

202. Synthese makrocyclischer Ketone durch Ringerweiterung; ein neuer Weg zu (\pm)-Muscon

von Stefan Bienz¹⁾ und Manfred Hesse*

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

(29.IX.87)

Synthesis of Macroyclic Ketones by Ring-Enlargement Reactions; a New Path to (\pm)-Muscone

A new synthetic route to macrocyclic ketones is described. Starting from 2-nitrocycloalkanones, the ring-enlarged compounds of the type **4** and **5** were prepared in three steps. Reduction of the NO₂ group with Bu₃SnH and azobisisobutyronitrile led in moderate yields to simple β -keto-esters which were quantitatively hydrolyzed and decarboxylated to the ketones of the type **8** and **9**. The interesting fragrances *Exaltone*[®] (**8a**) and (\pm)-muscone (**9a**) were prepared in this way in overall yields of 22 and 18%, respectively.

In [1] haben wir die Synthese α,β -ungesättigter γ -Oxolactone ausgehend von 2-Nitrocycloalkanon-Derivaten beschrieben. Als Zwischenprodukte wurden dabei nach einer Ringerweiterung 5-Nitro-2-oxocycloalkancarbonsäure-ester vom Typ **4** hergestellt. Im folgenden berichten wir über die Synthese ihrer 4-Methyl-Analoga (Verbindungen vom Typ **5**) sowie über die Transformation beider Verbindungstypen in die makrocyclischen Ketone *Exaltone*[®] (**8a**) und (\pm)-Muscon (**9a**) sowie deren 14gliedrigen, niedrigeren Homologen **8b** und **9b** (*Schema*).

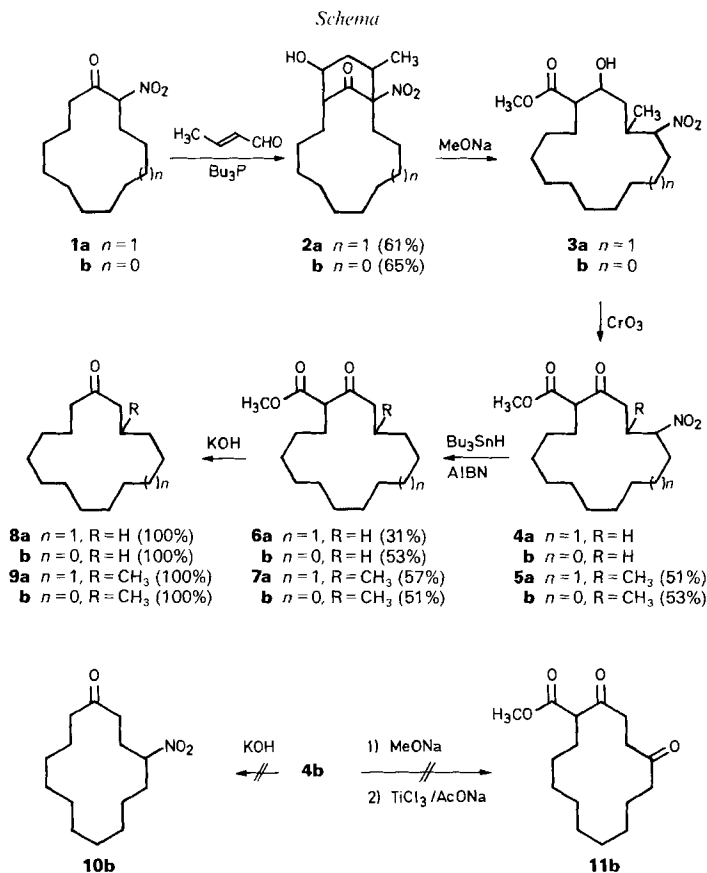
Synthese der 5-Nitro-2-oxocycloalkancarbonsäure-ester vom Typ 5. Die 2-Nitroketone vom Typ **1** wurden mit Crotonaldehyd in einer *Michael*- und anschliessenden, intramolekularen Aldol-Reaktion direkt in die bicyclischen Verbindungen vom Typ **2** übergeführt (*Schema*). Diese Reaktion verläuft merklich weniger gut als die entsprechenden Umsetzungen mit Acrylaldehyd [2]. Als Katalysator musste anstelle von Ph₃P das effizientere Bu₃P verwendet werden; die Ausbeuten an **2a** (61%) und **2b** (65%) blieben dennoch deutlich unter denjenigen der Vergleichsreaktionen (73% und 82%).

Durch Behandlung der bicyclischen 2-Nitroketone **2a** und **2b** mit MeONa konnten die ring-erweiterten β -Hydroxyester **3a** (47%) und **3b** (43%) gewonnen werden, welche durch *Jones*-Oxidation in die entsprechenden β -Ketoester **5a** (86%; 51% direkt aus **2a**, ohne Isolierung von **3a**) und **5b** (76%; 53% direkt aus **2b**) übergeführt wurden.

Auch die Ringöffnungsreaktionen **2**→**3** erfolgten unter drastischeren Reaktionsbedingungen als bei den nicht methylierten Analoga [1]. So musste die Reaktionszeit von 10 min auf 1 h verlängert werden, und die Neutralisation der ring-erweiterten Nitronate mit AcOH musste bei 0° anstelle von 23° erfolgen. Wurde bei höherer Temperatur aufgearbeitet, so sanken die Ausbeuten stark und es wurden vermehrt Verbindungen ohne NO₂-Gruppe (wahrscheinlich *Nef*- und Folgeprodukte) gebildet, welche jedoch nicht weiter untersucht wurden.

Überführung der Verbindungen vom Typ 4 und 5 in die Ketone vom Typ 8 bzw. 9. Die Umwandlungen **4**→**8** und **5**→**9** könnten prinzipiell auf zwei Wegen erfolgen. Auf dem

¹⁾ Teil der geplanten Dissertation von St. B., Universität Zürich.



einen Weg würde durch Hydrolyse und Decarboxylierung des β -Ketoesters als erstes die Ester-Gruppe und in einer anschliessenden Reaktion als zweites die NO_2 -Gruppe entfernt. Andererseits könnten auf dem umgekehrten Weg, durch vorgängige Reduktion der $C(H)NO_2$ - zur CH_2 -Gruppe und anschliessende Demethoxycarbonylierung, dieselben Zielmoleküle erhalten werden.

Zur Abklärung dieser Möglichkeiten wurde vorerst die Verbindung **4b** *pars pro toto* mit KOH in EtOH oder mit Bu_4NF in THF [3] behandelt (s. *Schema*). Nach der sauren Aufarbeitung wurden jedoch nicht **10b** sondern nur NO_2 -freie Verbindungen erhalten (IR: Fehlen der NO_2 -Absorption bei $ca. 1550\text{ cm}^{-1}$). Wir vermuten, dass in diesem Fall die *Nef*-Reaktion durch eine Nachbargruppenwechselwirkung mit der nahen Keto-Gruppe erleichtert wurde. Detaillierte Untersuchungen sind geplant.

Die vorgängige Entfernung der NO_2 -Gruppe auf dem von uns üblicherweise beschrittenen Weg, Überführung der NO_2 -Verbindung in das entsprechende Oxo-Derivat und Reduktion des Ketons *via* Thioacetal oder Tosylhydrazon, scheiterte ebenfalls. Die in Vorversuchen mit MeONa und anschliessend mit $TiCl_3/AcONa$ behandelte Verbindung **4b** lieferte eine Vielzahl von Produkten, die nicht näher untersucht wurden. Offensichtlich verläuft diese modifizierte *Nef*-Reaktion nicht effizient zum gewünschten Diketoester

11b, obwohl die entsprechende Reaktion mit dem 1-Methyl-Derivat von **11b**, welches kein acides Proton besitzt, eine gute Ausbeute am *Nef*-Produkt lieferte [1]. Ähnliche Befunde wurden bei Nitrolactamen erhalten [4]: Während *N*-substituierte Nitrolactame mit befriedigenden Ausbeuten in die entsprechenden Ketolactame übergeführt werden konnten, wurden unter denselben Reaktionsbedingungen bei den *N*-unsubstituierten Nitrolactamen nur geringe Ausbeuten erreicht.

Die Verbindungen vom Typ **4** und **5** wurden schliesslich mit Bu_3SnH und Azobisisobutyronitril (AIBN) in Toluol bei 110° behandelt [5] und lieferten direkt die Denitro-ketoester **6a** (31%) und **6b** (53%) bzw. **7a** (57%) und **7b** (51%).

Die Ausbeute an **6a** konnte trotz mehrmaligem Wiederholen der Reaktion, auch mit Bu_3SnH verschiedener Herkunft, nicht vergrössert werden. Es scheint, dass die Ausbeuten bei diesen Reduktionen stark von der Qualität des verwendeten Bu_3SnH abhängig sind.

Die Synthese der makrocyclischen Ketone vom Typ **8** und **9** wurde durch Hydrolyse und Decarboxylierung der β -Ketoester vom Typ **6** bzw. **7** mit KOH in EtOH/ H_2O in quantitativen Ausbeuten abgeschlossen. Die als Riechstoffe bedeutenden Verbindungen *Exalton*[®] (**8a**) und (\pm)-Muscon (**9a**) wurden auf diesem Weg in Gesamtausbeuten von 22 und 18%, ausgehend von 2-Nitrocyclotridecanon, erhalten.

Die vorliegende Arbeit wurde in dankenswerter Weise vom Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung unterstützt. Unser Dank gilt ferner Frau Dr. A. Lorenzi-Riatsch für Massenspektren, Herrn H. Frohofer und Frau E. Vykoukal für IR-Spektren und Mikroanalysen, den Mitarbeitern von Prof. Dr. W. von Philipsborn für NMR-Spektren sowie den Herren Dipl.-Chem. B. Milenkov und St. Stanchev für lehr- und hilfreiche Diskussionen.

Experimenteller Teil

Allgemeines. Alle Reaktionen wurden unter Inertgas (Ar oder N_2) durchgeführt. Die für Reaktionen verwendeten Lsgm. wurden vorgängig getrocknet (ausser EtOH: 99,5%, nicht denaturiert), die Lsgm. für die Aufarbeitungen und Chromatographien destilliert. Trocknung der org. Extrakte mit MgSO_4 . Chromatographien: Säulen-chromatographie an Kieselgel 60 (Merck 70–230 mesh); Lobar an Merck Lobar Fertigsäule LiChroprep Si 60 (40–63 μm) Grösse A. Schmp.: auf Mettler FP-5/FP-52, unkorrigiert. NMR: auf Varian XL-200; in CDCl_3 ; δ in ppm relativ zu internem TMS (= 0 ppm); $^1\text{H-NMR}$ bei 200 MHz, J in Hz; $^{13}\text{C-NMR}$ bei 50.4 MHz, Multiplizitäten aus DEPT-Experimenten. MS: Varian MAT 112 S; in m/z ($\geq 20\%$ oder mit Interpretation, ab m/z 40); CI-MS: mit Reaktandgas Isobutan. AIBN = Azobisisobutyronitril.

1. 13-Hydroxy-15-methyl-1-nitrobicyclo[10.3.1]hexadecan-16-on (**2a**). Zu einer Lsg. von 457 mg (1,90 mmol) 2-Nitrocyclotridecanon (**1a**) und 0,19 ml (2,28 mmol) Crotonaldehyd in 2,5 ml THF wurden 20 mg Bu_3P gegeben. Nach 3 d wurde mit 0,5 ml MeI versetzt und das Gemisch nach 5 min eingengt. Chromatographie ($\text{Et}_2\text{O}/\text{Hexan}$ 1:1): 360 mg (1,16 mmol, 61%) **2a**, farblose Nadeln, 3 Diastereoisomere (ca. 1:1:0,2). Schmp. (MeOH) 196,1–199,1°. IR (KBr): 3490 (br.), 2930s, 2860, 1720s, 1545s, 1460, 1445, 1390, 1360, 1330, 1290, 1245, 1220, 1185, 1155, 1125, 1105, 1095, 1075, 1050, 1035, 1005, 940, 910, 855, 840, 830, 775, 750, 730. $^1\text{H-NMR}$: 4,34–4,20 (*m*, H–C(13)); 3,60–3,39 (*m*, ca. 0,5 H); 3,02–1,02 (*m*, ca. 24,5 H, darin OH, mit D_2O austauschbar); 0,97–0,92 (*m*, CH_3). $^{13}\text{C-NMR}$ (nur Signale der 2 Hauptisomeren): 204,77, 201,24 (2s, C(16)); 103,93, 99,60 (2s, C(1)); 73,23, 71,08 (2d, C(13)); 52,47, 51,59 (2d, C(12)); 38,13, 37,04 (2*t*); 36,28 (*d*, C(15)); 33,12 (*t*); 32,99 (*d*, C(15)); 30,31, 29,29, 27,00, 26,76, 26,59, 26,51, 25,91, 25,64, 25,51, 25,16, 24,86, 24,60, 24,53, 24,40, 24,10, 23,53, 22,23, 21,93, 20,20 (19*t*); 14,72, 14,53 (2*q*, CH_3). CI-MS: 312 ($[\text{M} + 1]^+$), 294 ($[\text{M} - \text{OH}]^+$), 265 ($[\text{M} - \text{NO}_2]^+$), 247 ($[\text{M} - \text{NO}_2 - \text{H}_2\text{O}]^+$). Anal. ber. für $\text{C}_{17}\text{H}_{29}\text{NO}_4$ (311,43): C 65,57, H 9,39, N 4,50; gef.: C 65,27, H 9,57, N 4,32.

2. 12-Hydroxy-14-methyl-1-nitrobicyclo[9.3.1]pentadecan-15-on (**2b**). Analog **1** wurden 5,0 g (22,0 mmol) 2-Nitrocyclododecanon (**1b**) mit 2,0 ml (24,0 mmol) Crotonaldehyd und 30 mg Bu_3P umgesetzt. Chromatographie

(Et₂O/Hexan 1:1): 4,2 g (14,2 mmol, 65%) **2b**, farblose Kristalle, 3 Diastereoisomere (ca. 8:6:3). Schmp. (MeOH/H₂O) 160,3–175,7°. IR (KBr): 3540, 3440, 3390, 2930s, 2860, 2845, 1720s, 1545s, 1470, 1440, 1385, 1355, 1350, 1315, 1295, 1275, 1220, 1200, 1150, 1140, 1130, 1115, 1080, 1055, 1035, 1015, 990, 980, 950, 925, 900, 870, 855, 830, 785, 770, 745, 705. ¹H-NMR: 4,43–4,21 (m, H–C(12)); 3,67–3,35 (m, 1 H); 3,12–1,66 (m, 8 H, darin OH, mit D₂O austauschbar); 1,60–0,94 (m, 17 H). ¹³C-NMR: 203,68, 201,84, 200,78 (3s, C(15)); 104,79, 104,54, 101,68 (3s, C(1)); 73,11, 71,47, 71,21 (3d, C(12)); 54,68, 50,63, 48,57 (3d, C(11)); 39,76 (t, C(2)); 38,51 (d, C(14)); 38,21, 37,40 (2t, C(2)); 36,79, 36,64 (2d, C(14)); 33,01, 27,57, 27,35, 27,22, 27,12, 26,02, 25,96, 24,93, 23,97, 23,85, 23,57, 23,40, 22,70, 22,64, 22,60, 22,48, 22,07, 22,03, 21,89, 21,58, 20,18, 19,01 (22t); 15,03, 14,99, 14,95 (3q, CH₃). CI-MS: 298 ([M + 1]⁺), 251 ([M – NO₂]⁺), 233 ([M – NO₂ – H₂O]⁺). Anal. ber. für C₁₆H₂₇NO₄ (297,40): C 64,62, H 9,15, N 4,71; gef.: C 64,37, H 9,15, N 4,69.

3. 2-Hydroxy-4-methyl-5-nitrocyclopentadecancarbonsäure-methylester (**3a**). In 2,20 ml einer 0,5M Lsg. von MeONa (1,10 mmol) in MeOH wurden 170 mg (0,55 mmol) **2a** bei 23° gelöst. Nach 1 h wurde auf 0° abgekühlt, mit 66 µl (1,10 mmol) AcOH angesäuert, nach weiteren 30 min eingedampft, der Rückstand in CH₂Cl₂ aufgenommen; mit H₂O und ges. NaCl-Lsg. gewaschen, getrocknet und eingeeengt. Chromatographie (Lobar A, Et₂O/Hexan 1:4): 88 mg (0,26 mmol, 47%) **3a**, farbloses Öl, 4 Diastereoisomere (ca. 5:3:3:3). IR (Film): 3490 (br.), 2920s, 2850, 1725s, 1545s, 1455, 1430, 1365, 1260, 1190, 1165, 1115, 1060, 1010, 905, 855, 730. ¹H-NMR: 4,60–4,21 (m, H–C(5)); 3,97–3,61 (m, 4 H, H–C(2), CH₃O); 2,79–1,09 (m, 25 H, darin OH, mit D₂O austauschbar); 1,04–1,00 (m, CH₃). ¹³C-NMR: 175,91, 175,85, 175,68 (3s, CO₂R); 93,55, 91,91, 91,63, 90,24 (4d, C(5)); 70,18, 68,81, 68,56, 68,15 (4d, C(2)); 51,75 (q, CH₃O); 50,88, 50,45, 50,09, 49,37 (4d, C(1)); 39,38, 38,45, 37,90, 37,72 (4t); 34,66, 33,72, 33,17 (3d, C(4)); 30,77, 30,16, 28,36, 28,10, 27,81, 27,12, 26,74, 26,70, 26,66, 26,55, 26,51, 26,42, 26,31, 26,24, 26,14, 26,09, 26,00, 25,85, 25,80, 25,64, 25,60, 25,56, 25,43, 24,72, 24,50, 24,42, 24,01, 23,69 (28t); 18,38, 16,58, 16,53, 13,54 (4q, CH₃). CI-MS: 344 ([M + 1]⁺), 295 ([M – 48]⁺). Anal. ber. für C₁₈H₃₃NO₅ (343,47): C 62,95, H 9,68, N 4,08; gef.: C 62,73, H 9,42, N 4,28.

4. 2-Hydroxy-4-methyl-5-nitrocyclohexadecancarbonsäure-methylester (**3b**). Analog **3** wurden 1,18 g (6,33 mmol) **2b** mit 12,64 mmol MeONa umgesetzt. Chromatographie (Et₂O/Hexan 1:10): 895 mg (2,72 mmol, 43%) **3b**, farbloses Öl, 2 Diastereoisomere (ca. 7:2). IR (Film): 3500 (br.), 2930s, 2860, 1730s, 1550s, 1460, 1440, 1370, 1295, 1265, 1200, 1170, 1070, 1040, 1020, 980, 865, 815. ¹H-NMR: 4,56–4,43 (m, H–C(5)); 4,12–3,84 (m, H–C(2)); 3,75–3,71 (m, CH₃O); 2,70–2,32 (m, 3 H); 2,14–1,20 (m, 20 H, darin OH, mit D₂O austauschbar); 1,11–1,01 (m, CH₃). ¹³C-NMR: 175,68, 175,16 (2s, CO₂R); 91,42, 90,87 (2d, C(5)); 69,38, 68,28 (2d, C(2)); 51,86, 51,83 (2q, OCH₃); 49,72, 49,11 (2d, C(1)); 35,30, 33,68 (2t); 32,32, 32,19 (2d, C(4)); 27,26, 26,67, 26,21, 25,85, 25,78, 25,72, 25,37, 25,26, 25,15, 24,70, 24,63, 24,37, 24,19, 24,01, 23,80, 23,46, 23,13, 22,83 (18t); 16,45, 15,47 (2q, CH₃). CI-MS: 330 ([M + 1]⁺), 312 ([M – OH]⁺), 298 ([M – OCH₃]⁺), 283 ([M – NO₂]⁺), 281 ([M – OCH₃ – OH]⁺), 265 ([M – NO₂ – H₂O]⁺), 251 ([M – NO₂ – CH₃OH]⁺). Anal. ber. für C₁₇H₃₁NO₅ (329,44): C 61,98, H 9,49, N 4,25; gef.: C 61,70, H 9,27, N 4,10.

5. 4-Methyl-5-nitro-2-oxocyclohexadecancarbonsäure-methylester (**5a**). Zu einer Lsg. von 100 mg (0,29 mmol) **3a** in 5 ml Aceton wurden bei 23° langsam 0,15 ml Jones-Reagens getropft. Nach 3 h wurde 1 ml i-PrOH zugegeben und nach weiteren 5 min eingeeengt, mit H₂O versetzt und mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die org. Phasen wurden mit H₂O und ges. NaCl-Lsg. gewaschen, getrocknet und eingeeengt. Chromatographie (Lobar A, Et₂O/Hexan 1:10): 86 mg **5a**, farbloses Öl, 4 Diastereoisomere (ca. 4:2:2:1). IR (CHCl₃): 2930s, 2860, 1745s, 1715s, 1550s, 1460, 1435, 1410, 1365, 1265, 1175, 1120, 1075, 1025, 1005. ¹H-NMR: 4,81–4,33 (m, H–C(1)); 3,79–0,96 (m, 30 H). ¹³C-NMR: 204,23, 204,10, 204,00, 203,83 (4s, C(2)); 169,81, 169,74, 169,59 (3s, CO₂R); 91,79, 91,72, 91,36, 91,26 (4d, C(5)); 58,22, 57,85, 57,63, 56,90 (4d, C(1)); 52,41, 52,32 (2q, CH₃O); 47,25, 47,13, 46,15, 44,99 (4t); 42,17 (d, C(4)); 40,31, 40,18 (2t); 32,77, 31,75 (2d, C(4)); 30,66, 30,59 (2t); 30,28 (d, C(4)); 29,96, 29,31, 28,78, 28,65, 27,98, 27,85, 27,66, 27,62, 27,36, 26,84, 26,81, 26,75, 26,65, 26,62, 26,54, 26,50, 26,34, 26,28, 26,19, 26,14, 26,08, 26,03, 25,98, 25,87, 25,81, 25,75, 25,58, 25,52, 25,43, 25,29, 25,26, 25,16, 25,08, 24,99, 23,49, 23,22, 23,17, 23,12, 22,68, 22,05 (40t); 17,17, 16,87, 16,66, 16,28 (4q, CH₃). CI-MS: 342 ([M + 1]⁺), 311 ([M – NO]⁺), 295 ([M – NO₂]⁺). Anal. ber. für C₁₈H₃₁NO₅ (341,45): C 63,32, H 9,15, N 4,10; gef.: C 63,52, H 9,04, N 4,01.

6. 4-Methyl-5-nitro-2-oxocyclohexadecancarbonsäure-methylester (**5b**). Analog **5** wurden 296 mg (0,90 mmol) **3b** mit 0,5 ml Jones-Reagens umgesetzt. Chromatographie (Lobar A, Et₂O/Hexan 1:10): 225 mg (0,69 mmol, 76%) **3b**, farblose Kristalle, 4 Diastereoisomere (ca. 3:2:1:1), davon konnte ein Diastereoisomeres mit folgenden spektralen Daten selektiv kristallisiert werden: Schmp. (MeOH/H₂O) 102,1–103,1° (Gemisch: 56,3–74,9°). IR (KBr): 2940, 2930s, 2860, 1745s, 1705s, 1540s, 1465, 1435, 1405, 1380, 1370, 1320, 1295, 1280, 1265, 1250, 1225, 1200, 1180, 1170, 1160, 1130, 1120, 1035, 1015, 980, 960, 920, 910, 860, 840, 825, 800, 770, 740. ¹H-NMR: 4,63 (td, J = 7,4, 3,4, H–C(5)); 3,73 (s, CH₃O); 3,34 (dd, J = 11,5, 4,8, H–C(1)); 2,87, 2,46, (ABX, 2 H–C(3)); 2,76–2,65

(*m*, H—C(4)); 2,02–1,64 (*m*, 5 H); 1,41–1,07 (*m*, 13 H); 1,02 (*d*, *J* = 6,8, CH₃). ¹³C-NMR: 203,93 (*s*, C(2)); 170,18 (*s*, CO₂R); 90,66 (*d*, C(5)); 60,22 (*d*, C(1)); 52,37 (*q*, CH₃O); 38,72 (*t*, C(3)); 29,61 (*d*, C(4)); 28,76, 26,60, 26,13, 26,00, 25,36, 24,05, 23,58, 23,50, 22,20 (*9t*); 16,42 (*q*, CH₃). CI-MS: 328 ([*M* + 1]⁺), 296 ([*M* – OCH₃]⁺), 281 ([*M* – NO₂]⁺), 249 ([*M* – NO₂ – CH₃OH]⁺). Anal. ber. für C₁₇H₂₉NO₅ (327,42): C 62,36, H 8,93, N 4,28; gef.: C 62,56, H 8,80, N 3,99.

7. 2-Oxocyclopentadecancarbonsäure-methylester (**6a**). Eine Lsg. von 150 mg (0,46 mmol) 5-Nitro-2-oxocyclopentadecancarbonsäure-methylester (**4a**) [1], 60,2 mg (0,37 mmol) AIBN und 0,61 ml (2,3 mmol) Bu₃SnH in 5 ml Toluol wurde 1 h unter Rückfluss gekocht und dann eingedampft. Chromatographie (*Lobar A*, Et₂O/Hexan 1:20): 40 mg (0,14 mmol, 31%) **6a**, farbloses Öl, Enol-Form < 5%. IR (Film): 2920s, 2855s, 1750s, 1710s, 1645, 1610, 1460, 1435, 1405, 1350, 1235, 1195, 1165, 1115, 1065, 1020, 845. ¹H-NMR: 3,76, 3,70 (2s, CH₃O); 3,55 (*dd*, *J* = 9,0, 5,5, H—C(1)); 2,56 (*t*, *J* = 6,9, 2 H—C(3)); 2,31–1,22 (*m*, 24 H). ¹³C-NMR: 206,40 (*s*, C(2)); 170,12 (*s*, CO₂R); 57,87 (*d*, C(1)); 52,15 (*q*, CH₃O); 41,46, 27,87, 27,22, 26,92, 26,67, 26,50, 26,41 (*7t*); 26,23 (*t*, 3 CH₂); 26,06 (*t*, 2 CH₂); 22,59 (*t*). CI-MS: 283 ([*M* + 1]⁺). Anal. ber. für C₁₇H₃₀O₃ (282,43): C 72,30, H 10,71; gef.: C 72,02, H 10,99.

8. 2-Oxocyclohexadecancarbonsäure-methylester (**6b**). Analog 7 wurden 304 mg (0,97 mmol) 5-Nitro-2-oxocyclohexadecancarbonsäure-methylester (**4b**) [1] mit 1,60 ml (6,00 mmol) Bu₃SnH und 100 mg (0,59 mmol) AIBN umgesetzt. Chromatographie (*Lobar A*, Et₂O/Hexan 1:20): 134 mg (0,52 mmol, 53%) **6b**, farbloses Öl, Enol-Form < 5%. IR (Film): 2930s, 2860, 1745s, 1715s, 1645, 1610, 1465, 1440, 1405, 1365, 1350, 1240, 1200, 1170, 1110, 1090, 1070, 1045, 1020, 995, 910, 840, 715. ¹H-NMR: 3,76–3,54 (*m*, CH₃O, H—C(1)); 2,63–2,55 (*m*, 2 H—C(3)); 2,32–1,92 (*m*, 2 H); 1,84–1,29 (*m*, 20 H). ¹³C-NMR (nur Keto-Form): 206,15 (*s*, C(2)); 170,32 (*s*, CO₂R); 57,41 (*d*, C(1)); 52,28 (*q*, CH₃O); 39,86, 27,88, 26,07 (*3t*); 25,82 (*t*, 2 CH₂); 25,47, 25,24 (*2t*); 24,78 (*t*, 2 CH₂); 24,64, 24,36, 21,72 (*3t*). CI-MS: 269 ([*M* + 1]⁺). Anal. ber. für C₁₆H₂₈O₃ (268,40): C 71,60, H 10,52; gef.: C 71,67, H 10,80.

9. 4-Methyl-2-oxocyclopentadecancarbonsäure-methylester (**7a**). Analog 7 wurden 105 mg (0,31 mmol) **5a** mit 0,51 ml (1,91 mmol) Bu₃SnH und 31 mg (0,19 mmol) AIBN umgesetzt. Chromatographie (*Lobar A*, Et₂O/Hexan 1:20): 52 mg (0,18 mmol, 57%) **7a**, farbloses Öl, 2 Diastereoisomere (*ca.* 3:2) sowie Enol-Form < 5%. IR (Film): 2935s, 2865, 1750s, 1715s, 1645, 1610, 1460, 1435, 1405, 1365, 1250, 1200, 1170. ¹H-NMR: 3,76–3,70 (*m*, CH₃O); 3,59–3,48 (*m*, H—C(1)); 2,67–1,16 (*m*, 25 H); 0,97–0,92 (*m*, CH₃). ¹³C-NMR: 205,74, 205,68, (2s, C(2)); 170,25, 170,01 (2s, CO₂R); 57,97, 57,70, (2d, C(1)); 52,17, (*q*, CH₃O); 50,54, 48,29, 35,47, 35,13 (*4t*); 28,69, 27,89, (2d, C(4)); 27,72, 27,58, 26,91, 26,82, 26,78, 26,62, 26,54, 26,40, 26,36, 26,20, 25,96, 25,75, 25,06, 24,74 (14t); 20,85, 20,51 (2q, CH₃). CI-MS: 297 ([*M* + 1]⁺). Anal. ber. für C₁₈H₃₂O₃ (296,45): C 72,93, H 10,88; gef.: C 72,96, H 11,01.

10. 4-Methyl-2-oxocyclohexadecancarbonsäure-methylester (**7b**). Analog 7 wurden 184 mg (0,56 mmol) **5b** mit 0,75 ml (2,81 mmol) Bu₃SnH und 46 mg (0,28 mmol) AIBN umgesetzt. Chromatographie (*Lobar A*, Et₂O/Hexan 1:10): 81 mg (0,29 mmol, 51%) **7b**, farbloses Öl, 2 Diastereoisomere (*ca.* 5:4) und *ca.* 10% Enol-Formen (*ca.* 1:1). IR (Film): 2930s, 2860, 1745s, 1715s, 1640, 1605, 1460, 1440, 1400, 1370, 1250, 1200, 1160, 1120, 1030, 920, 850. ¹H-NMR: 12,81 (*s*, *ca.* 0,1 H, OH, Enol-Formen); 3,76, 3,72, 3,70 (3s, CH₃O); 3,75–3,49 (*m*, *ca.* 0,9 H, H—C(1), Keto-Formen); 2,66–1,08 (*m*, 23 H); 1,00–0,93 (*m*, CH₃). ¹³C-NMR (nur Keto-Formen): 205,56, 205,20 (2s, C(2)); 170,35, 170,11 (2s, CO₂R); 57,37, 57,24, (2d, C(1)); 52,16 (*q*, CH₃O); 49,40, 46,45 (2t, C(3)); 34,33, 33,79, (2t, C(14)); 27,77 (*d*, C(4)); 27,62 (*t*); 27,19 (*d*, C(4)); 27,03, 26,18, 25,94, 25,88, 25,65, 25,45, 25,33, 25,06, 24,98, 24,82, 24,66, 24,51, 24,46, 24,18, 23,55, 22,49 (16t); 20,76, 20,48 (2q, CH₃). CI-MS: 283 ([*M* + 1]⁺). Anal. ber. für C₁₇H₃₀O₃ (282,43): C 72,30, H 10,71; gef.: C 72,04, H 10,62.

11. Cyclopentadecanon (= Exaltol[®], **8a**). Eine Lsg. von 70 mg (0,25 mmol) **6a** in einem Gemisch von 1 ml 0,5M KOH (0,50 mmol) in H₂O und 2 ml EtOH wurde 3 h unter Rückfluss gekocht. Nach Eindampfen der Lsg. wurde der Rückstand in Et₂O aufgenommen, mit H₂O und ges. NaCl-Lsg. gewaschen und über Kieselgel filtriert: 56 mg (0,25 mmol, 100%) **8a**, farblose, fadenförmige Kristalle. Schmp. (MeOH/H₂O) 65,5–66,0°. IR (KBr): 2930s, 2855s, 1710s, 1460, 1445, 1410, 1370, 1285, 1275, 1265, 1250, 1210, 1150, 1125, 1080, 1055, 995, 970, 960, 735, 710. ¹H-NMR: 2,42 (*t*, *J* = 6,6, 2 H—C(2), 2 H—C(15)); 1,72–1,58 (*m*, 4 H); 1,3 (br. *s-art.*, *m*, 20 H). ¹³C-NMR: 212,47 (*s*, C(1)); 41,98 (*t*, C(2,15)); 27,50, 26,70, 26,66, 26,36, 26,22, 23,36 (6t, je 2 CH₂). CI-MS: 449 ([*M* + 1]⁺), 225 ([*M* + 1]⁺). Anal. ber. für C₁₅H₂₈O (224,39): C 80,29, H 12,58; gef.: C 80,44, H 12,78. Spektroskopische Daten in Übereinstimmung mit [6], soweit dort angegeben.

12. Cyclohexadecanon (**8b**). Analog 11 wurden 106 mg (0,40 mmol) **6b** mit 0,80 mmol KOH behandelt. Filtrieren über Kieselgel: 83 mg (0,40 mmol, 100%) **8b**, farblose Nadeln. Schmp. (MeOH/H₂O) 53,5–55,3°. IR (CHCl₃): 2930s, 2860s, 1705s, 1460, 1440, 1410, 1370, 1350, 1280, 1235, 1150, 1120, 1090. ¹H-NMR: 2,45 (*t*, *J* = 6,5, 2 H—C(2), 2 H—C(14)); 1,74–1,61 (*m*, 4 H); 1,29 (br. *s-art.*, *m*, 18 H). ¹³C-NMR: 211,90 (*s*, C(1)); 40,64 (*t*, C(2,14)); 25,90, 25,62, 25,14, 25,09 (4t, je 2 CH₂); 24,28 (*t*, C(8)); 22,75 (*t*, 2 CH₂). CI-MS: 211 ([*M* + 1]⁺). Anal.

ber. für $C_{14}H_{26}O$ (210,36): C 79,94, H 12,46; gef.: C 80,17, H 12,51. Spektroskopische Daten in Übereinstimmung mit [6], soweit dort angegeben.

13. 3-Methylcyclopentadecanon (= (\pm)-Muscon, **9a**). Analog 11 wurden 46,6 mg (0,157 mmol) **7a** mit 0,320 mmol KOH behandelt. Filtrieren über Kieselgel: 37,4 mg (0,157 mmol, 100%) **9a**, farbloses Öl. IR (Film): 2930s, 2860s, 1715s, 1460, 1410, 1370, 1275, 1130, 1055. 1H -NMR: 2,48–1,99 (*m*, 5 H); 1,72–1,52 (*m*, 2 H); 1,30 (br. *s*-art. *m*, 20 H); 0,94 (*d*, $J = 6,6$, CH_3). ^{13}C -NMR: 211,88 (*s*, C(1)); 50,32, 41,99 (*2t*); 35,49 (*d*, C(3)); 28,96, 27,49, 27,04, 26,66, 26,53, 26,48, 26,44, 26,19, 26,09, 24,96, 22,95 (11*t*); 21,02 (*q*, CH_3). CI-MS: 239 ($[M + 1]^+$). Anal. ber. für $C_{16}H_{30}O$ (238,42): C 80,61, H 12,68; gef.: C 80,57, H 12,51. Spektroskopische Daten in Übereinstimmung mit [6], soweit dort angegeben.

14. 3-Methylcyclohexadecanon (**9b**). Analog 11 wurden 65 mg (0,23 mmol) **7b** mit 0,57 mmol KOH behandelt. Filtrieren über Kieselgel: 52 mg (0,23 mmol, 100%) **9b**, farbloses, kristallisierendes Öl (Nadeln). Schmp. (MeOH/ H_2O) 32,8–33,7°. IR (Film): 2930s, 2860, 1715s, 1460, 1445, 1410, 1370, 1290, 1195, 1155, 1120, 1090, 1040. 1H -NMR: 2,54–2,04 (*m*, 5 H); 1,73–1,12 (*m*, 20 H); 0,95 (*d*, $J = 6,7$, CH_3). ^{13}C -NMR: 211,41 (*s*, C(1)); 49,29, 40,76, 33,51 (*3t*); 28,64 (*d*, C(3)); 25,99, 25,88, 25,39, 25,18, 25,06, 24,88, 24,48, 23,25, 22,16 (*9t*); 20,56 (*q*, CH_3). CI-MS: 225 ($[M + 1]^+$). Anal. ber. für $C_{15}H_{28}O$ (224,39): C 80,29, H 12,58; gef.: C 80,39, H 12,39. Spektroskopische Daten in Übereinstimmung mit [6], soweit dort angegeben.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] St. Bienz, M. Hesse, *Helv. Chim. Acta* **1987**, *70*, 1333.
- [2] A. Lorenzi-Riatsch, R. Wälchli, M. Hesse, *Helv. Chim. Acta* **1985**, *68*, 2177.
- [3] B. Milenkov, M. Hesse, *Helv. Chim. Acta* **1985**, *69*, 1323.
- [4] R. Wälchli, Dissertation, Universität Zürich, 1985.
- [5] N. Ono, H. Miyake, A. Kaji, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 4997.
- [6] E. Yoshi, S. Kimoto, *Chem. Pharm. Bull.* **1969**, *17*, 629; M. Karpf, Dissertation, Universität Zürich, 1978.