

201. Synthesen makrocyclischer Lactone durch Ringerweiterung

Herstellung von (\pm)-Phoracantholid I, (\pm)-Dihydrorecifeiolid und (\pm)-15-Hexadecanolid

von Kalina Kostova¹⁾ und Manfred Hesse*

Organisch-chemisches Institut der Universität Zürich, Winterthurerstrasse 190, CH-8057 Zürich

(23.VII.84)

Syntheses of Macrocyclic Lactones by Ring Enlargement Reaction. Preparation of (\pm)-Phoracantholide I, (\pm)-Dihydrorecifeiolid and (\pm)-15-Hexadecanolide

Summary

A general procedure for the synthesis of macrocyclic lactones is described. The *Michael* adducts of 2-nitrocycloalkanones and acrylaldehyde were regiospecifically methylated with $\text{CH}_3\text{Ti}[\text{OCH}(\text{CH}_3)_2]_3$ or $(\text{CH}_3)_2\text{Ti}[\text{OCH}(\text{CH}_3)_2]_2$ at the aldehyde carbonyl group. Treatment of the so-formed alcohols with tetrabutylammonium fluoride gave the lactones enlarged by four ring members. This method was used to synthesize the 10-membered (\pm)-phoracantholide I (**11**), the 12-membered (\pm)-dihydrorecifeiolid (**17**), and (\pm)-15-hexadecanolide (**24**) in 52%, 26.5%, and 58.7%, respectively.

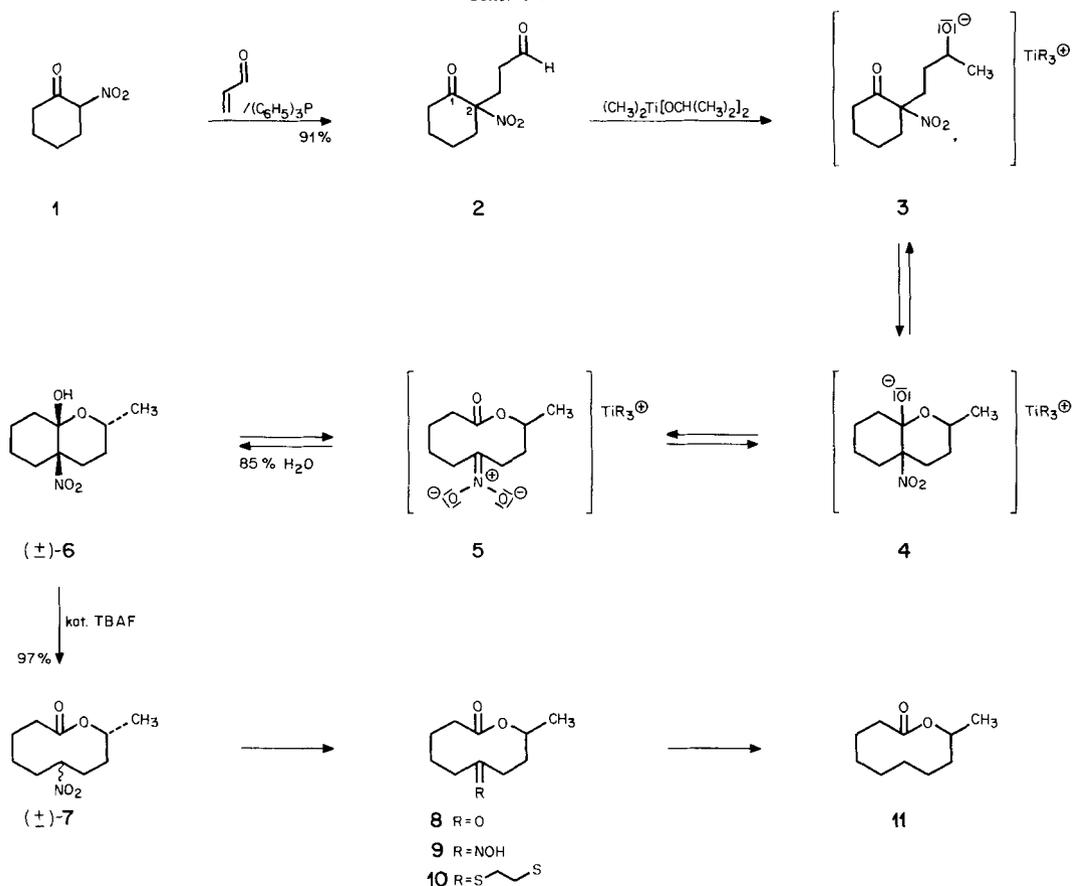
Ringerweiterungsreaktionen eignen sich in vorzüglicher Weise zur Synthese von Carbocyclen [1], Lactamen [2] und Lactonen [3]. Die Methodik erweist sich als nützliches Hilfsmittel zur Synthese von Naturstoffen mit mittleren und grossen Ringen (vgl. z. B. [4]). Im folgenden berichten wir über die Synthesen von drei Makroliden.

1. Synthese von (\pm)-Phoracantholid I (11). – Phoracantholid I ist einer von mehreren Inhaltsstoffen des australischen Eucalyptusbockkäfers *Phoracantha synonyma* Newman [5] und wurde bereits von anderen Autoren synthetisiert (vgl. [6–8]). Wir berichten in dieser Arbeit über eine Synthese aus 2-Nitrocyclohexanon (**1**) [9] (*Schema 1*). Verbindung **1** reagiert in Gegenwart katalytischer Mengen Ph_3P [10] mit Acrylaldehyd in 91% Ausbeute zum Nitroaldehyd **2**, dessen Methylierung mit $(\text{CH}_3)_2\text{Ti}[\text{OCH}(\text{CH}_3)_2]_2$ [11] in 85% Ausbeute das kristalline Halbacetal **6** ($\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{NO}_4$, $M = 215$, Schmp. 113,6–115,9°) ergab. Bei dieser Methylierung fiel nur ein Diastereomer an, was aus der Untersuchung des Kristallisates und des Rohproduktes von **6** hervorging (DC-, GC-, ¹H- und ¹³C-NMR-Evidenz). Unter anderen Methylierungsbedingungen (CH_3MgI bei -50°), $\text{CH}_3\text{Ti}[\text{OCH}(\text{CH}_3)_2]_3$ [13] [14]) wurden deutlich

¹⁾ Teil der geplanten Dissertation von K. K.

²⁾ Die Reaktion aliphatischer Nitroverbindungen mit magnesiumorganischen Reagentien wurde wenig untersucht. Im allgemeinen werden komplexe Reaktionsgemische gebildet (u.a. C- und N-Alkylierung) vgl. [12].

Scheme 1

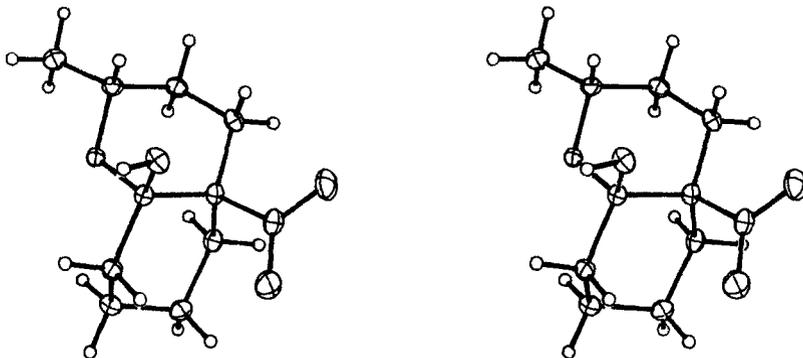


schlechtere Ausbeuten an **6** erzielt (Betrachtungen zur stereoselektiven Methylierung von **2** s. unten). Die relative Konfiguration von **6** wurde durch eine Röntgenstrukturanalyse (vgl. *Figur*) sichergestellt [15].

Das Halbacetal **6** liess sich mit Tetrabutylammoniumfluorid (TBAF) in THF zum Ringerweiterungsprodukt 6-Nitro-9-decanolid (**7**) umwandeln. In Gegenwart äquimolarer Mengen TBAF wurde **7** bei verschiedenen Temperaturen und Reaktionszeiten in *ca.* 70% Ausbeute erhalten; *ca.* 10% **6** wurden zurückisoliert. Jedoch bildete sich **7** in nahezu quantitativer Ausbeute, wenn TBAF in katalytischer Menge (5%) zugesetzt wurde. Bei **7** handelt es sich um ein Diastereomerengemisch (Verhältnis *ca.* 95:5, GC-Untersuchung), aus welchem durch Kristallisation eines rein erhalten werden konnte. Es wurde nicht abgeklärt, welches der beiden Isomeren bevorzugt gebildet wurde.

Versuche, die NO₂-Gruppe in eine Keton-carbonyl-Gruppe umzuwandeln, gelangen nur mit *frischem* TiCl₃/NH₄OAc [16]; Ausbeute an **8** 80%. Wurde älteres³⁾ TiCl₃ für die Reaktion eingesetzt, so bildete sich in schlechter Ausbeute (35%) das Oxim **9**, welches

³⁾ Verwendet wurde eine mehrmals geöffnete, jedoch im Kühlschrank aufbewahrte Originalflasche.



Figur. Stereoskopische Darstellung des *t*-3-Methyl-*c*-6-nitro-2-oxabicyclo[4.4.0]decan-*r*-1-ol (**6**). Die H-Atome wurden mit willkürlichem Radius gezeichnet, die übrigen Atome mit ihrem thermischen Ellipsoid entsprechend 50% Aufenthaltswahrscheinlichkeit.

in seinen physikalischen Daten mit dem von Mahajan & de Araújo [8] auf anderem Wege synthetisiertem Präparat übereinstimmte. Die Oxidation des Lithiumnitronates von **7** mit KMnO_4 [17] führte jedoch in 95% Ausbeute zum gewünschten Ketolacton **8**, dessen Daten mit Literaturwerten [6] übereinstimmt. Die Reduktion des Ketolactons **8** zum (\pm)-Phoracantholid I (**11**) gelang über dessen Dithioäthylenacetal **10** mit *Ra*-Nickel. Die für Phoracantholid I publizierten Eigenschaften stimmen mit **11** überein (vgl. [5–7]). Bezogen auf **7** betrug die Gesamtausbeute 52%.

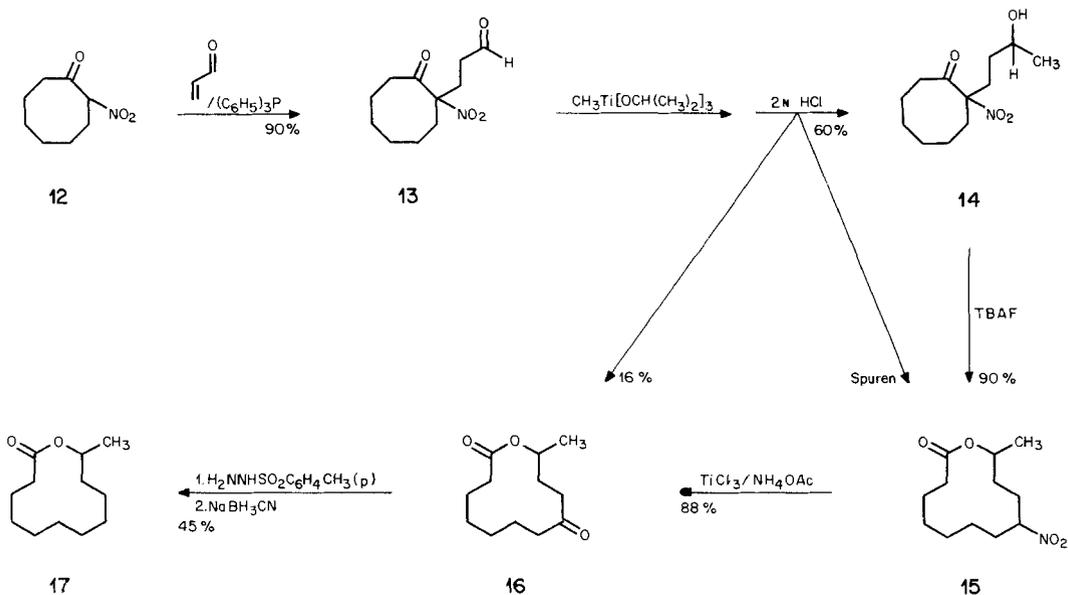
Wie erwähnt, wird bei der Methylierung von **2** im Rahmen der Messgenauigkeit der eingesetzten Untersuchungsverfahren bezüglich der Konfiguration an C(3) nur ein Diastereomer, nämlich **6**, gebildet. Für diese offenbar mit hoher Diastereoselektivität verlaufende Reaktion gibt es prinzipiell zwei Erklärungsmöglichkeiten: Nimmt man an, dass bei der Methylierung von **2** das Alkoholat **3** (Schema 1) entsteht und aus diesem direkt über das Halbacetalanion **4** Verbindung **6** gebildet wird, so muss der Angriff der CH_3 -Gruppe auf **2** diastereoselektiv erfolgen. CH_3 - und NO_2 -Gruppe wären dann zueinander *trans*-ständig. Die Selektivität würde durch einen Ti-Komplex verursacht, in dem die zu methylierende Aldehyd-carbonyl-Gruppe drei Bindungen vom chiralen C-Atom entfernt ist. Die NO_2 - und die Aldehyd-carbonyl-Gruppe müssten am Komplex beteiligt sein. Aus anderen Experimenten [18] kann jedoch geschlossen werden, dass die Keton-carbonyl-Gruppe komplexiert wird. Asymmetrische Induktionen von Alkyl-Titanaten sind bekannt [19].

Bei der zweiten in Betracht zu ziehenden Möglichkeit kann der Angriff des Methylanions an der Aldehyd-carbonyl-Gruppe entweder diastereoselektiv *cis*⁴⁾ zur NO_2 -Gruppe erfolgen, oder es erfolgt keine, respektive nur eine partielle diastereoselektive Methylierung. Für diese Fälle muss angenommen werden, dass das primär gebildete Alkoholat **3** (Schema 1) in das Halbacetalanion **4** übergeht und dieses in der Reaktionslösung oder bei der Aufarbeitung mit dem ringerweiterten, nur ein Chiralitätszentrum enthaltenden Anion **5** im Gleichgewicht steht. Bei der Aufarbeitung tritt Protonierung ein, wobei das Halbacetal **6** gebildet wird. Bei **6** handelt es sich um ein einheitliches, racemisches Diastereomer. Eine Entscheidung zwischen den beiden aufgezeichneten Möglichkeiten könnte u. a. dadurch getroffen werden, dass ein Enantiomer von **2** in die Methylierungsreaktion eingesetzt wird. Versuche zur Racematspaltung von **2** verliefen aber bisher erfolglos (vgl. auch [20]). In Übereinstimmung mit früheren Befunden [1], nach denen nur *cis*oide Anordnungen der OH- und der NO_2 -Gruppe Ringerweiterung erfahren, wird auch **6** mit der gleichen Anordnung leicht zum 10gliedrigen Ring geöffnet.

2. Synthese von (\pm)-Dihydrorecifeolid (17**).** – In Analogie zur Synthese von Phoracantholid I (**11**) aus **1** wurde (\pm)-Dihydrorecifeolid (**17**) aus dem um vier Ringglieder

⁴⁾ Bei der Methylierung einer zu **2** analogen Verbindung wurde hauptsächlich ein zur NO_2 -Gruppe *cis*-orientierter CH_3 -Einbau beobachtet [18].

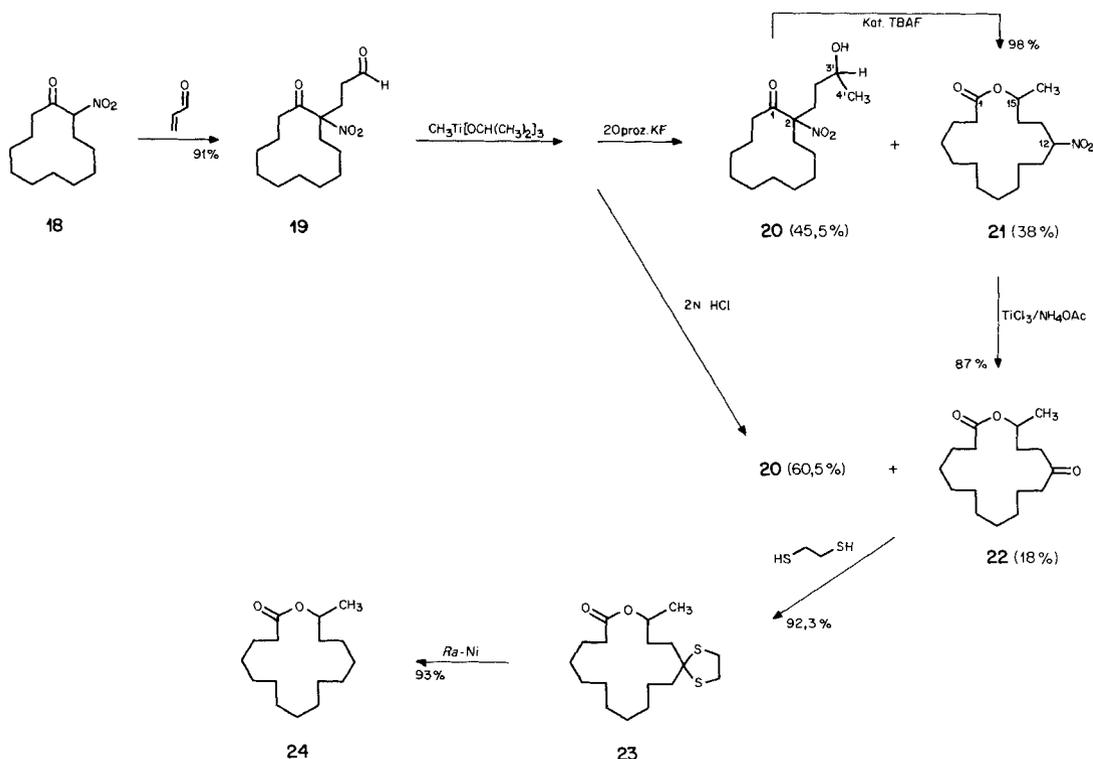
Schema 2



kleineren 2-Nitrocyclooctanon (**12**) hergestellt (Schema 2). Die Michael-Reaktion von **12** mit Acrylaldehyd/ Ph_3P lieferte in 90% Ausbeute das Propanal **13**. Die Methylierung mit CH_3MgI führte wiederum zu unbefriedigenden Resultaten (vgl. *Exper. Teil*). Hingegen erwies sich $CH_3Ti[OCH(CH_3)_2]_3$ in THF als das Methylierungsmittel der Wahl. Nach säurekatalysierter Hydrolyse (2N HCl/ H_2O) fiel ein Produktgemisch an, welches als Hauptkomponente (60%) das erwartete 2-Nitro-2-(3'-hydroxybutyl)cyclooctanon (**14**) enthielt. Daneben wurden Spuren des Umlagerungsproduktes 8-Nitro-11-dodecanolid (**15**) und 16% des umgelagerten 8-Oxo-11-dodecanolids (**16**) erhalten, welches aus **15** entstanden war. Unter verschiedenen Reaktions- und Aufarbeitungsbedingungen blieb das Produktverhältnis weitgehend konstant. Die gezielte Umwandlung von **14** in **15** gelang mit TBAF/THF in 90% Ausbeute; für die Überführung der NO_2 -Verbindung ins Keton **16** wurde gepufferte $TiCl_3$ -Lösung eingesetzt (88%). Während sich **15** ähnlich wie **7** als Diastereomergemisch erwies (1H - und ^{13}C -NMR sowie GC; Verhältnis 3:2), handelt es sich bei **14** aufgrund von NMR-Spektren und GC-Untersuchungen um ein einheitliches, racemisches Diastereomer. Die Reduktion des Ketolactons **16** zum entsprechenden Lacton **17** gelang über dessen Tosyl-Hydrizon mit $NaBH_3CN$ [21]; Gesamtausbeute (**12**→**17**): 26,5%. Bei **17** handelt es sich um Dihydrorecifeiolid (Vergleich mit dem publizierten Massenspektrum [22]).

3. Synthese von (±)-15-Hexadecanolid (24). – Als Ausgangsmaterial für die Synthese von **24** diente 2-Nitrocyclododecanon (**18**), welches mit Acrylaldehyd/ Ph_3P in 91% Ausbeute den Aldehyd **19** ergab (Schema 3). Die Methylierung von **19** wurde mit $CH_3Ti[OCH(CH_3)_2]_3$ und $(CH_3)_2Ti[OCH(CH_3)_2]_2$ durchgeführt. Je nach Reaktions- und Aufarbeitungsbedingungen variierte im Falle der Methylierung mit dem Monomethyltitan-Reagens die Zusammensetzung des Produktgemisches erheblich. Wurden die

Schema 3



Reaktionskomponenten **19** und $\text{CH}_3\text{Ti}(\text{OR})_3$ in molarem Verhältnis von 1:2 eingesetzt, so konnte kein Ausgangsmaterial **19** nachgewiesen werden, was jedoch bei Verhältnissen von 1: $\approx 1,6$ der Fall war. Bei einer Reaktionstemperatur von -10° und Aufarbeitung der Reaktionslösung mit 20% KF-Lösung wurde neben dem sekundären Alkohol **20** (45,5%) auch dessen Umlagerungsprodukt **21** (38%) isoliert. Wurde unter den gleichen Reaktionsbedingungen jedoch mit 2N wässr. HCl aufgearbeitet, so war der Anteil am nicht umgelagerten Produkt **20** deutlich höher (60,5%). Das Nitrolacton **21** konnte nicht nachgewiesen werden; hingegen wurde dessen Umwandlungsprodukt, das Ketolacton **22**, zu 18% isoliert. Interessanterweise wurden bei einer Reaktionstemperatur von 20° und nach Aufarbeitung mit 2N wässr. HCl weder **20** noch **21** nachgewiesen; Hauptprodukt war **22** (Ausbeuten zwischen 50–60%). Daneben wurden im DC langsam wandernde, nicht identifizierte Produkte festgestellt. Die Transformationen von **20**→**21** bzw. von **21**→**22** wurden unter Standardbedingungen ausgeführt (vgl. Schema 3). Der sekundäre Alkohol **20** erwies sich, unabhängig von den angewendeten Hydrolysebedingungen, als einheitlich und diastereomerenrein, was aufgrund der 200-MHz- $^1\text{H-NMR}$ - und 50,4-MHz- $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektren geschlossen wurde. Insbesondere lassen die Form des *sext*-artigen *m* von $\text{H}-\text{C}(3')$ und die sehr schmalen und gleichmässigen Signale der C-Atome C(1), C(2), C(3') und C(4'), auf ein reines, einheitliches Diastereomer schliessen.

Die Ketongruppe in **22** wurde durch Reduktion des Dithioäthylenacetals **23** mit *Ra*-Nickel in nahezu quantitativer Ausbeute erhalten. Die Gesamtausbeute an **24** bezogen auf **18** betrug 58,7%. Bei **24** handelt es sich um ein Naturprodukt, welches aus dem Galbanum-Gummiharz (aus *Ferula galbaniflua* Boissier et Buhse und *F. rubicaulis* Boissier) isoliert wurde [23]. Verbindung **22** riecht sandelholzartig, **24** moschusartig.

Macrocyclische Lactone lassen sich nach dieser Methode durch Ringerweiterung entsprechend substituierter Carbocyclen herstellen. Dabei ist es möglich, ausgehend von normalen Ringen solche mittlerer Ringgrösse und von mittleren grosse Ringe zu erzeugen; auch grosse Ringe können erweitert werden. Es handelt sich um ein generelles Syntheseverfahren, welches mit sehr guten Ausbeuten verläuft.

Die vorliegende Arbeit wurde in dankenswerter Weise vom *Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung* unterstützt. K.K. dankt dem Institut für organische Chemie der Bulgarischen Akademie der Wissenschaften, Sofia, dafür, dass sie die Möglichkeit zur Anfertigung dieser Arbeit erhielt. Wir danken Dr. J. H. Bieri und Dr. R. Prewo für Röntgenstrukturanalysen, Herrn H. Frohofer für die IR-Spektren und Elementaranalysen, Herren Dipl.-chem. A. Hafner und Dr. R. Kunz für ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren, Frau Dr. A. Lorenzi-Riatsch für Massenspektren und Herrn A. Guggisberg und Dr. Y. Nakashita für wertvolle Diskussionen und Anregungen.

Experimenteller Teil

Allgemeines. Falls nicht anders angegeben, gelten: Schmp. auf Mettler FP-5. Säulenchromatographie mit Kieselgel 60 (Merck, 70–230 mesh) bzw. mit Kieselsäure (Mallinckrodt, 100 mesh). Tetrabutylammoniumfluorid (TBAF) wurde vor jeder Reaktion 5 Std. bei 60° i. V. getrocknet. IR-Spektren in CHCl₃ in cm⁻¹ (*w* = schwach), ¹H-NMR-Spektren in CDCl₃ bei 200 MHz (auf Varian XL-200) (bei 90 MHz auf Varian EM-390), ¹³C-NMR-Spektren in CDCl₃ bei 25,2 MHz (auf Varian XL-100) (bei 50,4 MHz auf Varian XL-200); δ in ppm, *J* in Hz, relativ zu internem TMS = 0. Elektronenstoss-Massenspektren (MS) auf Varian-MAT 112S, Chemische-Ionisations-Massenspektren (CI-MS), Reaktandgas: Methylpropan, auf Varian-MAT 112, in *m/z* (> 5% ab *m/z* 40).

1. Herstellung von (\pm)-Phoracantholid I (11). – 1.1. 3-(1-Nitro-2-oxocyclohexyl)propanal (**2**). Zu 1,43 g (0,01 mol) 2-Nitrocyclohexanon (**1**) [9] in 10 ml THF wurden 0,61 g (0,011 mol) Acrylaldehyd bei 20° in Gegenwart katalytischer Mengen Ph₃P gegeben, 1 Std. gerührt und dann mit 1 ml CH₃I versetzt. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels wurde der Rückstand über Kieselgel (Hexan/Et₂O 3:1) filtriert: 1,81 g (91%) **2**, hellgelbes Öl. Sdp. 160°/0,02 Torr. IR (CCl₄): 2950, 2820, 2720 (CHO), 1739 (sh), 1733, 1543 (NO₂). ¹H-NMR (90 MHz): 9,76 (*s*, CHO); 3,06–2,26 (*m*, 8H); 2,26–1,36 (*m*, 4H). MS: 153 (2, [*M*-NO₂]⁺), 123 (12), 111 (12), 107 (6), 105 (7), 97 (6), 96 (8), 95 (25), 93 (8), 91 (6), 85 (20), 83 (8), 82 (7), 81 (37), 80 (8), 79 (36), 77 (5), 69 (8), 68 (8), 67 (35), 57 (27), 56 (6), 55 (100), 54 (13), 53 (31), 51 (6), 43 (28), 42 (23), 41 (91), 40 (12). Anal. ber. für C₉H₁₃NO₄ (199,206): C 54,26, H 6,57, N 7,03; gef.: C 53,99, H 6,75, N 6,94.

1.2. *t*-3-Methyl-*c*-6-nitro-2-oxabicyclo[4.4.0]decan-*r*-1-ol (**6**). Zu 1,907 g (10,052 mmol) TiCl₄ wurden unter Ar-Atmosphäre 2,857 g (10,052 mmol) Ti[OCH(CH₃)₂]₄ getropft und der gebildete weisse Niederschlag in 10 ml Et₂O gelöst und 15 Min. bei 20° gerührt. Dann wurde bei -60° 18 ml (44,22 mmol) CH₃Li (*ca.* 1,6 *m* Lösung in Et₂O) zugetropft (vgl. [11]), 2 Std. bei dieser Temp. gerührt, anschliessend 1,99 g (10,05 mmol) **2** bei -10° zugegeben und weitere 3,5 Std. bei 10° gerührt. Danach wurde mit 20% KF-Lösung aufgearbeitet, mit Et₂O extrahiert, die org. Phase mit H₂O gewaschen und getrocknet (MgSO₄). Die nach dem Abdampfen des Lösungsmittels zurückgebliebenen Kristalle erwiesen sich als ein einheitliches Diastereomer, 1,83 g (85%) **6**. Schmp. 113,6–115,9° (CHCl₃/Hexan). Nach mehreren Kristallisationen aus dem gleichen Lösungsmittelgemisch wurde das Präparat röntgenographisch untersucht [15]. IR: 3570 (OH), 2940, 2870, 1535 (NO₂). ¹H-NMR: 4,38–4,18 (*m*, H-C(3)); 3,70 (*br. s.*, OH, mit D₂O austauschbar); 2,70–1,24 (*m*, 12H); 1,18 (*d*, *J* = 6,2, CH₃). ¹³C-NMR: 94,6 und 91,3 (2*s*, C(1) bzw. C(6)); 65,2 (*d*, C(3)); 36,5; 31,9; 30,7; 30,5; 22,2; 21,1; 21,0 (*q*, C(11)). CI-MS: 216 [*M*+1]⁺. MS: 185 (18, [*M*-NO]⁺), 169 (5, [*M*-NO₂]⁺), 151 (7), 129 (7), 125 (7), 123 (9), 121 (31), 113 (5), 112 (6), 111 (48), 109 (5), 107 (8), 101 (19), 98 (14), 97 (12), 95 (12), 93 (11), 91 (6), 85 (12), 84 (6), 83 (40), 82 (6), 81 (41), 80 (6), 79 (24), 77 (7), 71 (7), 70 (6), 69 (9), 68 (8), 67 (39), 59 (11), 57 (17), 56 (10), 55 (100), 54 (9), 53 (17), 45 (12), 43 (48), 42 (16), 41 (61), 40 (6). Anal. ber. für C₁₀H₁₇NO₄ (215,248): C 55,80, H 7,96, N 6,50; gef.: C 55,67, H 8,22, N 6,49.

Tabelle. *Methylierung von 2 mit CH₃Ti[OCH(CH₃)₂]₃ [13] in THF*

2	CH ₃ Ti(OR) ₃	Temp.	Reaktionsdauer [Std.]	Aufarbeitung	Rohausbeute [%]	Zusammensetzung ^{a)}
1	1,5	–30°	5	2N HCl	≈ 30	neben Spuren von 6 hauptsächlich 2
1	1,5	0°	5		≈ 30	
1	1,5	20°	3,5		≈ 30	
1	2	20°	4,5		22	
1	2	20°	7		≈ 50	
1	2	20°	5	20%	≈ 50	25% 2, 20% 6
1 ^{b)}	2	20°	5		KF/H ₂ O	≈ 50
						≈ 50

^{a)} Neben 2 und 6 wurden im DC noch weitere Reaktionsprodukte festgestellt.

^{b)} Reaktion in Et₂O.

Untersuchung des gesamten Reaktionsgemisches nach der Aufarbeitung im Vergleich zu reinem 6: Die ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren sind gleich, das Gemisch enthält noch Verunreinigungen, jedoch kann die Anwesenheit eines zweiten Diastereomeren eindeutig ausgeschlossen werden. GC- und GC/MS-Untersuchungen beider Proben weisen keine Unterschiede bezüglich der Reaktionsprodukte auf. Unter den Produkten konnten 7 oder 8 nicht nachgewiesen werden (vgl. *Versuche 1.3 und 1.4*).

Methylierung von 2 mit CH₃MgI. Zu einer ätherischen Lösung von CH₃MgI (hergestellt aus 0,073 g (3 mmol) Mg, 5 ml Et₂O, 0,2 ml (3 mmol) CH₃I) bei –50° wurden tropfenweise 0,4 g (2 mmol) 2 in 20 ml Et₂O zugegeben. Nach 1,5 Std. bei 20° Rühren wurde mit NH₄Cl hydrolysiert, mit Et₂O extrahiert und wie üblich weiterbearbeitet. Durch Chromatographie (Kieselgel, Hexan/Et₂O) wurden neben Ausgangsmaterial und nicht identifizierten Produkten 89,6 mg (21%) 6 isoliert (vgl. *Versuch 2.3*).

1.3. *6-Nitro-9-decanolid (7)*. Zu 1,23 g (5,72 mmol) 6 in 10 ml THF wurde bei 20° eine katalytische Menge TBAF (0,088 g, 0,28 mmol) gegeben, 3 Std. unter Rückfluss gerührt, anschliessend bei 0° Eisessig zugetropft und dann mit Et₂O extrahiert. Die org. Phase wurde mit NaHCO₃-Lösung und H₂O gewaschen und getrocknet (MgSO₄). Das gelbe Öl wurde an Kieselsäure (Hexan/Benzol 1:1) chromatographiert: 1,19 g (97%) 7 als hellgelbes Öl, Sdp. 120°/0,06 Torr. Im GC (140° Detektor; 110° isotherm) erwies sich 7 als Diastereomeren-Gemisch im Verhältnis 95:5. Durch Kristallisation aus Hexan/Et₂O wurde ein Diastereomer isoliert, Schmp. 37,6–38,9°, farblose Kristalle. IR (KBr): 2940, 2880, 1730, 1550 (NO₂), 1260. ¹H-NMR: 5,16–4,88 (m, 2H); 2,72–1,40 (m, 12H); 1,32 (d, J = 6,6, CH₃). ¹³C-NMR: 172,3 (s, C(1)); 84,9 (d, C(6)); 71,3 (d, C(9)); 34,5; 30,2; 29,1; 28,9; 24,7; 19,8; 18,6 (q, C(10)). MS: 169 (7, [M–NO₂]⁺), 168 (6), 151 (14), 133 (17), 123 (7), 113 (6), 109 (23), 108 (5), 107 (12), 98 (5), 97 (41), 95 (21), 93 (8), 85 (30), 83 (14), 82 (6), 81 (46), 80 (8), 79 (16), 71 (13), 69 (24), 68 (12), 67 (63), 57 (18), 56 (7), 55 (100), 54 (12), 53 (11), 45 (14), 43 (55), 42 (12), 41 (79), 40 (6). Anal. ber. für C₁₀H₁₇NO₄ (215,248): C 55,80, H 7,96, N 6,50; gef.: C 55,85, H 7,93, N 6,33. Die Behandlung von 7 mit äquimolarer Menge TBAF ergab kein 6, wohl aber ca. 18% 8, GC-Evidenz (vgl. *Versuch 1.4*).

1.4.1. *6-Oxo-9-decanolid (8)*. Zu 0,430 g (2 mmol) 7 wurden 0,0836 g (2,2 mmol) LiOCH₃ in 5 ml MeOH bei 0° gegeben und 15 Min. gerührt. Dann wurde i. V. eingengt und das Lithiumnitrat in ca. 25 ml ges. wässr. Na₂B₄O₇-Lösung gelöst. Bei 0° wurden 0,316 g (2 mmol) KMnO₄ in 25 ml ges. Na₂B₄O₇-Lösung zugetropft [17], das Gemisch 40 Min. bei 20° gerührt, vom entstandenen Braunstein abfiltriert und das violette Filtrat so lange mit NaHSO₃ versetzt, bis es farblos war. Es wurde mit Et₂O extrahiert, mit H₂O gewaschen und getrocknet (MgSO₄). Das Rohprodukt wurde aus Hexan/Et₂O kristallisiert, 0,349 g (95%) 8, farblose Kristalle. Schmp. 44,2–44,9° ([6]: 44,0–44,5°). IR (KBr): 2950, 2900, 2820, 1720, 1705 (sh), 1255. ¹H-NMR: 5,18–5,00 (m, H–C(9)); 2,74–1,32 (m, 12H); 1,24 (d, J = 6,2, CH₃). ¹³C-NMR: 210,3 (s, C(6)); 172,4 (s, C(1)); 71,4 (d, C(9)); 40,0 (s, 2 C überlappt, Integral); 34,3; 33,5; 22,5; 20,2; 19,5 (q, C(10)). MS: 184 (8, M⁺), 129 (12), 111 (30), 101 (46), 100 (6), 98 (45), 85 (7), 84 (50), 83 (30), 68 (7), 59 (10), 57 (8), 56 (37), 55 (100), 43 (33), 42 (14), 41 (42). Anal. ber. für C₁₀H₁₆O₃ (184,234): C 65,19, H 8,75; gef.: C 65,00, H 8,83.

1.4.2. *Umsetzung von 7 mit TiCl₄*. Eine 0,5 mol methanolische Lösung von 0,5 g (2,325 mmol) 7 wurde mit 1 äquiv. NaOCH₃ umgesetzt und nach 15 Min. dazu bei 20° eine TiCl₃-Pufferlösung (hergestellt durch Zugabe von 2,148 g (27,9 mmol) NH₄OAc in 7 ml H₂O zu einer 20proz. Lösung von älterer 1,435 g (9,3 mmol) TiCl₃³) [16] gegeben. Nach 1,5 Std. wurde zur Reaktionsmischung H₂O zugefügt, mit Et₂O extrahiert, die org. Phase mit NaHCO₃-Lösung und H₂O gewaschen und getrocknet (MgSO₄). Das gelbe Öl wurde an Kieselsäure (Hexan/Benzol 7:10) chromatographiert und aus Et₂O/Hexan kristallisiert: 0,162 g (35%) 6-(Hydroxyimino-9-decanolid) (9) farblose Kristalle. Schmp. 135,7–137,2° ([8]: 141–143°). Die in [8] angegebenen physikalischen Daten

stimmen mit denjenigen von **9** überein. IR: 3590, 3300, 2930, 1720, 1650 ω (C=N–). IR (KBr): 3280, 2930, 2860, 1720, 1675 ω (C=N–). $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz): 8,93 (br., C=N–OH, austauschbar mit D_2O); 5,30–4,76 (*m*, H–C(9)); 3,30–1,00 (*m*, 15H); darin bei 1,26 (*d*, $J = 6$, CH_3). CI-MS: 200 [$M + 1$] $^+$. MS: 199 (4, M^+), 182 (12, [$M - \text{OH}$] $^+$), 167 (23), 166 (9), 140 (7), 137 (9), 126 (21), 124 (33), 114 (6), 113 (66), 112 (16), 111 (42), 110 (7), 101 (8), 100 (6), 99 (5), 98 (41), 97 (6), 96 (11), 95 (9), 94 (7), 93 (7), 85 (9), 84 (14), 83 (28), 82 (21), 81 (34), 80 (9), 79 (9), 73 (10), 70 (7), 69 (12), 68 (8), 67 (18), 59 (6), 57 (12), 56 (20), 55 (100), 54 (23), 53 (16), 45 (8), 43 (35), 42 (18), 41 (64).

Ausgehend von 0,25 g (1,163 mmol) **7** und 0,72 g (4,651 mmol) frischem TiCl_3 wurden unter den gleichen Reaktions- und Aufarbeitungsbedingungen wie oben angeführt 0,17 g (80%) **8** als farblose Kristalle erhalten.

1.5. 6,6-Äthylendithio-9-decanolid (**10**). Zu einer Lösung von 0,26 (1,413 mmol) **8** in 3 ml Eisessig wurden bei 0° 0,33 g (2,388 mmol) $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ und dann tropfenweise 0,224 g (2,377 mmol) Äthandithiol gegeben. Die Mischung wurde über Nacht gerührt, anschliessend i. V. eingengt, mit H_2O verdünnt und mit Et_2O extrahiert. Die org. Phase wurde mit NaHCO_3 -Lösung und H_2O gewaschen, getrocknet (MgSO_4) und das resultierende Öl aus Hexan kristallisiert, 0,323 g (88%) **10**, farblose Kristalle. Schmp. 70,1–70,7° ($[\eta]$: 71,0–72,0°). IR (KBr): 2945, 2870, 1725, 1252, 1218. $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz): 5,16–4,66 (*m*, H–C(9)); 3,27 (*s*, 4H); 2,50–0,90 (*m*, 15H), darin bei 1,20 (*d*, $J = 6$, CH_3). MS: 260 (61, M^+), 205 (7), 204 (18), 203 (55), 199 (6), 161 (6), 160 (14), 159 (59), 158 (52), 145 (9), 144 (16), 134 (5), 133 (12), 132 (51), 131 (97), 130 (35), 127 (7), 124 (15), 119 (5), 118 (16), 117 (5), 116 (8), 113 (7), 112 (7), 111 (50), 105 (8), 104 (5), 103 (5), 101 (5), 100 (8), 99 (28), 98 (28), 97 (10), 95 (16), 94 (8), 93 (8), 92 (6), 87 (7), 85 (17), 84 (6), 83 (14), 81 (16), 80 (9), 79 (19), 77 (12), 76 (6), 73 (11), 72 (7), 71 (38), 69 (6), 67 (27), 65 (14), 63 (7), 61 (54), 60 (14), 59 (31), 58 (24), 57 (14), 56 (17), 55 (78), 54 (7), 53 (28), 47 (14), 46 (10), 45 (55), 43 (48), 42 (17), 41 (100), 40 (10). Anal. ber. für $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_2\text{S}_2$ (260,416): C 55,34, H 7,74, S 24,62; gef.: C 55,18, H 7,58, S 24,40.

1.6. (\pm)-Phoracantholid I (9-Decanolid; **11**). Zu einer Lösung von 0,2 g (0,768 mmol) **10** in 4 ml MeOH wurde bei 20° ein 4- bis 5facher Überschuss an *Ra*-Ni (Fluka, gebrauchsfertig, in H_2O suspendiert) gegeben und 3 Std. unter Rückfluss gekocht. Anschliessend wurde über *Celit* filtriert, mit MeOH gewaschen, i. V. eingengt und an Kieselsäure (Hexan/Benzol 1:1) chromatographiert, 0,108 g (83%) **11**, hellgelbes Öl. Sdp. 60°/0,8 Torr ($[\eta]$: 80°/9 Torr). IR (Film): 2930, 2865, 1724, 1240. $^1\text{H-NMR}$: 5,18–4,94 (*m*, H–C(9)); 2,66–0,92 (*m*, 17H), darin bei 1,26 (*d*, $J = 6,4$, CH_3). $^{13}\text{C-NMR}$: 173,7 (*s*, C(1)); 72,5 (*d*, C(9)); 35,2; 31,5; 27,1; 24,3; 24,1; 23,5; 20,7; 19,5 (*q*, C(10)). MS: 170 (3, M^+), 152 (15, [$M - 18$] $^+$), 127 (8), 126 (8), 123 (10), 111 (12), 110 (11), 109 (8), 108 (7), 99 (8), 98 (100), 97 (26), 96 (7), 95 (6), 85 (5), 84 (60), 83 (30), 82 (27), 81 (10), 79 (7), 73 (7), 71 (11), 70 (21), 69 (37), 68 (22), 67 (27), 58 (5), 57 (9), 56 (27), 55 (64), 54 (8), 53 (5), 45 (11), 43 (30), 42 (31), 41 (54). Anal. ber. für $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}_2$ (170,250): C 70,54, H 10,65; gef.: C 70,71, H 10,94.

2. Herstellung von (\pm)-Dihydroreციfeiolid (**17**). – 2.1. 2-Nitrocyclooctanon (**12**). Zu einem Gemisch von 68,4 g (0,4 mol) I-Acetoxy-1-cycloocten [24], 120 ml (1,2 mol) frisch destilliertem Ac_2O , 100 ml CCl_4 und 5 Tropfen konz. H_2SO_4 wurde bei 15–20° unter Kühlung innerhalb von 45 Min. ein Gemisch von 28 ml (0,6 mol) konz. HNO_3 und 20 ml Eisessig zugegeben. Es wurde 2 Std. bei 0° gerührt, mit 8 ml H_2O versetzt und AcOH bei 40° i. V. möglichst vollständig abgedampft. Der Rückstand wurde mit Et_2O aufgenommen, intensiv mit H_2O gewaschen, getrocknet (MgSO_4) und nach Abdampfen des Lösungsmittels destilliert, 43,09 g (63%) **12**, hellgelbes Öl. Sdp. 90°/0,01 Torr ($[\eta]$: 73 74°/0,25 Torr). IR (Film): 2935, 2860, 1722, 1550 (NO_2). $^1\text{H-NMR}$: 5,35 (*dd*, $J_1 = 8,8$, $J_2 = 5,6$, H–C(2)); 2,74–2,30 (*m*, 4H); 1,97–1,26 (*m*, 8H). MS: 171 (2, M^+), 141 (1, [$M - \text{NO}$] $^+$), 125 (1, [$M - \text{NO}_2$] $^+$), 98 (10), 97 (11), 95 (26), 84 (5), 83 (9), 82 (5), 81 (17), 80 (7), 79 (10), 71 (6), 70 (6), 69 (16), 68 (12), 67 (28), 57 (10), 56 (5), 55 (60), 54 (12), 53 (12), 45 (7), 43 (55), 42 (26), 41 (100), 40 (13). Anal. ber. für $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{NO}_3$ (171,196): C 56,13, H 7,65, N 8,18; gef.: C 56,19, H 7,63, N 8,30.

2.2. 3-(1-Nitro-2-oxocyclooctyl)propanol (**13**). Zu 1,71 g (0,01 mol) **12** in 10 ml THF wurden in Gegenwart katalytischer Mengen Ph_3P 0,61 g (0,011 mol) Acrylaldehyd bei 20° gegeben, 1 Std. gerührt und dann mit 1 ml CH_3I versetzt. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels wurde der Rückstand über Kieselgel (Hexan/ Et_2O 3:1) filtriert und das erhaltene hellgelbe Öl aus Hexan/ Et_2O kristallisiert; 2,04 g (90%) **13** farblose Kristalle. Schmp. 38,1–38,6°. IR: 2940, 2860, 2730 (CHO), 1725 br., 1545 (NO_2). $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz): 9,75 (*s*, CHO); 2,90–2,03 (*m*, 8H); 2,03–1,00 (*m*, 8H). MS: 197 (1, [$M - \text{NO}$] $^+$), 181 (2, [$M - \text{NO}_2$] $^+$), 135 (5), 133 (9), 113 (6), 109 (15), 107 (11), 97 (11), 96 (9), 95 (18), 93 (16), 91 (12), 85 (100), 84 (6), 83 (24), 82 (8), 81 (44), 79 (20), 77 (6), 71 (10), 70 (7), 69 (46), 68 (10), 67 (57), 57 (20), 56 (6), 55 (76), 54 (12), 53 (16), 43 (22), 42 (17), 41 (77), 40 (7). Anal. ber. für $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{NO}_4$ (227,259): C 58,13, H 7,53, N 6,16; gef.: C 58,04, H 7,36, N 6,05.

2.3. Methylierung von **13**. Zu 2,272 g (0,01 mol) **13** in 15 ml THF wurden 4,8 g (0,02 mol) $\text{CH}_3\text{Ti}[\text{OCH}(\text{CH}_3)_2]_3$ bei 20° gegeben, 2 Std. bei 20° gerührt und anschliessend das Gemisch mit 2N wässr. $\text{HCl}/\text{Et}_2\text{O}$ hydrolysiert. Die org. Phase wurde mit NaHCO_3 -Lösung und H_2O gewaschen, getrocknet (MgSO_4),

i. V. eingedampft und der Rückstand an Kieselsäure (Hexan/Benzol 7:10) chromatographiert. Es wurden zwei Produkte isoliert: 1,46 g (60%) 2-Nitro-2-(3'-hydroxybutyl)cyclooctanon (**14**, langsamst wandernd), gelbes Öl, Sdp. 170°/0,01 Torr, und 0,339 g (16%) 8-Oxo-11-dodecanolid (**16**), hellgelbes Öl, das bei der Kristallisation aus Petroläther (30–60°) farblose Kristalle, Schmp. 35,0–35,6°, ergab. Bezüglich **16** vgl. Versuch 2.5.

Daten von 14. Das Eluat der Säule erwies sich als nur ein racemisches Diastereomer (GC und Spektren). IR (Film): 3400 (OH), 2936, 2860, 1722, 1545 (NO₂). ¹H-NMR (90 MHz): 3,95–3,55 (*m*, H-C(3')); 2,90–2,06 (*m*, 6H); 2,00 (*s*, OH mit D₂O austauschbar); 1,96–1,00 (*m*, 13H), darin bei 1,2 (*d*, *J* = 6, CH₃). ¹³C-NMR: 205,5 (*s*, C(1)); 98,8 (*s*, C(2)); 67,2 (*d*, C(3')); 38,0 (*t*); 32,8; 31,1; 30,0; 28,6; 25,5; 24,4; 23,2; 22,6 (*q*, C(4')). MS: 213 (2, [M–30]⁺), 139 (8), 111 (17), 109 (9), 107 (5), 98 (5), 97 (10), 95 (22), 93 (13), 85 (6), 84 (7), 83 (53), 82 (5), 81 (31), 79 (13), 71 (8), 69 (39), 68 (8), 67 (36), 57 (15), 56 (7), 55 (100), 54 (10), 53 (13), 45 (36), 43 (44), 42 (12), 41 (57), 40 (5). Anal. ber. für C₁₂H₂₁NO₄ (243,302): C 59,24, H 8,69, N 5,75; gef.: C 59,53, H 8,80, N 5,99.

Zu einer ätherischen Lösung von CH₃MgI [hergestellt aus 0,183 g (7,566 mmol) Mg, 15 ml Et₂O und 0,5 ml (7,566 mmol) CH₃I] wurde bei –50° tropfenweise 1,32 g (5,82 mmol) **13** in 20 ml Et₂O gegeben, 16 Std. bei 20° gerührt, mit Eis hydrolysiert und so viel 2N HCl hinzugefügt, bis eine klare Lösung entstand. Dann wurde mit Et₂O extrahiert, die org. Phase mit Na₂S₂O₃- und NaHCO₃-Lösung sowie H₂O gewaschen und getrocknet (MgSO₄): 1,22 g **13** (IR-, ¹H-NMR-, MS-Evidenz). Die Reaktion wurde wiederholt, wobei mit einem molaren Verhältnis **13** (1,32 g)/CH₃MgI von 1:2 3 Std. unter Rückfluss gerührt und wie oben aufgearbeitet wurde. Rohausbeute: 0,84 g, die man an Kieselsäure (Hexan/Benzol 7:10) chromatographierte. Neben identifizierten Produkten und Spuren von **14** wurde ausschliesslich **13** zurückisoliert (IR-, ¹H-NMR-, MS-Evidenz).

2.4. 8-Nitro-11-dodecanolid (15). Zu 0,54 g (2,22 mmol) **14** in 6 ml THF wurde bei 20° eine Lösung von 0,84 g (2,664 mmol) TBAF in 10 ml THF gegeben, 1,5 Std. unter Rückfluss gekocht, anschliessend bei 0° AcOH/H₂O getropft und dann mit Et₂O extrahiert. Die org. Phase lieferte nach Ausschütteln mit NaHCO₃-Lösung und H₂O sowie Trocknen (MgSO₄) ein gelbes Öl, welches an Kieselsäure (Hexan/Benzol 1:1) chromatographiert wurde: 0,486 g (90%) **15**, gelbes Öl, Sdp. 130°/0,03 Torr. Im GC (Kapillarsäule SE 54, 20 m, Chromatopack 4160, Temperaturprogramm: 105°/2 Min. bis 160°/15 Min. mit Aufstieg 10°/Min.) erwies sich **15** als Diastereomerenmischung im Verhältnis 63 (*R*₁ 12,65): 37 (*R*₁ 12,87). IR (Film): 2930, 2860, 1730, 1546 (NO₂), 1249. ¹H-NMR (Diastereomerenmischung): 5,32–5,06 (*m*, 1H, H-C(11)); 5,06–4,88 (*m*, ≈ 0,6 H, H-C(8)); 4,66–4,48 (*m*, ≈ 0,4 H, H-C(8)); 2,62–1,10 (*m*, 19H) darin bei 1,27 (*d*, *J* = 6,5, CH₃). Entkopplungsexperiment: Einstrahlung: 1,27→5,25 (*dd*, *J*₁ = 6, *J*₂ = 2,5, ≈ 0,6H) + 5,14 (*dd*, *J*₁ = 7,5, *J*₂ = 4,5, ≈ 0,4H). ¹³C-NMR (Diastereomerenmischung): 172,9 und 172,3 (2*s*, C(1)); 84,5 und 84,1 (2*d*, C(8)); 70,2 und 67,6 (2*d*, C(11)); 35,3; 32,8; 30,1; 30,0; 29,4; 28,1; 26,6; 24,5; 24,3; 23,4; 22,5; 22,4; 22,1; 21,1 (14 Signale für 8 C); 19,5 und 18,4 (2*q*, C(12)). MS: 197 (5, [M–NO₂]⁺), 179 (10), 161 (8), 137 (9), 135 (11), 133 (7), 123 (6), 121 (5), 119 (9), 111 (7), 109 (18), 107 (7), 105 (5), 99 (5), 98 (5), 97 (15), 96 (6), 95 (44), 93 (14), 91 (7), 85 (29), 83 (22), 82 (10), 81 (53), 79 (11), 71 (26), 70 (5), 69 (53), 68 (17), 67 (52), 57 (19), 56 (8), 55 (100), 54 (16), 53 (10), 45 (13), 43 (52), 42 (15), 41 (90). Anal. ber. für C₁₇H₂₁NO₄ (243,302): C 59,24, H 8,69, N 5,75; gef.: C 59,41, H 8,54, N 5,66.

2.5. Herstellung von 16. Zu einer 0,5M methanolischen Lösung von 0,600 g (2,47 mmol) **15** wurden bei 20° 1 äquiv. NaOCH₃ und eine TiCl₃-Pufferlösung (vgl. Kap. I.4.2) gegeben. Nach 30 Min. wurde mit Et₂O extrahiert, der Extrakt mit NaHCO₃-Lösung und H₂O gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und der Rückstand aus Petroläther (30–60°) kristallisiert: 0,461 g (88%) **16**, farblose Kristalle, Schmp. 35,2–35,8°. Das Produkt erwies sich als identisch mit dem Nebenprodukt der Methylierung von **13** (vgl. Versuch 2.3). IR (KBr): 2926, 2862, 1725, 1720 (sh), 1251. ¹H-NMR (90 MHz): 5,03–4,66 (*m*, H-C(11)); 2,66–1,00 (*m*, 19H) darin bei 1,20 (*d*, *J* = 6, CH₃). ¹³C-NMR: 209,5 (*s*, C(8)); 173,2 (*s*, C(1)); 71,3 (*d*, C(11)); 40,6; 39,2; 34,2; 28,6; 25,3; 25,2; 23,3; 21,7; 20,4 (*q*, C(12)). MS: 212 (7, *M*⁺), 194 (15, [M–18]⁺), 184 (5), 141 (6), 139 (8), 138 (12), 127 (11), 126 (6), 122 (7), 114 (7), 113 (6), 112 (23), 111 (39), 110 (7), 109 (7), 101 (31), 99 (13), 98 (90), 97 (23), 95 (5), 94 (8), 92 (7), 91 (14), 85 (11), 84 (32), 83 (49), 82 (8), 81 (6), 79 (6), 71 (11), 70 (15), 69 (45), 68 (67), 67 (10), 59 (6), 58 (5), 57 (14), 56 (46), 55 (100), 53 (7), 45 (6), 43 (70), 42 (24), 41 (86), 40 (7). Anal. ber. für C₁₂H₂₀O₃ (212,288): C 67,89, H 9,49; gef.: C 68,07, H 9,63.

2.6. (+)-Dihydroreციfeiolid (11-Dodecanolid; 17). Eine Mischung aus 0,566 g (2,67 mmol) **16**, 0,621 g (3,34 mmol) Tosyl-Hydrazid, 0,067 g (0,352 mmol) TsOH·H₂O, 4 ml DMF und 4 ml Sulfon wurde unter Rühren 15–20 Min. auf 100° erhitzt, dann mit 0,673 g (10,68 mmol) NaBH₃CN und 15 ml Cyclohexan versetzt und 4 Std. unter Rückfluss gerührt [21]. Anschliessend wurde mit kaltem H₂O verdünnt, mit Et₂O extrahiert und getrocknet (MgSO₄). Das gelbe Öl wurde an Kieselsäure (Hexan/Benzol 1:1) chromatographiert: 0,238 g (45%) **17**, hellgelbes Öl, Sdp. 100°/0,1 Torr. IR (Film): 2930, 2875, 1726, 1248. ¹H-NMR: 5,22–5,02 (*m*, H-C(11)); 2,56–2,12 (*m*, 2H); 1,88–1,10 (*m*, 19H), darin bei 1,22 (*d*, *J* = 6,4, CH₃). ¹³C-NMR: 173,5 (*s*, C(1)); 69,8 (*d*, C(11)); 35,1; 32,5; 25,7; 24,8 (2 C); 24,1; 23,7; 23,4; 20,7; 19,5 (*q*, C(12)). MS: 198 (4, *M*⁺), 180 (14, [M–18]⁺); 154 (22),

138 (11), 136 (9), 125 (10), 123 (6), 114 (10), 112 (25), 111 (40), 110 (11), 109 (6), 101 (6), 100 (6), 99 (8), 98 (67), 97 (36), 96 (32), 95 (14), 94 (10), 85 (8), 84 (45), 83 (36), 82 (19), 81 (20), 73 (10), 71 (20), 70 (27), 69 (50), 68 (24), 67 (21), 60 (8), 59 (6), 58 (19), 57 (18), 56 (42), 55 (100), 54 (16), 53 (7), 45 (13), 43 (44), 42 (36), 41 (92); das Spektrum stimmt mit demjenigen von Dihydroreifeolid [22] überein. Anal. ber. für $C_{12}H_{22}O_2$ (198,304): C 72,68, H 11,18; gef.: C 72,42, H 10,94.

3. Herstellung von (\pm)-15-Hexadecanolid (24). – 3.1. *2-Nitrocyclododecanon (18)*. Zu einem Gemisch aus 44,8 g (0,2 mmol) 1-Acetoxy-1-cyclododecan [24], 60 ml (0,6 mol) frisch destilliertem Ac_2O , 50 ml CCl_4 und 3 Tropfen konz. H_2SO_4 wurde bei 15–20° unter Kühlung innerhalb von 45 Min. ein Gemisch aus 14 ml (0,3 mol) konz. HNO_3 und 10 ml Eisessig getropft. Es wurde 2 Std. bei 0° gerührt, mit 4 ml H_2O versetzt und $AcOH$ bei 40° i. V. möglichst vollständig abgedampft. Der Rückstand wurde mit Et_2O aufgenommen, intensiv mit H_2O gewaschen und getrocknet ($MgSO_4$). Die nach Abdampfen des Et_2O zurückgebliebenen Kristalle wurden aus $MeOH$ umkristallisiert: 29,9 g (66%) **18**, farblose Kristalle. Schmp. 75,8–76,5° ([25]: 78–79,5°). IR: 2935, 2860, 1729, 1551 (NO_2). 1H -NMR (90 MHz): 5,13 (*dd*, $J_1 = 9,0$, $J_2 = 4,5$, H–C(2)); 2,86–1,06 (*m*, 20H). MS: 197 (< 1, $[M - NO_2]^+$), 181 (2, $[M - NO_2]^+$), 112 (8), 111 (6), 109 (9), 99 (6), 98 (32), 97 (14), 95 (36), 93 (6), 85 (7), 84 (15), 83 (25), 82 (7), 81 (43), 79 (7), 71 (12), 70 (11), 69 (44), 67 (37), 59 (5), 57 (16), 56 (14), 55 (100), 54 (10), 53 (7), 43 (34), 42 (16), 41 (81). Anal. ber. für $C_{12}H_{21}NO_3$ (227,302): C 63,41, H 9,31, N 6,16; gef.: C 63,62, H 9,36, N 6,27.

3.2. *3-(1-Nitro-2-oxocyclododecyl)propanal (19)*. Zu 2,273 g (0,01 mol) **18** in 10 ml THF wurden 0,61 g (0,011 mol) Acrylaldehyd bei 20° in Gegenwart katalytischer Mengen Ph_3P gegeben. Es wurde 1 Std. gerührt und dann mit 1 ml CH_3I versetzt, THF wurde abgedampft und die Mischung über Kieselgel mit Hexan/ Et_2O 3:1 chromatographiert. Das hellgelbe Öl wurde aus $AcOEt$ kristallisiert: 2,57 g (91%) **19**, farblose Kristalle, Schmp. 89,3–89,7°. IR (KBr): 2922, 2860, 2742 (CHO), 1729, 1716, 1540 (NO_2). 1H -NMR (90 MHz): 9,73 (*s*, CHO); 3,10–1,66 (*m*, 8H); 1,66–1,03 (*m*, 16H). MS: 253 (3, $[M - 30]^+$), 235 (9), 123 (6), 121 (8), 119 (5), 113 (7), 111 (6), 109 (12), 107 (10), 98 (9), 97 (16), 96 (12), 95 (31), 93 (13), 91 (7), 87 (5), 85 (53), 84 (9), 83 (34), 82 (8), 81 (45), 79 (16), 71 (10), 70 (7), 69 (46), 68 (9), 67 (45), 57 (24), 56 (11), 55 (100), 54 (11), 53 (15), 43 (36), 42 (14), 41 (80). Anal. ber. für $C_{15}H_{25}NO_4$ (283,366): C 63,58, H 8,89, N 4,94; gef.: C 63,37, H 8,69, N 4,97.

3.3. *Methylierung von 19*. – 3.3.1. Mit $CH_3Ti[OCH(CH_3)_2]_3$. Zu 2,833 g (0,01 mol) **19** in 15 ml THF wurden 4,8 g (0,02 mol) $CH_3Ti[OCH(CH_3)_2]_3$ gegeben. Es wurde 4 Std. bei –10° gerührt, dann die Mischung mit 2N wässriger HCl/Et_2O hydrolysiert, die org. Phase mit $NaHCO_3$ -Lösung und H_2O gewaschen und getrocknet ($MgSO_4$). Das Rohprodukt wurde an Kieselsäure (Hexan/Benzol 7:10) chromatographiert: 0,483 g (18%) *12-Oxo-15-hexadecanolid* [**22**, schnellst wandernd, Schmp. 28,2–29,4° (Hexan, farblose Kristalle)], 1,81 g (60,5%) *2-Nitro-2-(3'-hydroxybutyl)cyclododecanon* [**20**, Schmp. 87,4–88,8° (Hexan/ Et_2O)]. Wurde die Mischung (aus 2,833 g **19**) mit einer 20proz. wässr. KF-Lösung aufgearbeitet (40 Min. Rühren), so resultierten nach Chromatographie 1,13 g (38%) *12-Nitro-15-hexadecanolid* (**21**, schnellst wandernd, hellgelbes Öl, Sdp. 170°/0,04 Torr) und 1,362 g (45,5%) **20** (vgl. *Versuche 3.4* und 3.5).

Daten von 20. IR: 3600 (OH), 2930, 2865, 1729, 1542 (NO_2). 1H -NMR: 3,92–3,74 (*m*, H–C(3')); 2,98–2,76 und 2,48–2,00 (*m*, 8H); 1,70–0,84 (*m*, 20H), darin bei 1,38 (*s*, OH, mit D_2O austauschbar); 1,25 (*d*, $J = 6,2$, CH_3). ^{13}C -NMR (50,4 MHz): 201,4 (*s*, C(1)); 100,9 (*s*, C(2)); 67,2 (*d*, C(3')); 32,4; 32,2; 29,5; 28,6; 26,4; 26,2; 23,3; 23,2; 22,6; 21,9; 21,8; 21,3; 19,0 (*q*, C(4')). MS: 269 (6, $[M - NO]^+$), 253 (7, $[M - NO_2]^+$), 251 (13), 235 (7), 167 (5), 149 (16), 135 (6), 123 (9), 121 (8), 111 (20), 109 (20), 107 (11), 99 (6), 98 (10), 97 (28), 96 (6), 95 (40), 93 (17), 91 (5), 85 (13), 84 (9), 83 (66), 82 (9), 81 (62), 79 (14), 73 (7), 71 (19), 70 (8), 69 (70), 68 (9), 67 (55), 57 (23), 56 (10), 55 (100), 54 (10), 53 (11), 45 (24), 43 (40), 42 (11), 41 (72). Anal. ber. für $C_{16}H_{29}NO_4$ (299,409): C 64,18, H 9,76, N 4,67; gef.: C 64,06, H 9,71, N 4,77.

3.3.2. Mit $(CH_3)_2Ti[OCH(CH_3)_2]_2$. Zu 0,83 g (4,417 mmol) $TiCl_4$ wurden unter Ar-Atmosphäre 1,25 g (4,417 mmol) $Ti[OCH(CH_3)_2]_4$ getropft und der entstandene Niederschlag in 10 ml Et_2O gelöst. Entsprechend *Versuch 1.2* wurden 12 ml (19,434 mmol) CH_3Li und 1,0 g (3,534 mmol) **19** verwendet, mit 20% KF-Lösung aufgearbeitet (5 Min. Rühren) und dabei nach Chromatographie (Kieselsäure, Hexan/Benzol 7:10) 0,19 g (18%) **21** und 0,67 g (64%) **20** erhalten. Aufgrund des ^{13}C -NMR (50,4 MHz) erwies sich **20** (*Versuche 3.3.1* und 3.3.2) als nur ein racemisches Diastereomer.

3.4. *Herstellung von 21*. Eine Lösung von 2,994 g (0,01 mol) **20** in 10 ml THF wurde bei 20° mit einer katalytischen Menge TBAF (0,157 g, 0,5 mmol) versetzt. Es wurde 4 Std. unter Rückfluss gerührt, anschliessend unter Eiskühlung Eisessig zugegeben und dann mit Et_2O extrahiert. Die org. Phase wurde mit $NaHCO_3$ -Lösung und H_2O gewaschen und getrocknet ($MgSO_4$). Das gelbe Öl wurde an Kieselsäure (Hexan/Benzol 1:1) chromatographiert: 2,934 g (98%) **21**, gelbes Öl, 170°/0,04 Torr. IR (Film): 2935, 2860, 1731, 1550 (NO_2). 1H -NMR (Diastereomergemisch): 5,18–4,84 (*2m*, H–C(15)); 4,66–4,36 (*2m*, H–C(12)); 2,33 und 2,32 (*2l*,

$J_1 = 6,8$, $J_2 = 6,9$, 2H–C(2)); 2,16–1,16 (*m*, 25H) darin bei 1,23 (*d*, $J = 6,2$, CH₃). Entkopplungsexperiment: Einstrahlung 1,23→5,18 –4,48 (2 *dd*). ¹³C-NMR (Diastereomerenmischung): 173,0 und 172,9 (2*s*, C(1)); 87,4 und 86,1 (2*d*, C(12)); 70,2 und 68,4 (2*d*, C(15)); 34,7; 34,1; 32,9; 32,5; 32,0; 31,1; 28,7; 27,7; 27,5; 27,4; 27,1; 26,6; 26,5; 26,1; 25,8; 25,5; 25,4; 25,2; 24,8; 24,5; 23,1; 23,0; 20,4 und 19,7 (2*q*, C(16)). MS: 253 (2, [*M* –NO₂]⁺), 235 (4), 137 (7), 135 (8), 133 (5), 126 (24), 125 (7), 123 (12), 121 (8), 112 (10), 111 (14), 109 (27), 107 (8), 99 (5), 98 (38), 97 (27), 96 (10), 95 (46), 93 (10), 85 (10), 84 (14), 83 (37), 82 (15), 81 (50), 79 (9), 71 (11), 70 (7), 69 (70), 68 (46), 67 (49), 57 (17), 56 (11), 55 (100), 54 (12), 53 (9), 43 (68), 42 (15), 41 (76), 40 (20). Anal. ber. für C₁₆H₂₉NO₄ (299,409): C 64,18, H 9,76, N 4,67; gef.: C 64,16, H 9,78, N 4,59.

3.5. *Herstellung von 22*. Zu einer 0,5*M* MeOH-Lösung von 0,4 g (1,337 mmol) **21** wurde 1 äquiv. NaOMe gegeben. Dazu wurde eine TiCl₃-Pufferlösung (vgl. Kap. 1.4.2) bei 20° gegeben. Nach 1,5 Std. wurde die Mischung mehrmals mit Et₂O extrahiert. Die Et₂O-Phase wurde mit NaHCO₃-Lösung und H₂O gewaschen und getrocknet (MgSO₄). Das Rohprodukt wurde an Kieselsäure (Hexan/Benzol 1:1) chromatographiert. Das hellgelbe Öl wurde aus Hexan kristallisiert: 0,312 g (87%) **22**, farblose Kristalle, Schmp. 28,2–29,4°, Verbindung **22** besitzt einen angenehmen, sandelholzartigen Geruch. IR (KBr): 2930, 2860, 1730, 1715 (sh). ¹H-NMR: 5,12–4,92 (*m*, H–C(15)); 2,52 (*t*, $J = 7,4$, 2H); 2,48–2,26 (*m*, 4H); 2,08–1,18 (*m*, 21H), darin bei 1,24 (*d*, $J = 6,2$, CH₃). ¹³C-NMR: 210,2 (*s*, C(12)); 172,8 (*s*, C(1)); 69,4 (*d*, C(15)); 41,8; 37,7; 34,2; 29,3; 27,4; 26,6 (2 C überlappt); 26,4; 25,8; 24,4; 23,3; 20,0 (*q*, C(16)). MS: 268 (6, *M*⁺), 240 (6), 127 (9), 125 (7), 114 (15), 112 (13), 111 (29), 101 (7), 99 (19), 98 (100), 97 (11), 94 (8), 84 (11), 83 (22), 81 (8), 71 (12), 70 (7), 69 (18), 68 (5), 67 (9), 58 (8), 57 (6), 56 (14), 55 (42), 43 (25), 42 (10), 41 (33). Anal. ber. für C₁₆H₂₈O₃ (268,395): C 71,60, H 10,51; gef.: C 71,85, H 10,49.

3.6. *12,12-Äthylendithio-15-hexadecanolid (23)*. Zu einer Lösung von 1,25 g (4,657 mmol) **22** in 10 ml Eisessig wurden bei 0° 1,2 ml (9,314 mmol) BF₃·Et₂O und dann tropfenweise 0,8 ml (9,314 mmol) Äthandithiol gegeben und entsprechend *Versuch 1.5* behandelt. Das nach der Chromatographie (Kieselsäure, Hexan/Benzol 1:1) resultierende Öl wurde aus Hexan kristallisiert: 1,48 g (92,3%) **23**, farblose Kristalle. Schmp. 68,1–69,5°. IR (KBr): 2930, 2850, 1729, 1252. ¹H-NMR: 5,06–4,86 (*m*, H–C(15)); 3,28 (*s*, 4H); 2,3 (*t*, $J = 6,8$, 2H); 2,20–1,20 (*m*, 25H), darin bei 1,26 (*d*, $J = 6,2$, CH₃). MS: 344 (12, *M*⁺), 287 (11), 283 (7), 216 (5), 160 (16), 159 (76), 158 (100), 133 (7), 132 (17), 131 (47), 130 (21), 127 (6), 118 (15), 111 (6), 105 (7), 103 (7), 99 (15), 95 (8), 93 (6), 81 (16), 79 (9), 73 (5), 71 (8), 69 (11), 67 (19), 61 (36), 60 (6), 59 (12), 58 (6), 57 (7), 56 (7), 55 (59), 53 (11), 47 (5), 45 (14), 43 (23), 42 (10), 41 (74). Anal. ber. für C₁₈H₃₂O₂S₂ (344,577): C 62,74, H 9,36, S 18,61; gef.: C 62,49, H 9,20, S 18,48.

3.7. *(±)-15-Hexadecanolid (24)*. Zu einer Lösung von 0,35 g (1,016 mmol) **23** in 6 ml MeOH wurde bei 20° ein 4- bis 5facher Überschuss an *Ra*-Ni (*Fluka*, gebrauchsfertig, in H₂O suspendiert) gegeben und 3 Std. unter Rückfluss gerührt. Anschliessend wurde über *Celit* filtriert, mit MeOH gewaschen und getrocknet (MgSO₄). Das resultierende Öl erwies sich nach dem Eindampfen als rein im DC: 0,24 g (93%) **24**, Sdp. 130°/0,06 Torr ([23]: 110–117°/0,05 Torr). Die IR-, ¹H-NMR-Spektren und das MS stimmen mit dem natürlichen Lacton überein [23]. IR (Film): 2930, 2860, 1730. ¹H-NMR: 5,04–4,90 (*m*, H–C(15)); 2,36–2,24 (*m*, 2H); 1,96–1,12 (*m*, 27H), darin bei 1,21 (*d*, $J = 6,4$, CH₃). ¹³C-NMR: 173,2 (*s*, C(1)); 70,4 (*d*, C(15)); 35,9; 34,7; 27,8; 27,5; 27,2; 26,7; 26,3; 26,1; 25,8; 25,0; 24,3; 20,3 (*q*, C(16)); 2 × 2 C überlappt). MS: 254 (12, *M*⁺), 236 (29, [*M* –18]⁺), 210 (16), 194 (7), 192 (8), 152 (10), 127 (8), 125 (13), 124 (7), 123 (7), 114 (9), 112 (11), 111 (21), 110 (15), 109 (8), 108 (5), 101 (6), 100 (6), 99 (6), 98 (34), 97 (38), 96 (26), 95 (15), 94 (6), 85 (14), 84 (31), 83 (44), 82 (23), 81 (20), 80 (5), 73 (10), 71 (31), 70 (27), 69 (58), 68 (17), 67 (19), 60 (9), 59 (14), 58 (26), 57 (35), 56 (35), 55 (100), 54 (12), 53 (5), 45 (6), 43 (59), 42 (26), 41 (90). Anal. ber. für C₁₆H₃₀O₂ (254,411): C 75,53, H 11,88; gef.: C 75,65, H 11,68.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] *Y. Nakashita & M. Hesse*, *Angew. Chem.* 93, 1077 (1981); *Angew. Chem. Int. Ed.* 20, 1021 (1981); *Helv. Chim. Acta* 66, 845 (1983).
- [2] *R. Wälchli & M. Hesse*, *Helv. Chim. Acta* 65, 2299 (1982); *R. Wälchli, A. Guggisberg & M. Hesse*, *Helv. Chim. Acta*, in Vorbereitung.
- [3] *K. Kostova, A. Lorenzi-Riatsch, Y. Nakashita & M. Hesse*, *Helv. Chim. Acta* 65, 249 (1982); *K. Kostova & M. Hesse*, *Helv. Chim. Acta* 66, 741 (1983).
- [4] *R. Wälchli, A. Guggisberg & M. Hesse*, *Tetrahedron Lett.* 1984, 2205.
- [5] *B.P. Moore & W.V. Brown*, *Aust. J. Chem.* 29, 1365 (1976).
- [6] *T. Wakamatsu, K. Akasaka & Y. Ban*, *J. Org. Chem.* 44, 2008 (1979); *Tetrahedron Lett.* 1977, 2755.
- [7] *H. Gerlach, P. Künzler & K. Oertle*, *Helv. Chim. Acta* 61, 1226 (1978).
- [8] *J.R. Mahajan & H.C. de Araújo*, *Synthesis* 1981, 49.
- [9] *Chr. Bischoff & E. Schröder*, *J. Prakt. Chem.* 314, 891 (1972).
- [10] *D.A. White & M.M. Baizer*, *Tetrahedron Lett.* 1973, 3597.
- [11] *A. Gumboldt & H. Jastrow*, *Dt. Patent* 1.203.775; *Chem. Abstr.* 64, 2129b (1966).
- [12] *G.D. Buckley*, *J. Chem. Soc.* 1947, 1492; *A. Dornow, H. Gehrt & F. Ische*, *Justus Liebigs Ann. Chem.* 285, 220 (1954); *R. Brière & A. Rassat*, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1965, 378.
- [13] *K. Clauss*, *Justus Liebigs Ann. Chem.* 711, 19 (1968); *M.D. Rausch & H.B. Gordon*, *J. Organomet. Chem.* 74, 85 (1974).
- [14] *B. Weidmann & D. Seebach*, *Helv. Chim. Acta* 63, 2451 (1980).
- [15] *R. Prewo, H.J. Bieri, K. Kostova & M. Hesse*, Publikation in Vorbereitung.
- [16] *J.E. McMurry & J. Melton*, *J. Org. Chem.* 38, 4367 (1973).
- [17] *F. Kienzle, G.W. Holland, J.L. Jernow, S. Kwoh & P. Rosen*, *J. Org. Chem.* 38, 3440 (1973).
- [18] *E. Benkert & M. Hesse*, in Vorbereitung.
- [19] *M.T. Reetz*, *Topics Curr. Chem.* 106, 1 (1982); *D. Seebach, B. Weidmann & L. Widler*, 'Modern Synthetic Methods', Vol. 3, Salle-Sauerländer, Aarau, 1983, p.217; *M.T. Reetz, K. Kessler, S. Schmidtberger, B. Wenderoth & R. Steinbach*, *Angew. Chem.* 95, 1007 (1983).
- [20] *K. Kostova & M. Hesse*, *Helv. Chim. Acta* 67, 1725 (1984).
- [21] *J.R. Mahajan & H.C. de Araújo*, *Synthesis* 1980, 64.
- [22] *R.F. Vesonder, F.H. Stodola, L.J. Wickerham, J.J. Ellis & W.K. Rohwedder*, *Can. J. Chem.* 49, 2029 (1971).
- [23] *R. Kaiser & D. Lamparsky*, *Helv. Chim. Acta* 61, 2671 (1978).
- [24] *N.J. Leonard & F.H. Owens*, *J. Am. Chem. Soc.* 80, 6039 (1958).
- [25] *H. Feuer & P.M. Pivawer*, *J. Org. Chem.* 31, 3152 (1966).