

34. Ringerweiterung unter Lactonisierung von methylierten 1-(3'-Hydroxypropyl)-2-oxocyclododecan-1-carbonitrilen

von Branimir Milenković¹⁾ und Manfred Hesse*

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

(18.XII.86)

Ring Enlargement by Lactonization of Methylated 1-(3'-Hydroxypropyl)-2-oxocyclododecan-1-carbonitriles

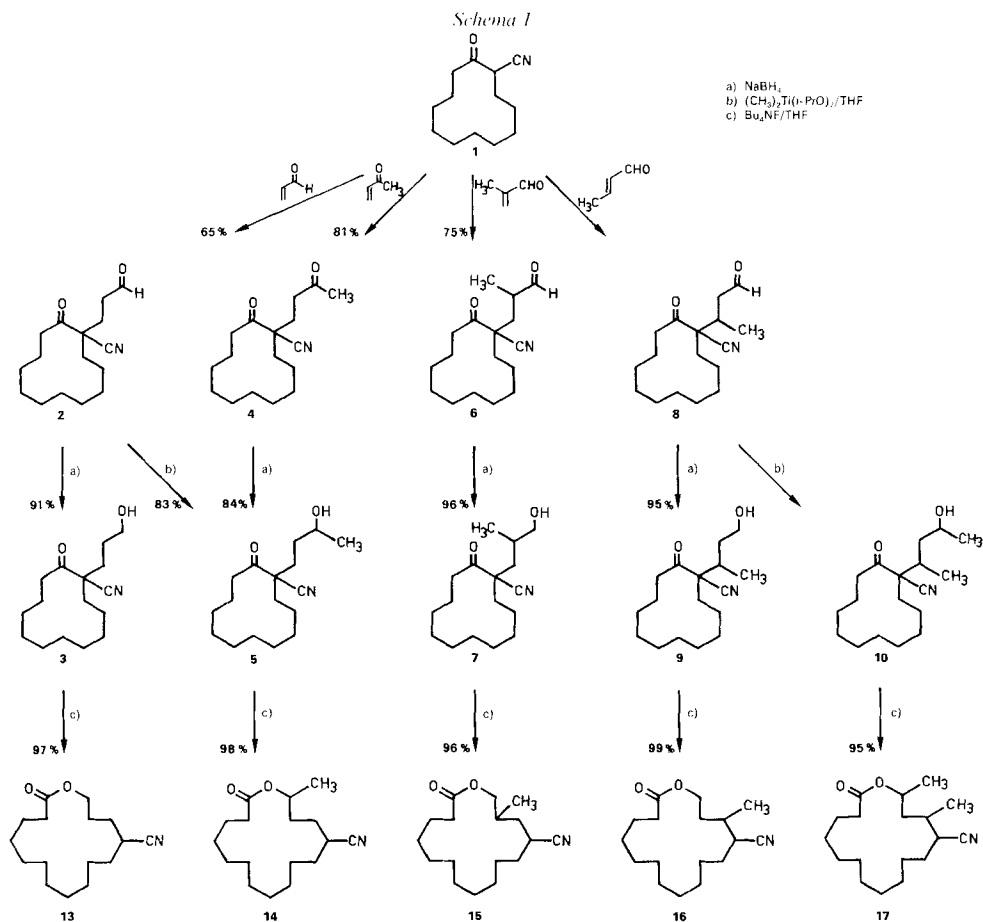
The title compounds were prepared by *Michael* reaction of 2-oxocyclododecan-1-carbonitrile (**1**) and acrylaldehyde and its derivatives followed by NaBH₄ reduction or methylation of the aldehyde group with [(CH₃)₂Ti(i-PrO)₂] (*Scheme 1*). In all cases, the ring enlargement was performed with Bu₄NF/THF to give different methylated derivatives of 12-cyano-15-pentadecanolide (**13**) in 95-99% yield. The yields of the rearrangement products are not dependent on the positions and numbers of the CH₃ groups in the side chain of **3**. The lactonization reaction is of unremarkable stereoselectivity.

In einer vorangehenden Mitteilung haben wir über die Umsetzung von 2-Oxocyclododecan-1-carbonitril (**1**) mit Acrylaldehyd und die Methylierung des *Michael*-Produktes **2** zu 1-(3'-Hydroxybutyl)-2-oxocyclododecan-1-carbonitril (**5**) berichtet [1]. Bei der anschliessenden Umlagerung von **5** mit Bu₄NF in THF entstand das Ringerweiterungsprodukt 12-Cyano-15-hexadecanolid (**14**) in fast quantitativer Ausbeute [1]. Es interessierte nun die Frage nach dem Einfluss, den zusätzliche CH₃-Substituenten an der 3'-Hydroxybutyl-Seitenkette in Verbindungen vom Typ **5** auf die Umlagerung zu Verbindungen vom Typ **7** nehmen. Damit sollte die Frage nach eventuellen sterischen Faktoren bei dieser Lactonisierung geprüft werden.

In *Schema 1* sind die Synthesen der in Betracht gezogenen Verbindungen aufgeführt. Das erwähnte Reaktionsprodukt von **1** und Acrylaldehyd, nämlich **2**, wurde mit NaBH₄/MeOH zum primären Alkohol **3** reduziert [2]. Die *Michael*-Reaktion von **1** mit Methylvinylketon in Gegenwart von 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan ergab 1-(3'-Oxobutyl)-2-oxocyclododecan-1-carbonitril (**4**) in 81% Ausbeute. Bei der NaBH₄-Reduktion fiel das bereits genannte **5** an.

Durch Reaktion von **1** mit 2-Methyl-2-propenal in Gegenwart von Bu₃P wurde 1-(2'-Formylpropyl)-2-oxocyclododecan-1-carbonitril (**6**) gebildet, welches mit NaBH₄ in den entsprechenden Alkohol **7** umgewandelt wurde. Schliesslich wurde, ebenfalls in Gegenwart von Bu₃P, **1** mit (*E*)-2-Butenal zu 1-(1'-Methyl-2'-formylethyl)-2-oxocyclododecan-1-carbonitril (**8**) umgesetzt. Bei der NaBH₄-Reduktion fiel der Alkohol **9** an, während durch Methylierung von **8** mit (CH₃)₂Ti(i-PrO)₂ in THF 1-(1'-Methyl-3'-hydroxybutyl)-2-oxocyclododecan-1-carbonitril (**10**) entstand.

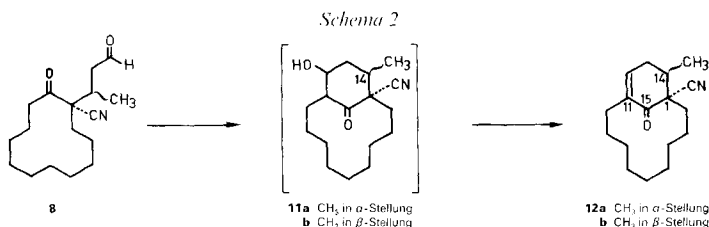
¹⁾ Teil der geplanten Dissertation von B. M., Gast des Organisch-Chemischen Institutes, Bulgarische Akademie der Wissenschaften, Sofia.



Während Verbindung **3** ein, die Alkohole **5**, **7** und **9** je zwei Chiralitätszentren aufweisen, besitzt **10** deren drei. Die Alkohole **5** und **7** sind Diastereoisomeregemische. Aufgrund von $^1\text{H-NMR}$ -Spektren liegt bei **5** ein (1:1)-Gemisch vor. Bei **7** hingegen ist eine Bestimmung des Mischungsverhältnisses nicht möglich, da eines oder beide Diastereoisomere noch verschiedene Konformere bilden, deren NMR-Spektren sich überlagern.

Bei der Synthese von **8** entstanden die beiden Diastereoisomerenpaare im Verhältnis von *ca.* 1:1,6 (**8a/8b**). Neben Ausgangsmaterial **1** wurde noch das Aldolkondensationsprodukt **12a**, entstanden aus **8a** via **11a**, isoliert (Schema 2). Chromatographisch liessen sich **8a** und **1** nur äusserst schwer voneinander trennen. Wurden deshalb die Reaktionsbedingungen (längere Reaktionszeit) so gewählt, dass **1** vollständig umgesetzt wurde, so bildete sich ein Gemisch von **8a/8b** (1:3) und **12a/12b**²⁾.

²⁾ Die Umwandlung von **1** mit (*E*)-2-Butenal in **12a/12b** gelang mit 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en als Base. Es wurde versucht, **12a/12b** in Analogie zu [3] in ein Derivat von 15-Hydroxy[9]metacyclophan überzuführen. Unter verschiedenen basischen Reaktionsbedingungen wurden Ausgangsmaterial und undefinierbare Substanzgemische erhalten. Mit konz. H_2SO_4 entstanden die entsprechenden Amide.



Die Struktur von **8b** wurde durch Röntgenstrukturanalyse seines 2,4-Dinitrophenylhydrazons bestimmt. Bei der Bildung von **8a/8b** entstand, wie erwähnt, nur **12a**, jedoch kein **12b**. Letzteres liess sich durch Basenbehandlung aus **8b** herstellen. Daraus lässt sich ableiten, dass **12a** leichter gebildet wird als **12b**. Aus Modellbetrachtungen geht hervor, dass in der Vorstufe **11b** sowohl bei diaxialer (a,a) Anordnung von CH₃-C(14) und CN-C(1) als auch bei diequatorialer Konformation (e,e) grössere Wechselwirkungen vorliegen als im Isomeren **11a** mit e,a-Konfiguration der beiden Substituenten.

Beim Alkohol **9** handelt es sich um ein *ca.* (1:3)-Diastereoisomerenmischung.

Die Methylierung von **8a/8b** mit (CH₃)₂Ti(i-OPr)₂ führte zu einem Gemisch aller möglichen Diastereoisomerenpaare von **10** (**10a-d**). Bei der Methylierung von **8a** resultierte ein Gemisch **10a/10b** (*ca.* 1:1,2) und bei derjenigen von **8b** ein Gemisch **10c/10d** (*ca.* 1:1,3). Die Stereoselektivität bei der Umsetzung mit (CH₃)₂Ti(i-PrO)₂ war demzufolge sehr gering.

Die Umlagerungsreaktionen der Verbindungen **3**, **5**, **7**, **9** und **10** zu den ringerweiterten Produkten **13**, **14**, **15**, **16** bzw. **17** wurden in abs. THF bei 20° in Gegenwart von Bu₄NF ausgeführt. In allen Fällen wurden nahezu gleiche Ausbeuten (zwischen 95 und 99%) erzielt, d.h. CH₃-Substituenten an der Ringerweiterungseinheit, gleichgültig an welcher Position sie sich befinden und wie deren relative Konfiguration ist, haben in erster Näherung keinen Einfluss auf den Reaktionsablauf. Durch die Ringerweiterung wird aus dem sp³-hybridisierten C(1) über ein sp²-Zentrum wieder ein sp³-hybridisiertes C-Atom gebildet. Die Orientierung dieses Chiralitätszentrums erfolgt weitgehend unabhängig von den übrigen Zentren: Die Umlagerung des *ca.* (1:1)-Gemisches **7** führte zu einem ähnlichen Diastereoisomerenmischung **15**. Wurde die Verbindung **9** mit Bu₄NF behandelt, so bildete sich **16** als *ca.* (1:1)-Diastereoisomerenmischung, gleichgültig ob das Ausgangsmaterial als (1:1)- oder (1:3)-Gemisch vorlag. Die Umlagerung eines nahezu äquimolaren Gemisches aller Diastereoisomeren von **10**³⁾ ergab **17**³⁾ (Diastereoisomerenverhältnis **a/b/c/d** *ca.* 1:1, 3:2:2). Das gleiche Mischungsverhältnis wurde gefunden, wenn **10a/10b** oder **10c/10d** den Umlagerungsbedingungen unterworfen wurde. Sowohl das reine **17a** wie auch das Gemisch **17 b-d** liessen sich unter den Umlagerungsbedingungen nicht epimerisieren.

Das zunächst überraschend scheinende Ergebnis der Umlagerung **10**→**17** lässt sich mühelos unter der Annahme einer nicht selektiv erfolgenden Protonierung an C(12) nach der Umlagerung erklären. Somit ist zumindest bei der Lactonisierung des 12- zum 16-Ring keine bemerkenswerte Stereoselektivität zu beobachten. Aufgrund der Resultate erschien eine Wiederholung der Experimente mit den reinen Diastereoisomeren nicht angezeigt.

³⁾ Die Zusatzbezeichnungen **a**, **b**, **c**, **d** für die Verbindungen **10** und **17** sind willkürlich und untereinander nicht korreliert worden.

Die vorliegende Arbeit wurde in dankenswerter Weise vom Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung unterstützt. Herrn Dr. R. Prewo danken wir für die Ausführung der Röntgenstrukturanalysen und Herrn A. Guggisberg für wertvolle Diskussionen.

Experimenteller Teil

Allgemeines. Vgl. [4].

1. *1-(3'-Oxobutyl)-2-oxocyclododecan-1-carbonitril (4)*. Unter Ar wurden zu einer Lsg. von 2-Oxocyclododecan-1-carbonitril (**1**; 2,07 g, 10 mmol) [4] [5] in abs. 1,2-Dimethoxyethan (DME; 40 ml) nacheinander 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan (1,34 g, 12 mmol) und Methyl-vinyl-keton (840 mg, 12 mmol) gegeben und 5 h gerührt. Danach wurde mit 5% wässr. HCl angesäuert und mit CH₂Cl₂ extrahiert, der Extrakt mit H₂O gewaschen und getrocknet. Die Lsg. wurde eingedampft und der Rückstand kristallisiert (DME): **4** (2,24 g, 81%). Schmp. 134,1–135,1°. IR (KBr): 2930, 2870, 2850, 2235, 1710, 1470, 1415, 1370. ¹H-NMR: 2,92–1,60 (*m*, 13 H), darin bei 2,17 (*s*, CH₂); 1,50–1,06 (*m*, 14 H). ¹³C-NMR: 205,9, 203,5 (2 *s*, C(2) bzw. C(3')); 119,9 (*s*, CN); 54,6 (*s*, C(1)); 39,3; 35,3; 35,1; 29,9 (*q*, CH₃); 27,6; 26,3; 26,2; 23,6; 22,8; 22,5; 22,3; 21,4; 20,9. EI-MS: 277 (7, *M*⁺), 220 (31), 192 (29), 150 (10), 136 (14), 126 (17), 124 (14), 122 (12), 112 (18), 111 (10), 108 (11), 98 (70), 97 (14), 96 (11), 95 (18), 94 (11), 84 (18), 83 (14), 82 (14), 81 (19), 80 (11), 71 (15), 70 (11), 69 (19), 67 (17), 59 (16), 58 (66), 57 (13), 56 (17), 55 (51), 53 (13), 43 (100), 41 (66). Anal. ber. für C₁₇H₂₇NO₂ (277,41): C 73,61, H 9,81, N 5,05; gef.: C 73,70, H 9,70, N 4,86.

2. *1-(3'-Hydroxybutyl)-2-oxocyclododecan-1-carbonitril (5)*. Zu einer Suspension von **4** (277 mg, 1 mmol) in MeOH (20 ml) bei 0° wurde NaBH₄ (22 mg, 0,58 mmol) in kleinen Portionen gegeben und 3,5 h bei 0° gerührt. Danach wurde das Gemisch in 0,5% wässr. HCl gegeben, mit CH₂Cl₂ extrahiert, der Extrakt mit H₂O gewaschen, getrocknet, das Lsgm. eingedampft und der Rückstand kristallisiert (Hexan/Et₂O 3:1): **5** (234 mg, 84%). Die Identifizierung erfolgte mit einem bekannten Präparat [1].

3. *1-(2'-Formylpropyl)-2-oxocyclododecan-1-carbonitril (6)*. Zu einer Lsg. von **1** (1,035 g, 5 mmol) und 2-Methyl-2-propenal (385 mg, 5,5 mmol) in abs. Benzol (7,5 ml) wurden Bu₃P (12,3 mg, 0,06 mmol; als 10% Lsg. von Bu₃P in Benzol) innerhalb von 10 min getropft und weitere 2 h gerührt. Danach wurde MeCl (456 mg, 3,2 mmol) zugegeben, 5 min gerührt, mit CH₂Cl₂ verdünnt, mit H₂O gewaschen und der Extrakt getrocknet. Das Lsgm. wurde eingedampft und der Rückstand chromatographiert (Benzol/Et₂O, variierendes Verhältnis): **6** (1,041 g, 75%). Schmp. (kristallisiertes Öl) 81–82,6°. IR (KBr): 2930, 2865, 2720, 2240, 1725, 1710, 1470, 1248, 1035. ¹H-NMR (Diastereoisomerengemisch): 9,68, 9,52 (2 *d*, *J* = 1,4, 2, CHO); 3,08–2,82 (*m*, 1 H); 2,82–2,20 (*m*, 3 H); 2,20–1,10 (*m*, 22 H), darin bei 1,28, 1,17 (2 *d*, *J* je 7,4, CH₃). ¹³C-NMR (Diastereoisomerengemisch): 203,7, 203,4 (2 *s*, C=O); 202,4, 202,2 (2 *s*, CHO); 120,2 (*s*, CN); 53,8, 53,75 (2 *s*, C(1)); 43,9, 43,7 (2 *d*, C(2')); 36,6; 36,4; 35,7; 35,6; 34,1; 32,6; 27,9; 26,2; 25,8; 25,6; 23,7; 23,6; 23,5; 23,0; 22,7; 22,5; 22,4; 22,3; 22,25; 22,2; 22,0; 21,5; 21,4; 21,3; 20,7; 20,5; 15,3; 14,8 (2 *q*, C(3')). EI-MS: 277 (3, *M*⁺), 221 (16), 220 (100), 192 (47), 150 (15), 136 (23), 112 (20), 109 (11), 108 (16), 98 (33), 97 (13), 96 (13), 95 (20), 94 (14), 84 (11), 83 (15), 81 (23), 80 (12), 71 (14), 69 (23), 67 (28), 58 (36), 57 (25), 56 (17), 55 (63), 54 (13), 53 (17), 43 (47), 42 (22), 41 (98). Anal. ber. für C₁₇H₂₇NO₂ (277,41): C 73,60, H 9,81, N 5,05; gef.: C 73,50, H 9,72, N 4,96.

4. *1-(2'-Methyl-3'-hydroxypropyl)-2-oxocyclododecan-1-carbonitril (7)*. Zu einer Lsg. von **6** (784 mg, 2,83 mmol) in MeOH (20 ml) bei 0° wurde NaBH₄ (50 mg, 1,32 mmol) in kleinen Portionen gegeben und 15 min bei 0° gerührt. Aufarbeitung wie in *Exper.* 2. Der Rückstand wurde chromatographiert (Benzol/Et₂O, variierendes Verhältnis): **7** (756 mg, 96%). Schmp. (kristallisiertes Öl) 74–76,5°. IR (KBr): 3540, 3420, 2925, 2865, 2250, 2240, 1710, 1470. ¹H-NMR (Diastereoisomerengemisch): 3,68–3,28 (2 *m*, 2 H–C(3')); 3,12–2,64 (*m*, 2 H–C(3)); 2,42–2,22 (*m*, 1 H); 2,22–0,79 (*m*, 24 H), darin bei 1,58 (*s*, OH, mit D₂O austauschbar) und 1,06, 0,94 (2 *d*, *J* je 6,8, CH₃). ¹³C-NMR: 204,4, 204,0 (2 *s*, C=O); 120,8, 120,7 (2 *s*, CN); 67,6, 66,9 (2 *t*, C(3')); 54,2, 54,1 (2 *s*, C(1)); 37,0; 36,9; 36,7; 36,4; 35,4; 35,3; 33,8, 33,7 (2 *d*, C(2')); 26,4; 26,3; 23,64; 23,6; 22,8; 22,7; 22,4; 22,3; 21,4; 20,9; 20,5; 18,0, 17,3 (2 *q*, CH₃). EI-MS: 279 (10, *M*⁺), 220 (17), 192 (21), 150 (13), 136 (18), 127 (19), 126 (81), 122 (23), 113 (23), 108 (32), 107 (25), 98 (34), 97 (21), 95 (25), 94 (19), 81 (32), 80 (19), 69 (28), 67 (35), 57 (22), 55 (81), 53 (20), 43 (44), 41 (100). Anal. ber. für C₁₇H₂₉NO₂ (279,43): C 73,07, H 10,46, N 5,01; gef.: C 72,79, H 10,50, N 4,79.

5. *12-Cyano-14-methyl-15-pentadecanolid (15)*. Verbindung **7** (455 mg, 1,63 mmol) in abs. THF (16,3 ml) wurde unter Ar bei 20° unter Rühren mit einer Bu₄NF-Lsg. [0,42 ml, 0,33 mmol; hergestellt aus Bu₄NF (4,025 g; 6 h bei 60° i. HV. getrocknet) und THF (20 ml)] versetzt und nach 1 h Rühren über Kieselgel (Hexan/Et₂O 1:1)

filtriert. Das Filtrat wurde eingedampft und der Rückstand destilliert: **15** (435 mg, 96%), öl-artige farblose Kristalle, Schmp. 36°, Sdp. 125–130°/0,001 Torr, moschus-artiger Geruch. IR: 3020, 2930, 2860, 2220, 1730, 1460. ¹H-NMR (Diastereoisomerenmischung ca. 1:1): 4,34–3,74 (*m*, 2 H–C(15)); 2,82–2,62 (*m*, H–C(12)); 2,44–2,28 (*m*, 2 H–C(2)); 2,24 1,97 (*m*, H–C(14)); 1,97–1,16 (*m*, 20 H); 1,033, 1,027 (2 *d*, *J* je 7, CH₃). Einstrahlung bei 2,1 → 4,34–3,74 (Veränderung von 16 → 8 Signalen), 1,033, 1,027 (2 *s*). ¹³C-NMR: 173,7, 173,6 (2 *s*, C(1)); 122,3, 122,0 (2 *s*, CN); 68,5, 67,4 (2 *t*, C(15)); 35,9; 34,8; 34,5; 33,8; 30,9; 30,8 (*d*, C(14)); 30,7; 30,5 (*d*, C(14)); 28,1 (*d*, C(12)); 27,8; 27,4 (*d*, C(12)); 27,2; 26,5; 26,1; 26,0; 25,9; 25,8; 25,7; 25,6; 25,5; 25,4; 24,9; 24,3; 23,6; 17,6, 15,9 (2 *q*, CH₃). EI-MS: 279 (7, M⁺), 261 (7), 249 (6), 236 (7), 220 (14), 178 (14), 165 (13), 164 (13), 150 (11), 136 (14), 126 (20), 122 (16), 112 (18), 111 (15), 110 (17), 108 (21), 98 (100), 97 (35), 96 (27), 95 (81), 84 (40), 83 (28), 81 (22), 69 (31), 67 (25), 55 (88), 54 (24), 43 (34), 42 (24), 41 (93). Anal. ber. für C₁₇H₂₉NO₂ (279,43): C 73,07, H 10,46, N 5,01; gef.: C 73,11, H 10,61, N 4,88.

6. 1-(1'-Methyl-2'-formylethyl)-2-oxocyclododecan-1-carbonitril (**8a/8b**). Unter Ar wurde zu einer Lsg. von **1** (1,035 g, 5 mmol) und Bu₃P (66 mg, 0,33 mmol) in abs. Benzol (7,5 ml) (*E*)-2-Butenal (420 mg, 6 mmol) getropft und 22 h gerührt. Danach wurde Mel (912 mg, 6,4 mmol) zugefügt, 5 min gerührt, das Gemisch in H₂O gegeben, mit Et₂O extrahiert, getrocknet, die Lsg. eingedampft und der Rückstand (1,01 g) chromatographiert (Benzol/Et₂O, variierendes Verhältnis): **8a/8b**, **1** und Spuren von **12a**.

Chromatographie (Hexan/Et₂O, variierendes Verhältnis) von 6,2 g eines solchen Gemisches, hergestellt aus **1** (5,175 g, 25 mmol), ergab **12a** (180 mg), **8a/1** (1,19 g) und **8b** (2,27 g, 33%). Eine Probe von **8b** wurde kristallisiert (Hexan/Et₂O 2:1, Et₂O), farblose Kristalle, Schmp. 170–180° (Mettler FP 52); 115–135° (zugeschmolzene Kapillare⁴)/2° pro min. IR (KBr): 2935, 2860, 2850, 1730, 1710, 1470, 1140. ¹H-NMR: 9,832, 9,829 (2 *d*, *J* je 1,6, CHO); 2,94–2,66 (*m*, 4 H); 2,62–2,42 (*m*, H); 2,04–1,10 (*m*, 18 H); 1,02 (*d*, CH₃). ¹³C-NMR: 203,3 (*s*, C=O); 199,6 (*s*, CHO); 118,7 (*s*, CN); 60,7 (*s*, C(1)); 46,2; 35,6; 33,0; 30,4 (*d*, C(1')); 26,5; 26,3; 23,5; 22,9 (2 C); 22,3; 21,3; 21,1; 17,4 (*q*, CH₃). CI-MS: 278 (100, [M + 1]⁺), 208 (83). EI-MS: 235 (10), 234 (55), 206 (42), 108 (9), 98 (17), 95 (12), 83 (10), 81 (15), 69 (20), 67 (21), 57 (24), 56 (18), 55 (68), 53 (24), 43 (51), 42 (24), 41 (100). Anal. ber. für C₁₇H₂₇NO₂ (277,41): C 73,60, H 9,81, N 5,05; gef.: C 73,39, H 9,56, N 4,85.

12a: ¹H-NMR: 6,44–6,34 (*m*, H–C(12)); 3,00–2,74 (*m*, 2 H); 2,56–2,36 (*m*, H–C(14)); 2,36–2,08 (*m*, 2 H); 1,88–0,94 (*m*, 19 H), darin bei 1,25 (*d*, *J* = 7,2, CH₃). ¹³C-NMR: 193,2 (*s*, C=O); 140,9 (*d*, C(12)); 135,7 (*s*, C(11)); 118,9 (*s*, CN); 56,7 (*s*, C(1)); 38,0 (*d*, C(14)); 32,3; 30,6; 29,6; 26,0; 25,5; 23,3; 22,7; 21,7 (2 C); 20,8; 17,6 (*q*, CH₃).

Eine Probe von **8b** wurde entsprechend *Exper. 9* behandelt, wobei sich **12b** bildete. ¹H-NMR: 6,58–6,46 (*m*, H–C(12)); 3,00–2,74 (*m*, H); 2,60–2,00 (*m*, 3 H); 2,00–0,76 (*m*, 20 H), darin bei 1,27 (*d*, *J* = 6,8, CH₃). ¹³C-NMR: 194,2 (*s*, C=O); 143,3 (*d*, C(12)); 135,9 (*s*, C(11)); 118,9 (*s*, CN); 55,5 (*s*, C(1)); 36,6 (*d*, C(14)); 30,8; 30,7; 26,0; 25,8; 24,6; 23,0; 22,7; 21,8; 21,7; 20,2; 16,6 (*q*, CH₃).

7. 1-(1'-Methyl-3'-hydroxypropyl)-2-oxocyclododecan-1-carbonitril (**9**). Das Gemisch aus *Exper. 6* (1,01 g) wurde in MeOH (47 ml) gelöst und unter Rühren und unter Ar bei 0° mit NaBH₄ (64 mg, 1,7 mmol) in kleinen Portionen versetzt und 15 min bei 0° gerührt. Aufarbeitung wie in *Exper. 2*. Der Rückstand chromatographiert (Benzol/Et₂O, variierendes Verhältnis): **9** (860 mg, 62%, bzgl. **1**); farblose Kristalle.

Aus einem Gemisch (640 mg), bestehend nur aus **8a** und **8b**, wurde bei gleichem Vorgehen **9** (610 mg, 95%) erhalten; erhärtetes Öl.

9 (Diastereoisomerenmischung, Verhältnis ca. 1:3): IR (KBr): 3450, 2950, 2865, 2240, 1710, 1470. ¹H-NMR: 3,94–3,60 (2 *m*, 2 H–C(3')); 2,98–2,60 (*m*, 2 H–C(3)); 2,46–2,20 (*m*, H–C(1')); 2,20–0,94 (*m*, 24 H), darin bei 1,5 (OH, mit D₂O austauschbar) und 1,11, 0,98 (2 *d*, *J* je 6,6, CH₂). ¹³C-NMR: 204,6, 204,1 (2 *s*, C=O); 119,3, 119,1 (2 *s*, CN); 61,3, 61,2 (2 *s*, C(1)); 60,0, 59,9, (2 *t*, C(3')); 36,7; 35,7; 35,6; 33,8; 32,7; 32,6; 32,3, 31,4 (2 *d*, C(1')); 26,6; 26,4; 23,6; 23,4; 22,9; 22,7; 22,5; 22,3; 22,2; 21,3; 20,9; 20,4; 16,0, 14,3 (2 *q*, CH₃). EI-MS: 279 (15, M⁺), 264 (67), 236 (14), 233 (22), 206 (26), 180 (11), 176 (10), 168 (11), 166 (11), 164 (12), 162 (14), 152 (16), 150 (23), 148 (18), 136 (26), 127 (21), 126 (100), 123 (19), 122 (25), 113 (20), 112 (22), 111 (17), 110 (26), 109 (22), 108 (32), 98 (60), 97 (43), 96 (23), 95 (34), 94 (26), 86 (45), 84 (82), 83 (27), 81 (35), 80 (21), 78 (65), 69 (33), 67 (30), 56 (21), 55 (74), 51 (25), 49 (63), 43 (36), 41 (64). Anal. ber. für C₁₇H₂₉NO₂ (279,43): C 73,07, H 10,46, N 5,01; gef.: C 73,31, H 10,20, N 4,81.

8. 12-Cyano-13-methyl-15-pentadecanolid (**16**). Verbindung **9** (310 mg, 1,11 mmol, Diastereoisomerenmischung, Verhältnis ca. 1:1) in abs. THF (11 ml) wurde unter Ar bei 20° unter Rühren mit einer Bu₄NF-Lsg. (0,28 ml, 0,22 mmol, vgl. *Exper. 5*, aus Bu₄NF (6,2 g) in THF (30 ml)) versetzt und nach 2 h Rühren über Kieselgel (Hexan/Et₂O 1:1) filtriert und i. V. eingedampft: **16** (306 mg, 99%); farbloses Öl. Sdp. 105–110°/0,001 Torr; Diastereoisomeren-

⁴) Die Schmp.-Probe zeigt nach dem Erhitzen ein Gemisch von **8b** und zwei weiteren Produkten (Aldolreaktion?) an.

gemisch (ca. 1:1)⁵). IR (Film): 2930, 2860, 2235, 1735, 1460. ¹H-NMR: 4,41–4,23, 4,20 4,03 (2 m, H–C(15)); 2,76–2,53 (2m, H–C(12)); 2,43–2,25 (m, 2 H–C(2)); 2,12–1,84 (m, 2 H, 1 H–C(13)); 1,84–1,20 (m, 19 H); 1,12, 1,08, (2 d, *J* = 7, *J* = 6.6, CH₃). Einstrahlung bei 2,00→1,12, 1,08 (2 s). ¹³C-NMR: 173,6 (2 s, C(1)); 121,1, 120,7 (2 s, CN); 61,2, 61,0 (2 t, C(15)); 37,1 (d, C(13)); 34,4 (d, C(13) + t); 34,2; 33,8; 30,6; 30,1, 29,4 (2 d, C(12)); 28,8; 27,3; 27,1; 26,7; 26,2; 26,0; 25,95; 25,9; 25,8; 25,5; 25,45; 25,0; 24,7; 24,4; 24,3; 17,9, 15,5 (2 q, CH₃). EI-MS: 279 (7, M⁺), 264 (6), 261 (7), 236 (7), 220 (6), 192 (7), 165 (17), 164 (13), 151 (13), 150 (10), 136 (19), 127 (18), 126 (19), 124 (13), 123 (11), 122 (21), 112 (19), 111 (18), 110 (22), 109 (14), 108 (14), 98 (94), 97 (38), 96 (23), 95 (43), 84 (38), 83 (30), 81 (21), 69 (30), 67 (21), 57 (15), 56 (19), 55 (100), 43 (32), 41 (69). Anal. ber. für C₁₇H₂₉NO₂ (279,43): C 73,07, H 10,46, N 5,01; gef.: C 72,88, H 10,35, N 4,81.

9. 14-Methyl-15-oxobicyclo[9.3.1]pentadec-11-en-1-carbonitril (**12a/12b**). Unter Ar wurden zu einer Lsg. von **1** (1,035 g, 5 mmol) und (*E*)-2-Butenal (420 mg, 6 mmol) in abs. Benzol (7,5 ml) 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (760 mg, 5 mmol) gegeben und 40 h unter Rückfluss gekocht. Danach wurde das Gemisch in 0,5% wässr. HCl gegeben, wie üblich aufgearbeitet und chromatographiert (Benzol/Et₂O, variierendes Verhältnis): **12a/12b** (790 mg, 61%); farblose Kristalle. Diastereoisomerenverhältnis **12a/12b** ca. 5:3. IR (KBr): 2920, 2865, 2850, 2240, 1678, 1640, 1470. ¹H-NMR: 6,57–6,48 (m, 0,4 H–C(12), **12b**); 6,44–6,34 (m, 0,6 H–C(12), **12a**); 3,00–2,74 (m, 1,7 H); 2,70–2,10 (m, 3 H), darin bei 2,55 (H–C(14)); 1,90–0,93 (m, 19,3 H), darin bei 1,27 (d, *J* = 6,8, CH₃, **12b**); 1,25 (d, *J* = 7,2, CH₃, **12a**). Einstrahlung bei 2,55→1,27, 1,25 (2 s). ¹³C-NMR: 194,2 (s, C=O, **12b**); 193,2; 143,3 (d, C(12), C(14)); 140,9 (d, C(12)); 136,0 (s, C(11), **12b**); 135,8 (s, C(11)); 118,9 (s, CN); 56,7 (s, C(1)); 55,5 (s, C(1), **12b**); 38,1 (d, C(14)); 36,6 (d, C(14), **12b**); 32,4; 30,9; 30,8; 30,7; 29,6; 26,1; 26,0; 25,8; 25,6; 24,7; 23,3; 23,1; 22,8; 22,7; 21,9; 21,8; 21,75; 20,8; 20,2; 17,6 (q, CH₃); 16,6 (q, CH₃, **12b**). EI-MS: 259 (45, M⁺), 216 (5), 174 (5), 160 (6), 138 (20), 137 (11), 124 (100), 110 (62), 109 (26), 95 (34), 81 (44), 79 (22), 67 (36), 55 (36), 53 (45), 41 (60). Anal. ber. für C₁₇H₂₅NO (259,40): C 78,72, H 9,71, N 5,40; gef.: C 78,42, H 9,39, N 5,66.

10. 1-(1'-Methyl-3'-hydroxybutyl)-2-oxocyclododecan-1-carbonitril (**10a-d**). Unter Ar bei 0° wurde unter Rühren zu einer Lsg. von [Ti(i-PrO)₄] (0,44 ml, 1,5 mmol) in abs. THF (10 ml) TiCl₄ (0,165 ml, 1,5 mmol) getropft und 20 min bei 20° gerührt, dann gekühlt (–70°) und mit MeLi in Et₂O (2,65 ml, 6,5 mmol) tropfenweise versetzt. Das Gemisch wurde auf –30° erwärmt, mit einer Lsg. von **8a/8b** und **1** (554 mg; vgl. *Exper.* 6) in abs. THF (7,5 ml) tropfenweise versetzt, innerhalb von 30 min auf –10° erwärmt und 30 min gerührt. Danach wurde die Lsg. in eisgekühlte 0,5% wässr. HCl gegeben, 10 min gerührt, mit Et₂O extrahiert, der Extrakt mit H₂O gewaschen, getrocknet, eingedampft und der Rückstand chromatographiert (Benzol/Et₂O, variierendes Verhältnis): **10a/10c** (272 mg), hellgelbes, glasartiges Öl; **10b/10d** (152 mg), hellgelbes, glasartiges Öl; **1** (35 mg).

Diastereoisomereengemisch **10a/10c**: IR: 3615, 3510, 3005, 2935, 2870, 2855, 2235, 1720, 1470. ¹H-NMR: 4,14–3,80 (m, H–C(3')); 2,92–2,55 (m, 2 H–C(3)); 2,55–2,30 (m, H–C(1')); 2,24–0,94 (m, 27 H), darin bei 1,54 (OH, mit D₂O austauschbar), bei 1,27, 1,20 (2 d, *J* = 6, *J* = 6,2, CH₃–C(1')) und bei 1,11, 0,99 (2 d, *J* = 6,6, *J* = 6,2, 3 H–C(4')). Einstrahlung bei 2,40→1,11, 0,99 (2 s). ¹³C-NMR: 204,9, 204,2 (2 s, C=O); 119,2, 119,0 (2 s, CN); 65,0, 64,6 (2 d, C(3')); 61,7 (s, C(1)); 43,4; 40,5; 35,3; 35,1; 32,6; 32,5 (d, C(1') + t); 31,8 (d, C(1')); 26,6; 26,4; 26,35; 26,3; 24,9; 24,7 (q, C(4')); 23,6; 23,5; 22,9; 22,7; 22,5; 22,3; 22,2; 21,3; 21,25; 21,1; 20,6; 16,0; 14,3 (q, CH₃–C(1')). EI-MS: 293 (6, M⁺), 278 (16), 275 (13), 260 (11), 234 (71), 208 (14), 206 (34), 164 (11), 162 (12), 150 (16), 140 (28), 136 (17), 122 (24), 112 (17), 109 (22), 108 (19), 98 (63), 95 (28), 94 (21), 93 (15), 84 (29), 83 (22), 81 (27), 80 (21), 71 (35), 69 (52), 67 (30), 57 (22), 56 (24), 55 (83), 53 (22), 45 (39), 43 (63), 41 (100).

Diastereoisomereengemisch **10b/10d**: IR: 3610, 3510, 3005, 2935, 2870, 2855, 2235, 1720, 1470. ¹H-NMR: 4,08–3,91 (m, 0,63 H–C(3')); 3,91–3,73 (m, 0,37 H–C(3')); 3,14–2,56 (m, 2 H–C(3)); 2,40–0,94 (m, 28 H), darin 1 H (OH, mit D₂O austauschbar), bei 1,24, 1,20, (2 d, *J* je 6, CH₃–C(1')) und bei 1,12, 1,00 (2 d, *J* je 6,6, 3 H–C(4')). Einstrahlung bei 4,00→1,24 (s); bei 3,80→1,20 (s). ¹³C-NMR: 204,6, 204,1 (2 s, C=O); 119,4 (s, CN); 66,5, 66,4 (2 d, C(3')); 61,2; 60,4 (2 s, C(1)); 43,7; 40,9; 36,6; 36,2; 33,3 (d, C(1')); 32,8; 32,7; 31,9 (d, C(1')); 26,6; 26,4; 23,5; 23,4; 23,2, 23,1 (2 q, C(4')); 22,9; 22,7; 22,4; 22,3; 22,1; 21,3; 20,9; 20,0; 17,0, 15,4 (2q, CH₃–C(1')). EI-MS: 293 (3, M⁺), 278 (22), 260 (12), 234 (43), 233 (18), 208 (17), 206 (32), 164 (11), 162 (12), 150 (14), 148 (12), 140 (33), 136 (16), 135 (10), 124 (37), 123 (21), 122 (26), 121 (17), 112 (17), 111 (17), 110 (27), 109 (32), 108 (19), 107 (17), 98 (59), 97 (24), 96 (18), 95 (38), 94 (28), 93 (23), 84 (29), 83 (31), 81 (41), 80 (23), 79 (24), 69 (54), 67 (46), 57 (28), 56 (23), 55 (85), 53 (33), 45 (35), 43 (65), 41 (100).

Wurde die Reaktion 5 h bei –30° ausgeführt, so zeigte das Produktgemisch die gleiche Zusammensetzung der Diastereoisomeren.

⁵) Zum gleichen Gemisch führte eine Reaktion, bei der ein ca. (1:3)-Diastereoisomereengemisch von **9** eingesetzt wurde.

Ein Gemisch von **8a** und **1** (554 mg, vgl. *Exper. 6*) wurde analog in **10a/10b** und **1** übergeführt und chromatographiert. **10a/10b** (433 mg, Diastereoisomerenverhältnis *ca.* 1:1,2), hellgelbes glasartiges Öl, **1** (80 mg).

Verbindung **8b** (554 mg, 2 mmol) wurde in **10c/10d** (Diastereoisomerenverhältnis *ca.* 1:1,3, ^{13}C -NMR) übergeführt und aufgearbeitet: 585 mg, 99%, hellgelbes glasartiges Öl, langsam kristallisierend, Schmp. 94,6–99,4° (aus Öl).

11. *12-Cyano-13-methyl-15-hexadecanolid (17a-d)*. Ein Gemisch **10a-d** (146 mg, 0,5 mmol) in abs. THF (5 ml) wurde unter Ar bei 20° unter Rühren mit einer Bu_4NF -Lsg. (0,1 ml, 0,1 mmol; hergestellt aus Bu_4NF (7,94 g) in abs. THF (30,4 ml), vgl. *Exper. 5*) versetzt, nach 2 h Rühren über Kieselgel (Hexan/ Et_2O 10:1) filtriert und eingedampft: **17a-d** (138 mg, 95%); farbloses Öl, Sdp. 130–140°/0,001 Torr. Diastereoisomerenmischung (**a/b/c/d** *ca.* 1:1,3:2:2, ^1H - und ^{13}C -NMR). IR (Film): 2930, 2860, 2235, 1730, 1460. ^1H -NMR: 5,18–4,95 (*m*, H–C(15)); 2,85–2,72 (*m*, 0,17 H–C(12)); 2,64–2,48 (*m*, 0,83 H–C(12)); 2,40–2,22 (*m*, 2 H–C(2)); 2,14–1,20 (*m*, 24 H); 1,20–1,00 (*m*, CH_3 –C(13)). ^{13}C -NMR: 173,3, 173,2, 173,1 (3 *s.*, C(1)); 121,5, 121,1, 120,9, 120,3 (4 *s.*, CN); 68,8, 68,5, 68,0, 67,1 (4 *d.*, C(15)); 42,8; 41,6; 39,1; 38,6; 37,0 (*d.*, C(13)); 36,9 (*d.*, C(13)); 34,7; 34,6; 34,0; 33,8 (*d.*, C(13)); 33,6; 31,1, 30,5, 29,4 (3 *d.*, C(12)); 29,2; 29,0 (*d.*, C(12)); 28,8; 27,9; 27,5; 27,2; 27,1; 26,8, 26,7; 26,6; 26,4; 26,3; 26,2; 26,1; 26,0; 25,9; 25,8; 25,75; 25,7; 25,4; 25,3; 25,2; 24,9; 24,6; 24,5; 24,4; 23,9; 23,8; 21,1 (*q.*, C(16)); 20,5, 19,5 (2 *q.*, C(16)); 18,4, 18,3, 16,4, 14,5 (4 *q.*, CH_3 –C(13)). EI-MS: 293 (5, M^+), 278 (10), 260 (11), 250 (14), 234 (16), 209 (7), 207 (8), 206 (6), 192 (6), 178 (6), 164 (12), 150 (10), 141 (13), 136 (14), 126 (15), 122 (19), 110 (22), 109 (67), 98 (79), 97 (35), 95 (33), 87 (19), 84 (33), 83 (37), 81 (34), 69 (100), 67 (28). Anal. ber. für $\text{C}_{18}\text{H}_{31}\text{NO}_2$ (293,46): C 73,67, H 10,65, N 4,77; gef.: C 74,03, H 10,74, N 4,57.

Ein Gemisch **10a/10b** (146 mg, 0,5 mmol) wurde mit Bu_4NF (0,1 mmol) in THF (5 ml) in 2 h umgelagert und aufgearbeitet: **17a-d** (141 mg, 96%, Diastereoisomerenverhältnis *ca.* 1:1,3:2:2; ^{13}C -NMR).

Ein Gemisch **10c/10d** (349 mg, 1,2 mmol) wurde mit Bu_4NF (0,24 mmol) in THF (12 ml) in 2 h umgelagert und aufgearbeitet: **17a-d** (323 mg, 93%, Diastereoisomerenverhältnis *ca.* 1:1,3:2:2; ^{13}C -NMR).

Durch Chromatographie (Hexan/ Et_2O , variierendes Verhältnis) des Gemisches **17a-d** wurde **17a** (schneller wandernd) von **17b-d** getrennt.

17a: ^1H -NMR: 5,20–5,00 (*m*, H–C(15)); 2,86–2,72 (*m*, H–C(12)); 2,46–2,18 (*m*, 2 H–C(2)); 1,94–1,14 (*m*, 24 H), darin bei 1,25 (*d*, $J = 6,2$, 3 H–C(16)), bei 1,05 (*d*, $J = 6,2$, CH_3 –C(13)). ^{13}C -NMR: 173,3 (*s.*, C(1)); 120,4 (*s.*, CN); 67,1 (*d.*, C(15)); 41,5; 33,8 (*d.*, C(13)); 33,7; 30,5 (*d.*, C(12)); 29,1; 26,7; 26,1; 25,9; 25,6; 25,3; 25,1; 24,7; 23,9; 20,6 (*q.*, C(16)); 16,4 (*q.*, CH_3 –C(13)).

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] B. Milenkov, M. Süsse, M. Hesse, *Helv. Chim. Acta* **1985**, *68*, 2115.
- [2] B. Milenkov, A. Guggisberg, M. Hesse, in Vorbereitung.
- [3] A. Lorenzi-Riatsch, R. Wälchli, M. Hesse, *Helv. Chim. Acta* **1985**, *68*, 2177.
- [4] M. Süsse, J. Hájíček, M. Hesse, *Helv. Chim. Acta* **1985**, *68*, 1986.
- [5] B. Föhlich, R. Herter, E. Wolf, J. J. Stezowski, E. Eckle, *Chem. Ber.* **1982**, *115*, 355.