, *Helv. Chim. Acta* **59**, 755 (1976).
- [16] *M. Kerschbaum*, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **60**, 902 (1927); *M. Stoll & R. E. Gardner*, *Helv. Chim. Acta* **17**, 1609 (1934).
- [17] *M. Fink, H. Gaier & H. Gerlach*, *Helv. Chim. Acta* **65**, 2563 (1982).
- [18] *B. T. Golding, D. R. Hall & S. Sakrikar*, *J. Chem. Soc., Perkin 1* **1973**, 1214.
- [19] *P. A. Levene & A. Walti*, *Org. Synth., Coll. Vol. 11*, 545 (1948).

- [20] *F. Cramer, K. Pawelzik & H.J. Baldauf*, Chem. Ber. 91, 1049 (1958); vgl. auch *T. Iversen & D.R. Bundle*, J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1981, 1240.
- [21] *R.W. Fries, D.P. Bohlken, F.T. Blakley & B.V. Plapp*, Biochemistry 14, 5233 (1975).
- [22] *P. Chuit & J. Hausser*, Helv. Chim. Acta 12, 463 (1929).
- [23] *H. Hunsdiecker & Cl. Hunsdiecker*, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 75, 291 (1942).
- [24] *A.A. Goldberg & W. Kelly*, J. Chem. Soc. 1947, 1370.
- [25] *N.J. Leonard & W.C. Wildmann*, J. Am. Chem. Soc. 71, 3100 (1949).
- [26] *W. Pollmann & G. Schramm*, Biochim. Biophys. Acta 80, 1 (1964); vgl. auch *T. Imamoto, T. Tokaoka & M. Yokoyama*, Synthesis 1983, 142.
- [27] *D. Breslow & C.R. Hauser*, J. Am. Chem. Soc. 67, 686 (1945).
- [28] *F. Salmon-Legagneur & C. Neveu*, Bull. Soc. Chim. Fr. 1956, 1345.
- [29] *Hsi Kuo-Liang, Ku Kuen-Chien, Chang Hung-Liang & Lin Tze-Sheng*, Scientia Sinica 17, 743 (1947).
- [30] *F. Salmon-Legagneur, C. Neveu & A. Belot*, Bull. Soc. Chim. Fr. 1957, 1463.
- [31] *C.G. Tomecko & R. Adams*, J. Am. Chem. Soc. 49, 522 (1927); *P. Chuit, F. Boelsing, J. Hausser & G. Malet*, Helv. Chim. Acta 10, 113 (1927).
- [32] *B.W. Cook, R. Miller & P.F. Todd*, J. Organomet. Chem. 19, 421 (1969).
- [33] *E.J. Reist, I.G. Junga & B.R. Baker*, J. Org. Chem. 25, 1673 (1960).
- [34] *P. Lauger, M. Prost & R. Charlier*, Helv. Chim. Acta 42, 2379 (1959).
- [35] *H. Gerlach & P. Kunzler*, Helv. Chim. Acta 61, 2503 (1978).
- [36] *D.E. Ames & T.G. Goodburn*, J. Chem. Soc. C1967, 1556.
- [37] *H. Gerlach*, Helv. Chim. Acta 60, 3039 (1977).
- [38] *M. Hamberg & I. Björkhem*, J. Biol. Chem. 246, 7411 (1971).
- [39] *A. Ellin, S. Orrenius, A. Pilotti & C. Swahn*, Arch. Biochem. Biophys. 158, 597 (1973).
- [40] *P. Gorin, J. Spencer & A. Tulloch*, Can. J. Chem. 39, 846 (1961).
- [41] *S.D. Sabnis, H. Mathur & S.C. Bhattacharyya*, J. Chem. Soc. 1963, 2477.