

222. Synthese von 12-Cyano-15-hexadecanolid durch Ringerweiterung von 1-(3'-Hydroxybutyl)-2-oxocyclododecan-1-carbonitril

von Branimir Milenkov¹⁾, Manfred Süsse²⁾ und Manfred Hesse*

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

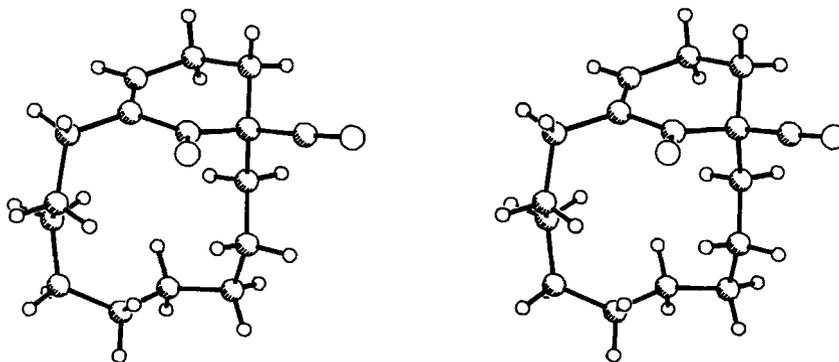
(5.IX.85)

Synthesis of 12-Cyano-15-hexadecanamide by Ring Enlargement of 1-(3'-Hydroxybutyl)-2-oxocyclododecane-1-carbonitrile

In the presence of Bu_4NF , 2-oxocyclododecane-1-carbonitrile (1) reacted with acrylaldehyde to form the corresponding aldehyde 2 which was methylated, e.g. with $\text{CH}_3\text{Ti}[\text{OCH}(\text{CH}_3)_2]_3$. The resulting 1-(3'-hydroxybutyl)-2-oxocyclododecane-1-carbonitrile (5) was converted to 12-cyano-15-hexadecanamide (6) in nearly quantitative yield under the influence of Bu_4NF .

In [1] haben wir über die Verwendung der CN-Gruppe bei Ringerweiterungsreaktionen von Carbocyclen berichtet. Auch entsprechende Ringerweiterungsreaktionen unter Bildung makrocyclischer Lactone aus Carbocyclen sind möglich, wie im folgenden gezeigt werden soll.

Ausgangsmaterial war 2-Oxocyclododecan-1-carbonitril (1) [1][2], welches mit Acrylaldehyd in Gegenwart von Bu_4NF in das kristalline 1-(2-Formylethyl)-2-oxocyclododecan-1-carbonitril (2) übergeführt wurde (*Schema*). Mit anderen Katalysatoren entstanden Folgeprodukte von 2. So wurde bei Verwendung von Bu_3P das Aldolkondensationsprodukt 15-Oxobicyclo[9.3.1]pentadec-11-en-1-carbonitril (3) erhalten, und in Gegen-

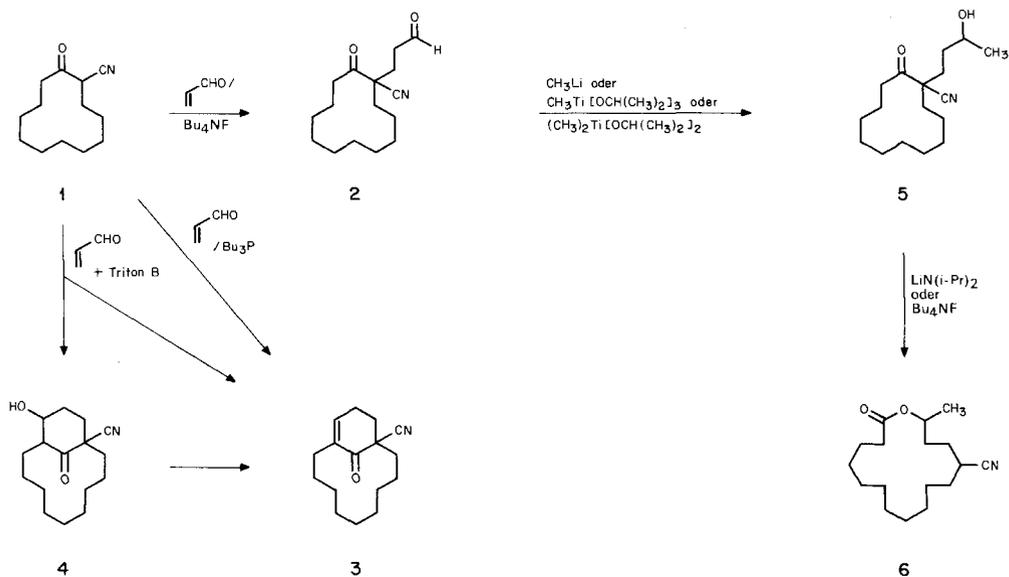


Figur. Stereoprojektion von 15-Oxobicyclo[9.3.1]pentadec-11-en-1-carbonitril (3)

¹⁾ Teil der geplanten Dissertation von B. M., Gast des Institutes für Organische Chemie, Bulgarische Akademie der Wissenschaften, Sofia.

²⁾ Postdoktorand 1984: Neue Adresse: Akademie der Wissenschaften der DDR, Institut für Biochemie der Pflanzen, DDR-4010 Halle/Saale, Weinberg 3.

Schema



wart von *Triton B* resultierte ein Gemisch von **3** und der Vorstufe **4** (Schema). Die Struktur von **3** wurde durch eine Röntgenstrukturanalyse gesichert (Figur); bezüglich vergleichbarer Systeme s. [5]. Die Methylierung des Aldehyds **2** zu **5** gelang mit CH_3Li bei -80° in einer Ausbeute von 59%. Wesentlich bessere Ausbeuten an **5** wurden bei der Verwendung von $\text{CH}_3\text{Ti}[\text{OCH}(\text{CH}_3)_2]_3$ (85%) oder von $(\text{CH}_3)_2\text{Ti}[\text{OCH}(\text{CH}_3)_2]_2$ (83%) erzielt [3] [4]. In allen Fällen entstand das gleiche ca. (1:1)-Diastereoisomerengemisch, welches aus Hexan/ Et_2O kristallisierte. In den ^{13}C -NMR-Spektren (CDCl_3 , 27°) der drei verschiedenen Präparate von **5** werden für $\text{CH}(\text{OH})$ zwei etwa gleich starke Signale bei 67,4 und 67,2 ppm gefunden; bei 50° bleiben beide Signale erhalten.

Im Gegensatz zur Methylierung von 3-(1-Nitro-2-oxocyclododecyl)propanal [4] mit $\text{CH}_3\text{Ti}[\text{OCH}(\text{CH}_3)_2]_3$, bei der stets, vermutlich erst bei der Aufarbeitung entstandenes, bereits umgelagertes Lacton isoliert wurde, konnte im Falle der Reaktion **2**→**5** nie das auch zu erwartende 12-Cyano-15-hexadecanolid (**6**) isoliert werden. Dieses entstand jedoch in nahezu quantitativer Ausbeute bei der Umsetzung von **5** mit katalytischen Mengen von Bu_4NF (1:0,2 mol Verhältnis). Bei der Verwendung von $\text{LiN}(\text{i-Pr})_2$ anstelle von Bu_4NF wurde **6** nur in 51% Ausbeute gewonnen. Bei **6** handelte es sich um ein moschus-artig riechendes Öl. Aufgrund der ^{13}C -NMR-Spektren scheint es sich bei **6** um ein Diastereoisomeren- und Konformerengemisch zu handeln: Für die 17 C-Atome erscheinen in CDCl_3 bei 27° 45 Signale und bei 50° deren 31. In (D_6) DMSO werden bei 27° 33, bei 50° 35 und bei 100° 32 Signale registriert.

Die vorliegenden Untersuchungen haben gezeigt, dass als elektronenanziehende Gruppe für Ringerweiterungsreaktionen von Carbocyclen zu macrocyclischen Lactonen ausser der NO_2 - auch die CN -Gruppe gute Ausbeuten liefernd eingesetzt werden kann.

Die vorliegende Arbeit wurde in dankenswerter Weise vom Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung unterstützt. Unser Dank gilt Dr. R. Prewé und Dr. J. H. Bieri für eine Röntgenstrukturanalyse, Frau Dr. A. Lorenzi für Massenspektren, und Dr. R. Kunz für ^{13}C -NMR-Spektren.

Experimenteller Teil

Allgemeines. S. [1].

1. *1-(2-Formylethyl)-2-oxocyclododecan-1-carbonitril (2)*. Unter Rühren wurde zu einer Lsg. von 2-Oxocyclododecan-1-carbonitril [1] (1; 4,9 g, 23,7 mmol), Acrylaldehyd (1,33 g, 23,8 mmol) und abs. THF (120 ml) unter Ar während 10 min H_2O -freies (vgl. 3.2) Bu_4NF (104 mg, 0,4 mmol) in 10 ml THF getropft. Nach 2 h wurde AcOH (1 ml) zugegeben, das Lsgm. i.V. abdestilliert, der Rückstand in CH_2Cl_2 (100 ml) aufgenommen, mit H_2O und ges. NaCl-Lsg. gewaschen, getrocknet (MgSO_4), das Lsgm. verdampft und der Rückstand kristallisiert (Hexan/ Et_2O 1:2): **2** (4,5 g, 72,2%). Schmp. 85,2–86,3°. IR (KBr): 3430, 3000s, 2940, 2920, 2880, 2860, 2750, 2250, 1730, 1720. ^1H -NMR: 9,80 (s, CHO); 2,97–1,15 (m). ^{13}C -NMR: 203,0 (C=O); 199,1 (CHO); 119,5 (CN); 54,2 (C(1)); 39,7; 35,0; 34,9; 26,1 (2 \times CH_2); 25,8; 23,4; 22,6; 22,3; 22,2; 21,3; 20,6. EI-MS: 263 (2, M^+), 220 (19), 192 (17), 150 (9), 136 (11), 126 (10), 122 (9), 112 (11), 110 (9), 108 (8), 98 (27), 83 (8), 69 (9), 56 (37), 55 (100), 41 (34).

2. *1-(3'-Hydroxybutyl)-2-oxocyclododecan-1-carbonitril (5)*. – 2.1. Mit CH_3Li . Zu einer Lsg. von **2** (700 mg, 2,66 mmol) in abs. THF (17,5 ml) wurden unter Ar bei -85° bis -78° unter Rühren CH_3Li (ca. 1,6M Lsg. in Et_2O ; 1,4 ml, 3,44 mmol) innerhalb von 5 min getropft. Nach 1 h Rühren wurde AcOH (1 ml) zugegeben, das Lsgm. i.V. abgedampft, der Rückstand mit CH_2Cl_2 versetzt, mit H_2O neutral gewaschen, die CH_2Cl_2 -Phase getrocknet (MgSO_4) und eingedampft. Chromatographie (60 g, Kieselgel, Benzol/ Et_2O) des Rückstandes ergab neben **2** (150 mg) **5** (440 mg, 59,3%).

2.2. Mit $\text{CH}_3\text{Ti}[\text{OCH}(\text{CH}_3)_2]_3$. Eine Lsg. von **2** (789 mg, 3 mmol) in abs. THF (15 ml) wurde unter Ar bei 0° tropfenweise mit $\text{CH}_3\text{Ti}[\text{OCH}(\text{CH}_3)_2]_3$ [3] [4] unter Rühren versetzt. Nach 1 h bei 20° wurde die Lsg. in eisgekühlte, 0,5% wässr. HCl (200 ml) gegeben. Nach 5 min wurde mit Et_2O extrahiert, die org. Phase mit H_2O neutral gewaschen, getrocknet (MgSO_4), i.V. eingedampft und der Rückstand aus Hexan/ Et_2O 3:1 kristallisiert: **5** (710 mg, 84,8%).

2.3. Mit $(\text{CH}_3)_2\text{Ti}[\text{OCH}(\text{CH}_3)_2]_2$. Verbindung **2** (526 mg, 2 mmol) in abs. THF (15 ml) wurde bei -30° mit $(\text{CH}_3)_2\text{Ti}[\text{OCH}(\text{CH}_3)_2]_2$ [3 mmol; hergestellt durch Zugabe von TiCl_4 (0,165 ml, 1,5 mmol) zu $\text{Ti}[\text{OCH}(\text{CH}_3)_2]_4$ (0,44 ml, 1,5 mmol) in abs. THF (10 ml) bei 0° unter Ar; nach 20 min Rühren bei 20° wurde bei -70° CH_3Li in Et_2O (2,65 ml, 6,5 mmol) zugetropft] unter Ar unter Rühren versetzt. Dann wurde innerhalb von 30 min die Temp. auf -10° gesteigert. Nach weiteren 10 min wurde die Lsg. in eisgekühlte 0,5% wässr. HCl gegeben und entsprechend 2.2 aufgearbeitet. Der Rückstand kristallisierte mit Hexan/ Et_2O 3:1: **5** (465 mg, 83%) als farblose Kristalle, Schmp. 86,7–88,3°. IR (KBr): 3560 (in CHCl_3 : 3600), 3430, 2930, 2870, 2860, 2250, 2240, 1710, 1470, 1385, 1375. ^1H -NMR: 3,92–3,70 (m, H–C(3')); 2,88–2,68 (m, 2 H–C(3)); 2,32–1,10 (m, 26 H), darin bei 1,36 (s, OH, mit D_2O austauschbar) und 1,22 (d, $J = 6,2$, CH_3). ^{13}C -NMR (27°): 204,2, 204,0 (2s, C=O); 120,2 (s, CN); 67,4, 67,2 (2d, C(3')); 55,7, 55,2 (2s, C(1)); 35,2; 35,1; 35,0; 34,8; 34,7; 30,8; 30,1; 26,3; 26,2; 23,7 (q, C(4')); 23,6; 22,7; 22,5; 22,3; 21,3; 21,0; 20,8. MS: 279 (2, M^+), 220 (20), 208 (7), 192 (16), 190 (6), 150 (10), 136 (15), 126 (41), 98 (57), 95 (25), 81 (31), 69 (26), 67 (30), 55 (75), 43 (41), 41 (100). Anal. ber. für $\text{C}_{17}\text{H}_{29}\text{NO}_2$ (279,42): C 73,07, H 10,46, N 5,01; gef.: C 72,86, H 10,30, N 5,08.

3. *12-Cyano-15-hexadecanolid (6)*. – 3.1. Mit $\text{LiN}(i\text{-Pr})_2$. In eine Lsg. von $\text{LiN}(i\text{-Pr})_2$ (327 mg, 3,06 mmol) und abs. THF (24 ml) wurde unter Rühren bei 0° und unter Ar eine Lsg. von **5** (660 mg, 2,4 mmol) in THF (6 ml) getropft und danach 12 h bei 20° gerührt. Unter Kühlung (-70°) wurde AcOH/THF 1:1 (1,6 ml) zugegeben, das Lsgm. i.V. abgezogen, der Rückstand mit CH_2Cl_2 versetzt, mit H_2O neutral gewaschen, getrocknet (MgSO_4), eingedampft und der Rückstand chromatographiert (Kieselgel, Hexan/ Et_2O variierendes Verhältnis): **6** (328 mg, 51,2%).

3.2. Mit Bu_4NF . Verbindung **5** (279 mg, 1 mmol) in abs. THF (10 ml) wurde unter Ar bei 20° unter Rühren mit einer Bu_4NF -Lsg. [0,17 ml, 0,2 mmol; hergestellt aus Bu_4NF (6,22 g, welches 6 h bei 60° i.HV. getrocknet worden war) in THF (20 ml)] versetzt und nach 1 h Rühren über Kieselgel (Hexan/ Et_2O 1:1) filtriert und i.V. eingedampft: **6** (274 mg, 98,2%). Farbloses Öl, Sdp. 130–135 $^\circ$ /0,001 Torr, moschus-artiger Geruch. IR (Film): 2935, 2865, 2242, 1732, 1460. ^1H -NMR: 5,10–4,86 (m, H–C(15)); 2,72–2,44 (2m, H–C(12)); 2,31 (dt, $J = 6,6$, 2, 2 H–C(2)); 1,91–1,2 (m), darin bei 1,26 (d, $J = 6,2$, CH_3). ^{13}C -NMR (CDCl_3 , 27°): 173,4, 173,35 (2s, CO); 122,2, 122,0 (2s, CN); 70,5, 68,9 (2d, C(15)); 34,9; 34,4; 33,9; 32,8; 30,7; 30,4; 30,3; 29,2 (2d, C(12)); 27,8; 27,7; 27,6; 27,5; 27,2; 26,8; 26,7;

26,6; 26,5; 26,4; 26,3; 26,2; 26,1; 25,9; 25,8; 25,7; 25,6; 25,5; 25,2; 25,0; 24,9; 24,7; 24,6; 24,4; 24,35; 24,3; 24,25; 23,7; 23,5; 20,5; 20,1 (2q, CH₃). ¹³C-NMR (CDCl₃, 50°): 173,3; 173,2; 122,0; 121,9; 70,5; 68,9; 34,8; 34,4; 34,0; 32,9; 30,9; 30,7; 30,4; 29,4; 27,9; 27,8; 27,7; 27,3; 27,0; 26,7; 26,6; 26,1; 25,9; 25,8; 25,6; 24,9; 24,7; 24,0; 23,9; 20,4; 20,0. ¹³C-NMR ((D₆)DMSO): bei 27° 33, bei 50° 35, bei 100° 32 Signale. EI-MS: 279 (6, M⁺), 264 (11), 261 (13), 246 (2), 235 (7), 220 (37), 205 (7), 192 (6), 178 (11), 164 (13), 150 (18), 149 (21), 136 (16), 126 (13), 122 (14), 112 (18), 110 (17), 98 (91), 97 (34), 96 (21), 95 (85), 84 (51), 69 (39), 67 (31), 57 (52), 56 (29), 55 (100), 43 (72), 41 (96). Anal. ber. für C₁₇H₂₉NO₂ (279,42): C 73,07, H 10,46, N 5,01; gef.: C 72,80, H 10,30, N 5,15.

4. 15-Oxobicyclo[9.3.1]pentadec-11-en-1-carbonitril (3). Wurde **1** (0,828 g, 4 mmol) mit Acrylaldehyd (0,252 g, 4,5 mmol) in abs. THF entsprechend *Exper. 1* jedoch mit Bu₃P (0,2 ml) behandelt und nach 2 h mit CH₃I aufgearbeitet, so entstand nach Chromatographie (25 g Kieselgel 60, Hexan/Et₂O 2:1) und Kristallisation **3** (380 mg, 1,55 mmol, 38,8%). Schmp. 93,5–94° und 104° (Hexan/Et₂O 1:1). Von den Kristallen wurde eine Röntgenstrukturanalyse gemacht.

Durch 12tägiges Kochen einer Lsg. von **4** in THF mit 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan (1 Äquiv.) bildete sich ebenfalls **3**. IR: 2910 (br.), 2850, 2240, 1685s, 1680, 1638. ¹H-NMR: 6,50–6,48 (m, 1 H); 2,97–2,82 (m, 2 H); 2,69–2,06 (m, 6 H); 1,83–0,98 (m, 14 H). ¹³C-NMR: 193,1 (C=O); 143,3 (C(12)); 136,0 (C(11)); 119,6 (CN); 49,9 (C(1)); 33,1; 30,8; 30,7; 26,0; 25,5; 23,2; 22,7; 22,1; 21,8; 21,7; 20,4. EI-MS: 245 (16, M⁺), 188 (5), 174 (7), 161 (6), 160 (7), 138 (20), 137 (11), 125 (10), 124 (100), 123 (22), 110 (80), 109 (31), 96 (17), 95 (35), 91 (12), 82 (14), 81 (41), 80 (16), 79 (19), 77 (12), 68 (22), 67 (40), 55 (27), 54 (37), 53 (53), 41 (53).

5. 12-Hydroxy-15-oxobicyclo[9.3.1]pentadecan-1-carbonitril (**4**) und **3**. Zu einer Lsg. von **1** (4,14 g, 20 mmol) und Acrylaldehyd (1,29 g, 23 mmol) in THF (100 ml) wurde unter Rühren eine 40% wässr. Triton-B-Lsg. (0,1 ml) getropft und nach 30 min AcOH (2 ml) zugefügt. Das Lsgm. wurde i. V. abgedampft, dem Rückstand Et₂O (30 ml) zugefügt und der ausgefallene Niederschlag aus EtOAc/MeOH kristallisiert: **4** (2,6 g, 9,89 mmol, 49,4%). Die Et₂O-Mutterlauge wurde eingedampft und chromatographiert (50 g Kieselgel 60, Hexan/Et₂O 2:1): **3** (600 mg, 2,44 mmol, 12,2%).

Daten von **4**. IR (KBr): 3490, 3430s, 2950, 2920, 2900, 2870, 2690, 2250, 1725. ¹H-NMR: 4,25 (br. s, H–C(12)); 3,09–2,99 (m, H–C(11)); 2,78–2,58 (m, 1H); 2,38–1,02 (m, 21 H); darin bei 1,66 (s, OH, mit D₂O austauschbar). ¹³C-NMR ((D₆)DMSO): 205,4 (C=O); 120,1 (CN); 74,3 (C(12)); 54,0 (C(1)); 47,8 (C(11)); 32,7; 31,2; 27,9; 25,1; 24,9; 24,8; 22,0; 21,7; 21,6; 21,5; 21,1. EI-MS: 263 (2, M⁺), 246 (3), 245 (9), 217 (18), 192 (10), 188 (12), 176 (10), 174 (15), 160 (12), 150 (12), 149 (11), 148 (16), 146 (12), 136 (22), 135 (19), 134 (24), 124 (18), 123 (16), 122 (27), 121 (17), 120 (14), 111 (14), 110 (28), 109 (26), 108 (26), 107 (16), 98 (53), 97 (38), 96 (32), 95 (41), 94 (28), 83 (34), 82 (33), 81 (49), 80 (32), 71 (40), 70 (20), 69 (35), 68 (28), 67 (55), 58 (30), 57 (31), 56 (21), 55 (100), 41 (81). Anal. ber. für C₁₆H₂₅NO₂ (263,38): C 72,97, H 9,56, N 5,32; gef.: C 73,13, H 9,26, N 5,39.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] M. Süsse, J. Hájiček, M. Hesse, *Helv. Chim. Acta* **1985**, *68*, 1986.
- [2] B. Föhlisch, R. Herter, E. Wolf, J. J. Stezowski, E. Eckle, *Chem. Ber.* **1982**, *115*, 355.
- [3] M. T. Reetz, *Topics Curr. Chem.* **1982**, *106*, 1; K. Clauss, *Liebigs Ann. Chem.* **1968**, *711*, 9; M. D. Rausch, H. B. Gordon, *J. Organomet. Chem.* **1974**, *74*, 85.
- [4] K. Kostova, M. Hesse, *Helv. Chim. Acta* **1984**, *67*, 1713.
- [5] G. L. Buchanan, *Topics Carbocycl. Chem.* **1969**, *1*, 199.