

## 140. Synthese von ( $\pm$ )-Muscopyridin über eine C-ZIP-Ringerweiterungsreaktion

von Ferrid Hadj-Abo<sup>1)</sup> und Manfred Hesse\*

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

(10.VII.92)

### Synthesis of ( $\pm$ )-Muscopyridine via C-ZIP Ring Enlargement

Treatment of 4-(1-nitro-2-oxocyclododec-1-yl)butanal (**1**) and of its methyl derivative **5** with pentylamine in EtOH at room temperature gave the ring-enlarged aminomethylidene derivatives **6** and **7**, respectively (*Scheme 1*). After hydrolysis of the aminomethylidene group in **6** and **7** and deformylation followed by a reductive *Nef*-type reaction, the macrocyclic diketones **10** and **11**, respectively, were obtained. They were transformed by a modified *Hantzsch* procedure to the title compound ( $\pm$ )-muscopyridine (**13**) and normuscopyridine (**12**), respectively.

Im Jahre 1946 haben *Ruzicka* und Mitarbeiter [1a] über (+)-Muscopyridin, einen Inhaltsstoff aus natürlichem Moschus, berichtet. Diese als tierisches Alkaloid bezeichnete Verbindung [1a] wurde in einer Menge von 0,5% aus dem Rohmoschus des Moschusochsen (*Moschus moschiferus* L.) isoliert. Die Strukturaufklärung konnte erst durch die Synthese des ( $\pm$ )-Muscopyridins (**13**) abgeschlossen werden [1b].

Alle bisherigen Synthesen führten zum racemischen Alkaloid. Fast immer wurde Cyclododecanon als Ausgangsmaterial verwendet, wobei die fehlenden vier C-Atome in zwei Stufen, nämlich durch Einbau der C<sub>3</sub>-Einheit und durch Methylierung, eingeführt wurden [1b, d, e]. Eine Ausnahme bildet die durch Dichloro[1,3-bis(diphenylphosphino)propan]nickel(II) katalysierte Kopplung von 2,6-Dichloropyridin mit dem *Di-Grignard*-Reagens aus 1,10-Dibromo-2-methyldecan [1c].

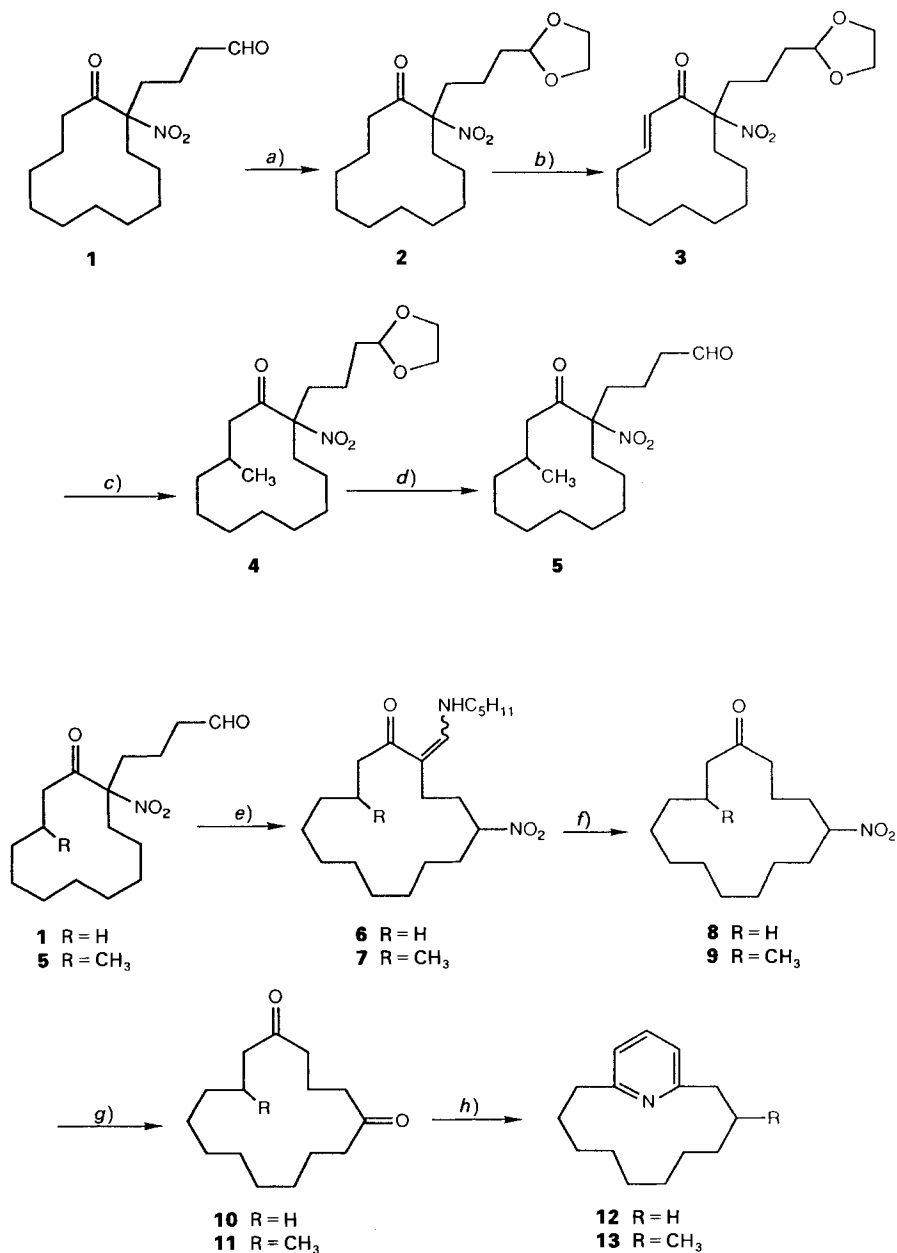
In einer vorhergehenden Mitteilung berichteten wir über die Synthese von ( $\pm$ )-Muscon auf der Enamin-Route [2]. Es bot sich nun an, in Analogie zur 15gliedrigen Aminomethyliden-Verbindung **6**, einem Zwischenprodukt dieser Muscon-Synthese, das methylierte Derivat **7** herzustellen und dieses in Muscopyridin umzuwandeln.

Der bekannte Aldehyd **1** [3] [4] wurde zunächst mit Ethylen-glycol geschützt und das so erhaltene Mono-acetal **2** durch Behandlung mit Lithium-diisopropylamid (LDA)/PhSeBr oxidativ (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>/AcOH) in das Enon **3** (91%) übergeführt (*Schema 1*). Bei **3** handelt es sich um eine einheitliche Verbindung, die das (*E*)-Isomer darstellt (<sup>1</sup>H-NMR: 6,32 ppm (*J* = 15,3 Hz, 1 olef. H); *ca.* 7,05 (*m*, 1 olef. H)).

Bei der 1,4-Addition von Me<sub>2</sub>CuLi an das Enon-System in **3** wurde bei –50° ein Gemisch der zwei Diastereoisomere **4** (Verhältnis *ca.* 3:1) gebildet. Die Behandlung von **4** mit TsOH in siedendem feuchtem Aceton [5] lieferte den entschützten Aldehyd **5**. Die Umsetzung der beiden Aldehyde **1** und **5** mit Pentylamin in EtOH ergab bereits bei 23°,

<sup>1)</sup> Teil der geplanten Dissertation von F. H.-A., Universität Zürich.

Schema 1



a)  $HO(CH_2)_2OH$ , TsOH, Benzol,  $\Delta$ . b) 1. LDA, PhSeBr, THF,  $-78^\circ$ ; 2.  $H_2O_2$ , AcOH. c)  $Me_2CuLi$ , Toluol,  $-50^\circ$ .  
d) TsOH, Aceton,  $H_2O$ . e)  $C_5H_{11}NH_2$ , EtOH,  $23^\circ$ . f) 10% HCl, EtOH. g) 1. MeONa, MeOH,  $TiCl_3$ , NaOAc;  
2. HCl,  $H_2O$ . h)  $NH_2OH \cdot HCl$ , EtOH,  $165^\circ$ .

vermutlich über Enamine (s. unten), das um drei C-Atome erweiterte 2-(Aminomethyliden)-5-nitrocyclopentadecanon (**6**) bzw. dessen 14-Methyl-Derivat **7**.

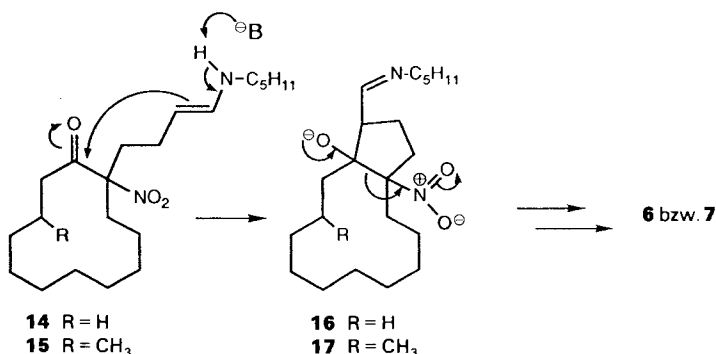
Die Diastereoisomerenverhältnisse von **4** und **5** wurden mittels  $^1\text{H-NMR}$ -Spektren bestimmt (**4**: 1,07, 0,83 ppm ( $2d$ ,  $J = 7,1$  Hz, Me); **5**: 1,14, 0,91 ppm ( $2d$ ,  $J = 7,1$  Hz, Me)). Untersuchungen über die Wechselwirkung zwischen dem metallorganischen Reagens und der  $\text{NO}_2$ -Gruppe sind Gegenstand weiterer Untersuchungen. Auf eine Optimierung dieser Reaktion bezüglich der Stereoselektivität sowie auf eine Trennung der Gemische wurde bis jetzt verzichtet.

Bei den Verbindungen **6** und **7** handelt es sich jeweils um Isomergemische, und zwar im Verhältnis 2:3 bzw. 1:3. Die Isomeren zeigen das gleiche chemische Verhalten (Hydrolyse zu **8** bzw. **9**). Sie unterscheiden sich im  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum voneinander. Das  $\text{NH}$  von **6** erscheint bei 10,20–10,03 und 5,18–5,03 ppm (Verhältnis 2:3) sowie das olefinische H bei 7,38 ( $d$ ,  $J = 13,8$  Hz) und 6,58 ppm ( $d$ ,  $J = 12,5$  Hz; Verhältnis 2:3); die  $^{13}\text{C}$ -NMR-Signale von **6** sind verdoppelt. Die spektralen Daten von **7** sind ähnlich (vgl. *Exper. Teil*). Der Kopplungspartner des olefinischen Protons ist mit  $\text{D}_2\text{O}$  austauschbar. Wurde bei der Umsetzung von Aldehyd **1** anstelle von Pentylamin  $\text{Et}_2\text{NH}$  verwendet, so konnten keine vergleichbaren Produkte isoliert werden [1b]; für die Stabilität der Aminomethyliden-Verbindungen **6** und **7** scheint also eine H-Brücke notwendig zu sein. Es liegt nahe, die Natur der Isomerie mit einer (*E/Z*)-Isomerie zu erklären, zumal das Phänomen auch beobachtet werden kann, wenn die  $\text{NO}_2$ -Gruppe fehlt [2a]. Allerdings steht ein eindeutiger Beweis noch aus.

Die Hydrolyse der Verbindungen **6** und **7** mit 10% wässr. HCl in EtOH unter Rückfluss führte unter gleichzeitiger Deformylierung zu den Ketonen **8** bzw. **9**. Letztere liessen sich durch eine modifizierte *Nef*-Reaktion [6], mit NaOMe und dann  $\text{TiCl}_3/\text{NaOAc}$ , in die 1,5-Diketone **10** (84%) und **11** (64%) umwandeln. Die Zielverbindungen Normuscopridin (**12**) und ( $\pm$ )-Muscopridin (**13**) wurden schliesslich durch eine *Hantzsch*-Pyridin-Synthese analog [1d] mit  $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$  erhalten. Erwartungsgemäss bringen die NMR-Spektren den symmetrischen Charakter der Verbindungen **10** und **12** zum Ausdruck (vgl. *Exper. Teil*).

Auf dem hier beschriebenen Weg wurden ( $\pm$ )-Muscopridin bzw. Normuscopridin ausgehend von den Aldehyden **5** bzw. **1** in Gesamtausbeuten von 14 bzw. 40% gewonnen.

Schema 2



Im *Schema 2* ist der Mechanismus der Ringerweiterungsreaktionen dargestellt. Der basenkatalysierte, intramolekulare nukleophile Angriff der aus **1** und **5** gebildeten, nicht isolierten Enamine **14** bzw. **15** am Carbonyl-C-Atom führt zunächst zu den bicyclischen Zwischenprodukten **16** bzw. **17**, welche unter Ringerweiterung gefolgt von Protonierungen in die Verbindungen **6** bzw. **7** übergehen.

Wir danken den analytischen Abteilungen unseres Institutes für Spektren und Analysen, insbesondere den Herren *M. Vöhler*, *O. Zerbe* und *T. Flüss* für  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren, Frau Dr. *A. Lorenzi* und Herrn *N. Bild* für Massenspektren und Herrn *H. Frohofer* für Verbrennungsanalysen. Unser Dank gilt auch dem *Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung* für die finanzielle Unterstützung dieser Arbeit.

### Experimenteller Teil

*Allgemeines.* Falls nicht anders erwähnt, gelten folgende Bedingungen: Säulenchromatographie: Kieselgel 60 (Merck 230–400 mesh). Schmp.: Mettler-FP-52. IR: Perkin-Elmer-Geräte 297 oder 781, Angaben in  $\text{cm}^{-1}$ . H-NMR: Bruker AM-300 bei 300 MHz in  $\text{CDCl}_3$ ;  $\delta$  in ppm,  $J$  in Hz;  $\text{CHCl}_3$  als interner Standard ( $\delta = 7,26$  ppm).  $^{13}\text{C}$ -NMR: Varian XL-200 bei 50 MHz. CI-MS (2-Methylpropan, 150 eV): Varian MAT 112S. EI-MS (70 eV): Varian MAT 112S,  $m/z$  (rel. Intensität  $\geq 15\%$ ).

2-[3-(1,3-Dioxolan-2-yl)propyl]-2-nitrocyclododecanon (**2**). Ein Gemisch von 5,0 g (17 mmol) 4-(1-Nitro-2-oxocyclododec-1-yl)butanal (**1**), 3,1 g (50 mmol) Ethylen-glycol und 200 mg TsOH in 50 ml Benzol wurde unter dem Wasserabscheider 6 h unter Rückfluss erhitzt, anschliessend eingeeengt und der Rückstand chromatographiert (Hexan/ $\text{Et}_2\text{O}$  1:1): 5,5 g (95%) **2**, farblose Blättchen. Schmp. (Hexan/ $\text{Et}_2\text{O}$ ) 86–87°. IR (KBr): 2945, 2900, 2850, 1725, 1540, 1470, 1460, 1455, 1445, 1410, 1380, 1365, 1350, 1290, 1250, 1230, 1200, 1175, 1150, 1130, 1105, 1080, 1060, 1035, 975, 965, 945, 910, 860, 835, 820, 800, 735, 725, 700, 675, 620.  $^1\text{H}$ -NMR: 4,76 (*t*,  $J = 4,5$ , OCHO); 3,93–3,60 (*m*,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ); 2,81–1,99 (*m*, 6 H); 1,67–0,91 (*m*, 20 H).  $^{13}\text{C}$ -NMR: 201,43 (*s*, C=O); 103,77 (*d*, OCHO); 101,15 (*s*,  $\text{CNO}_2$ ); 64,87 (*t*,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ); 33,25, 32,28, 32,15, 29,01, 26,32, 26,23, 23,22, 22,51, 21,87, 21,71, 21,29, 18,98, 17,17, (13 *t*, 13  $\text{CH}_2$ ). CI-MS: 342 ( $[M + 1]^+$ ), 311 ( $[M - \text{NO}]^+$ ), 295 ( $[M - \text{NO}_2]^+$ ). Anal. ber. für  $\text{C}_{18}\text{H}_{31}\text{NO}_5$  (341,46): C 63,31, H 9,15, N 4,10; gef.: C 63,31, H 9,53, N 4,24.

12-[3-(1,3-Dioxolan-2-yl)propyl]-12-nitrocyclododec-2-enon (**3**). Zu einer Lsg. von 30 mmol Lithium-diisopropylamid (LDA); aus 5,8 ml (*i*-Pr) $_2\text{NH}$  und 18,8 ml 1,6M BuLi in Hexan und 1,32 ml (30,0 mmol) Hexamethylphosphorsäuretriamid (HMPTA) in 50 ml trockenem THF wurden bei  $-78^\circ$  unter Ar langsam 2,5 g (7,32 mmol) **2** in 10 ml THF getropft. Nach 30 min wurden rasch 36 mmol frisch hergestelltes PhSeBr (aus 0,93 ml  $\text{Br}_2$  und 5,6 g  $(\text{PhSe})_2$  in 20 ml THF) zugetropft. Nach Erwärmen auf  $-10^\circ$  wurden nacheinander 14,5 ml  $\text{H}_2\text{O}$ , 4,0 ml AcOH und 13,6 ml  $\text{H}_2\text{O}_2$  (30% in  $\text{H}_2\text{O}$ ) zugegeben. Dann wurde unter Eiskühlung bis zur beendeten Gas-Entwicklung (ca. 1 h) gerührt, das Gemisch in  $\text{Et}_2\text{O}$ /Hexan 1:1 aufgenommen und mit ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lsg.,  $\text{H}_2\text{O}$  und ges. NaCl-Lsg. gewaschen, die org. Phase getrocknet und eingedampft und der Rückstand chromatographiert (Hexan/ $\text{Et}_2\text{O}$  1:1): 2,26 g (91%) **3**, hellgelbes kristallisierendes Öl. Schmp. (Hexan/ $\text{Et}_2\text{O}$ ) 108–110°. IR (KBr): 2930, 2870, 1700, 1620, 1535, 1460, 1440, 1410, 1350, 1290, 1220, 1205, 1130, 1095, 1080, 1060, 1030, 990, 960, 940, 930, 885, 840, 820, 770, 750, 700.  $^1\text{H}$ -NMR: 7,11–7,01 (*m*, 1 H); 6,32 (*dt*,  $J = 15,3, 1,15, 1$  H); 4,84 (*t*,  $J = 4,55, 1$  H); 3,99–3,46 (*m*, 4 H); 2,41–1,91 (*m*, 6 H); 1,78–0,98 (*m*, 16 H).  $^{13}\text{C}$ -NMR: 190,23 (*s*, C=O); 152,12 (*d*, C(3)); 124,61 (*d*, C(2)); 103,81 (*d*, OCHO); 99,20 (*s*,  $\text{CNO}_2$ ); 64,85 (*t*,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ); 33,42, 32,94, 30,14, 28,89, 26,11, 26,08, 25,53, 24,75, 17,63, 17,59 (10 *t*, 11  $\text{CH}_2$ ). CI-MS: 340 ( $[M + 1]^+$ ), 309 ( $[M - \text{NO}]^+$ ), 293 ( $[M - \text{NO}_2]^+$ ). Anal. ber. für  $\text{C}_{18}\text{H}_{29}\text{NO}_5$  (339,44): C 63,69, H 8,61, N 4,13; gef.: C 63,83, H 8,44, N 4,31.

2-[3-(1,3-Dioxolan-2-yl)propyl]-11-methyl-2-nitrocyclododecanon (**4**). Unter Ar wurden 196,7 mg (1,04 mmol) trocknes CuI in 10 ml trockenem Toluol suspendiert und unter Rühren auf  $-20^\circ$  abgekühlt. Dann wurden langsam 0,63 ml (1,0 mmol) 1,6M MeLi in  $\text{Et}_2\text{O}$  zugetropft. Das Gemisch wurde auf  $-10^\circ$  erwärmt, nach 30 min auf  $-40^\circ$  gekühlt und mit weiteren 0,63 ml (1,0 mmol) MeLi tropfenweise versetzt. Nach 1 h entfernte man die Kühlung, liess die Temp. langsam bis zur Entfärbung des Gemisches steigen, kühlte erneut auf  $-60^\circ$  ab und versetzte tropfenweise mit 170 mg (0,5 mmol) **3** in 2,0 ml Toluol. Nach 15 h wurde mit 9,0 ml ges. wässr.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lsg./konz. wässr.  $\text{NH}_3$ -Lsg. 1:1 versetzt und mit  $\text{Et}_2\text{O}$  extrahiert. Die org. Phase wurde mit  $\text{H}_2\text{O}$  und ges. NaCl-Lsg. gewaschen, getrocknet und eingedampft und der Rückstand chromatographiert ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ): 78,4 mg (44%) **4**, farblose Kristalle, 2 Diastereoisomere (ca. 3:1). Schmp. (Hexan/ $\text{Et}_2\text{O}$ ) 50–51° und 60–64°. IR (KBr): 2940, 2870, 1720, 1630, 1545, 1470, 1450, 1430, 1400, 1365, 1355, 1290, 1260, 1210, 1140, 1105, 1055, 1030, 970, 940, 925, 915, 890, 840, 825, 800, 740, 710, 635.  $^1\text{H}$ -NMR: 4,76 (*t*,  $J = 4,5, 1$  H); 3,88–3,74 (*m*, 4 H); 2,67–1,18 (*m*, 25 H); 1,07, 0,83 (2*d*,  $J = 7,1, \text{Me}$ ).  $^{13}\text{C}$ -NMR: 201,26 (*s*, C=O); 103,63 (*d*, OCHO); 101,73, 101,08, (2*s*,  $\text{CNO}_2$ ); 64,75 (*t*,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ); 39,46, 39,29, 38,41, 33,39, 33,13, 31,95, 30,65, 29,70, 29,42 (9*t*); 29,30 (*d*, C(11)); 28,35, 26,38, 26,22, 26,07, 25,93, 22,49, 22,40, 22,29, 21,93, 21,70 (10*t*); 20,96 (*q*, Me); 19,31 (*t*); 19,10 (*q*, Me); 18,83, 17,79, 17,24, 16,98 (4*t*). CI-MS ( $\text{NH}_3$ ): 373 ( $[M + 17 + 1]^+$ ), 356 ( $[M + 1]^+$ ). Anal. ber. für  $\text{C}_{19}\text{H}_{33}\text{NO}_5$  (355,48): C 64,19, H 9,36, N 3,94; gef.: C 64,00, H 9,51, N 4,03.

4-(4-Methyl-1-nitro-2-oxocyclododecyl)butanal (**5**). Ein Gemisch von 270 mg (0,76 mmol) **4**, 100 mg TsOH und 10 ml feuchtem Aceton wurde 6 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Eindampfen wurde der Rückstand in  $\text{Et}_2\text{O}$

aufgenommen, die org. Phase mit ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lsg.,  $\text{H}_2\text{O}$  und ges.  $\text{NaCl}$ -Lsg. gewaschen, getrocknet und eingedampft und der Rückstand chromatographiert ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ): 222,5 mg (93%) **5**, farbloses Öl, 2 Diastereoisomere (ca. 3:1). IR ( $\text{CHCl}_3$ ): 3020, 2940, 2870, 2730, 1725, 1545, 1470, 1455, 1410, 1370, 1350, 1235, 1155, 1130, 1090, 1060.  $^1\text{H-NMR}$ : 9,76 (s, CHO); 2,77–1,22 (m, 25 H); 1,14, 0,91 (2d,  $J = 7,1$ , Me).  $^{13}\text{C-NMR}$ : 201,12 (s, C(2')); 200,81 (d, C(1)); 101,62, 101,02 (2s, C(1')); 43,04, 39,49, 39,44, 32,71, 31,53, 30,77, 29,79, (7t); 29,67 (d, C(4')); 29,56, 29,53, 26,50 (3t); 26,26 (d, C(4')); 26,16, 25,98, 22,69, 22,58, 22,04, 21,94, 21,80 (7t); 21,12 (q, Me); 19,32 (t); 19,20 (q, Me); 18,94, 17,91, 15,57, 15,34 (4t). CI-MS ( $\text{NH}_3$ ): 329 ( $[M + 17 + 1]^\oplus$ ). Anal. ber. für  $\text{C}_{17}\text{H}_{29}\text{NO}_4$  (311,43): C 65,56, H 9,38, N 4,50; gef.: C 65,31, H 9,34, N 4,74.

*5-Nitro-2-[(pentylamino)methyliden]cyclopentadecanon (6)*. Ein Gemisch aus 4,3 g (14,5 mmol) **1** und 1,4 g (16,0 mmol) Pentylamin in 50 ml EtOH wurde 30 h bei 23° gerührt, dann eingedampft und der Rückstand chromatographiert (Hexan/Et<sub>2</sub>O 1:1): 4,78 g (90%) **6**, farblose Kristalle, 2 Isomere **6A/6B** (ca. 2:3). Schmp. (EtOH/ $\text{H}_2\text{O}$ ) 63–64°. IR (KBr): 3410, 2930, 2860, 1645, 1580, 1550, 1465, 1445, 1400, 1360, 1330, 1310, 1290, 1270, 1230, 1210, 1175, 1140, 1115, 1095, 1080, 1055, 1045, 980, 885, 870, 855, 845, 800, 770, 725, 710, 645, 630.  $^1\text{H-NMR}$ : 10,20–10,03 (m, NH, **6A**, mit  $\text{D}_2\text{O}$  austauschbar); 7,38 (d,  $J = 13,8$ , mit  $\text{D}_2\text{O}$  s,  $\text{CH}=\text{C}(2)$ , **6B**); 6,58 (d,  $J = 12,5$ , mit  $\text{D}_2\text{O}$  s,  $\text{CH}=\text{C}(2)$ , **6A**); 5,18–5,03 (m, mit  $\text{D}_2\text{O}$  austauschbar, NH, **6B**); 4,57–4,29 (m, H–C(5)); 3,30–3,12 (m,  $\text{CH}_2\text{NH}$ ); 2,89–2,58 (m, 1 H); 2,41–0,87 (m, 32 H).  $^{13}\text{C-NMR}$ : 199,02, 197,58 (2s, C(1)); 154,26, 150,41 (2d,  $\text{CH}=\text{C}(2)$ ); 109,43, 101,51 (2s, C(2)); 86,92, 86,53 (2d, C(5)); 49,09, 48,88 (2t,  $\text{CH}_2\text{NH}$ ); 37,73, 35,27, 34,06, 32,98, 32,49, 31,84, 30,87, 30,76, 29,62, 29,33, 28,71, 28,65, 27,71, 27,44, 27,00, 26,75, 26,71, 26,59, 26,45, 26,36, 26,00, 25,77, 25,36, 23,87, 23,83, 23,64, 22,65, 22,28, 20,40 (29t); 14,08, 13,91 (2q, Me( $\text{CH}_2$ )<sub>4</sub>). CI-MS: 367 ( $[M + 1]^\oplus$ ), 337 ( $[M - \text{NO}]^\oplus$ ), 320 ( $[M - \text{NO}_2]^\oplus$ ). Anal. ber. für  $\text{C}_{21}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_3$  (366,55): C 68,81, H 10,45, N 7,64; gef.: C 68,83, H 10,22, N 7,57.

*14-Methyl-5-nitro-2-[(pentylamino)methyliden]cyclopentadecanon (7)*. Analog zur Herstellung von **6** wurden 200 mg (0,64 mmol) **5** mit 88 mg (1,0 mmol) Pentylamin in 5,0 ml EtOH behandelt. Chromatographie ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ): 152 mg (62%) **7**, hellgelbes Öl, 4 Isomere. IR ( $\text{CHCl}_3$ ): 3040, 3000, 2930, 2860, 1640, 1590, 1550, 1455, 1445, 1375, 1345, 1270, 1240, 1180, 1140, 1035, 950, 910.  $^1\text{H-NMR}$ : 10,31–10,00 (2m, mit  $\text{D}_2\text{O}$  austauschbar, NH); 7,38, 7,29 (2d,  $J = 13,8$ , mit  $\text{D}_2\text{O}$  s,  $\text{CH}=\text{C}(2)$ ); 6,58, 6,51 (2d,  $J = 12,6$ , mit  $\text{D}_2\text{O}$  s,  $\text{CH}=\text{C}(2)$ ); 5,17–4,91 (2m, mit  $\text{D}_2\text{O}$  austauschbar, NH); 4,54–4,25 (2m, H–C(5)); 3,30–3,11 (m,  $\text{CH}_2\text{NH}$ ); 2,66–0,86 (m, 35 H).  $^{13}\text{C-NMR}$ : 202,62, 198,81, 198,34 (3s, C(1)); 154,53, 153,65, 150,72, 150,04 (4d,  $\text{CH}=\text{C}(2)$ ); 109,91, 102,05, 100,15, 92,77 (4s, C(2)); 87,39, 87,11, 86,72, 85,47 (4d, C(5)); 49,07, 48,90, 48,81, 45,68, 45,35, 44,97, 43,33, 36,10, 35,73, 35,19, 34,82, 34,18, 33,18, 33,08, 32,49, 32,32, 32,24 (17t); 31,93 (d, C(14)); 31,67 (t); 31,24 (d, C(14)); 30,82, 30,76, 29,49, 29,14, 28,82, 28,68, 28,63 (7t); 28,46 (d, C(14)); 27,34, 27,28, 27,04, 26,83, 26,79, 26,72, 26,61, 26,55, 26,50, 26,38, 26,21, 26,09, 25,91, 25,30, 25,07, 24,95, 24,58, 23,94, 23,83, 23,68, 23,52, 22,25 (22t); 21,32, 20,76 (2q, Me–C(14)); 20,49, 20,02 (2t); 13,87 (q, Me–( $\text{CH}_2$ )<sub>3</sub>). CI-MS: 381 ( $[M + 1]^\oplus$ ).

*5-Nitrocyclopentadecanon (8)*. Ein Gemisch aus 2,25 g (6,1 mmol) **6**, 50 ml EtOH und 30 ml 10% wässr. HCl-Lsg. wurde 20 h unter Rückfluss erhitzt und dann eingedampft. Der Rückstand wurde mit 100 ml  $\text{H}_2\text{O}$  versetzt und mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert. Der org. Extrakt wurde mit ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lsg.,  $\text{H}_2\text{O}$  und ges.  $\text{NaCl}$ -Lsg. gewaschen, getrocknet und eingedampft und der Rückstand chromatographiert ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ): 1,48 g (88,8%) **8**, farbloses Öl. IR (Film): 2930, 2860, 1710, 1550, 1460, 1445, 1410, 1370, 1210, 1190, 1125, 1075, 745.  $^1\text{H-NMR}$ : 4,54–4,45 (m, H–C(5)); 2,65–2,34 (m, 4 H); 2,07–1,30 (m, 22 H).  $^{13}\text{C-NMR}$ : 211,12 (s, C(1)); 86,19 (d, C(5)); 42,20, 40,63, 31,89, 31,22, 27,98, 27,01, 26,72, 26,49, 25,97, 23,55, 23,49, 19,38 (12t, 13  $\text{CH}_2$ ). CI-MS: 270 ( $[M + 1]^\oplus$ ), 223 ( $[M - \text{NO}_2]^\oplus$ ). Anal. ber. für  $\text{C}_{15}\text{H}_{27}\text{NO}_3$  (269,39): C 66,88, H 10,10, N 5,20; gef.: 66,63, H 9,92, N 5,39.

*3-Methyl-12-nitrocyclopentadecanon (9)*. Analog zur Herstellung von **8** wurden 110 mg (0,29 mmol) **7** mit 0,5 ml 10% wässr. HCl-Lsg. 3,0 ml EtOH umgesetzt. Chromatographie ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ): 50 mg (58%) **9**, farbloses Öl, 2 Diastereoisomere (1:1). IR ( $\text{CHCl}_3$ ): 3020, 2930, 2860, 1710, 1550, 1460, 1450, 1410, 1380, 1370, 1280, 1260, 1245, 1130.  $^1\text{H-NMR}$ : 4,48–4,35 (m, H–C(12)); 2,56–1,06 (m, 25 H); 0,893, 0,889 (2d,  $J = 6,8$ , Me).  $^{13}\text{C-NMR}$ : 210,55, 210,26 (2s, C(1)); 86,46, 85,97 (2d, C(12)); 50,67, 50,38, 40,92, 40,78, 36,00, 35,25, 31,79, 31,65, 31,36, 31,15 (10t); 29,27, 29,09 (2d, C(3)); 27,19, 26,85, 26,64, 26,25, 25,97, 25,87, 25,69, 25,36, 25,10, 23,47, 23,36 (11t); 21,34, 20,97 (2q, Me); 19,31, 19,08 (2t). CI-MS ( $\text{NH}_3$ ): 301 ( $[M + 17 + 1]^\oplus$ ), 284 ( $[M + 1]^\oplus$ ), 237 ( $[M - \text{NO}_2]^\oplus$ ). Anal. ber. für  $\text{C}_{16}\text{H}_{29}\text{NO}_3$  (283,42): C 67,81, H 10,31, N 4,94; gef.: C 67,62, H 10,15, N 4,75.

*Cyclopentadecan-1,5-dion (10)*. Zu einer Lsg. von 540 mg (2,0 mmol) **8** in 10 ml MeOH wurden bei 23° unter Rühren 6,0 ml (3,0 mmol) 0,5M  $\text{MeONa/MeOH}$  gegeben. Nach 10 min wurde ein Gemisch von 1,5 g (10,15 mmol)  $\text{TiCl}_3$  und 3,75 g (48,5 mmol)  $\text{NaOAc}$ , je in 10 ml  $\text{H}_2\text{O}$ , zugegeben. Nach 4 h wurde mit 30 ml 3M wässr. HCl-Lsg. angesäuert und mit  $\text{Et}_2\text{O}$  extrahiert. Der org. Extrakt wurde mit ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lsg.,  $\text{H}_2\text{O}$  und ges.  $\text{NaCl}$ -Lsg. gewaschen, getrocknet und eingedampft und der Rückstand mit Hexan/ $\text{Et}_2\text{O}$  1:1 über  $\text{SiO}_2$  filtriert: 400,0 mg (84%) **10**, farblose Kristalle. Schmp. (Hexan/ $\text{Et}_2\text{O}$ ) 60–62°. IR (KBr): 2930, 2850, 1705, 1460, 1440, 1420, 1390, 1370, 1285, 1270, 1210, 1170, 1130, 1120, 1080, 1070, 1045, 1000, 905, 880, 850, 805, 735, 720, 650, 610.  $^1\text{H-NMR}$ :

2,56 (*t*, *J* = 6,3, 2 H–C(2), 2 H–C(4)); 2,36 (*t*, *J* = 6,4, 2 H–C(6), 2 H–C(15)); 1,87 (*quint.*, *J* = 6,3, 2 H–C(3)); 1,69–1,59 (*m*, 6 H); 1,30–1,17 (*m*, 10 H). <sup>13</sup>C-NMR: 211,80 (*s*, C(1), C(5)); 41,75, 41,12, 27,95, 26,95, 26,63, 23,26, (6*t*, 12 CH<sub>2</sub>); 17,49 (*t*, C(3)). CI-MS: 239 ([*M* + 1]<sup>+</sup>). Anal. ber. für C<sub>15</sub>H<sub>26</sub>O<sub>2</sub> (238,37): C 75,58, H 10,99; gef.: C 75,39, H 10,94.

7-Methylcyclopentadecan-1,5-dion (**11**). Analog zur Herstellung von **10** wurden 40 mg (0,14 mmol) **9** mit 0,2 mmol MeONa, 1,0 mmol TiCl<sub>3</sub> und 4,8 mmol NaOAc in 1,0 ml MeOH umgesetzt. Chromatographie (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): 23,0 mg (64%) **11**, farbloses Öl. IR (CHCl<sub>3</sub>): 2930, 2860, 1710, 1460, 1440, 1400, 1370, 1235, 1120. <sup>1</sup>H-NMR: 2,74–1,13 (*m*, 25 H); 0,92 (*d*, *J* = 6,7, Me). <sup>13</sup>C-NMR: 211,89, 211,12 (2*s*, C(1), C(5)); 50,06, 41,59, 41,24, 41,20, 36,28 (5*t*, 5 CH<sub>2</sub>); 28,87 (*d*, C(7)); 27,88, 27,27, 27,19, 26,62, 25,15, 23,28 (6*t*, 6 CH<sub>2</sub>); 21,63 (*q*, Me); 17,38 (*t*, 1 CH<sub>2</sub>). CI-MS (NH<sub>3</sub>): 270 ([*M* + 17 + 1]<sup>+</sup>), 253 ([*M* + 1]<sup>+</sup>). Anal. ber. für C<sub>16</sub>H<sub>28</sub>O<sub>2</sub> (252,40): C 76,14, H 11,18; gef.: C 75,91, H 11,17.

16-Azabicyclo[10.3.1]hexadecan-1(16),12,14-trien (**12**). Eine Mischung von 211,0 mg (0,88 mmol) **10** und 1,4 g (2,0 mmol) NH<sub>2</sub>OH·HCl in 20 ml EtOH (99,5%) wurde in einem Autoklaven 20 h auf 165° erhitzt, nach dem Abkühlen in 200 ml Et<sub>2</sub>O gegeben und die org. Phase mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. gewaschen, getrocknet und eingedampft. Chromatographie (Hexan/Et<sub>2</sub>O 4:1): 112 mg (59,1%) **12**, hellgelbes Öl. Sdp. 80–90°/0,06 Torr (Luftbad, Kugelrohr). IR (Film): 3050, 2920, 2850, 1695, 1590, 1575, 1455, 1350, 1150, 1080, 990, 780, 745. <sup>1</sup>H-NMR: 7,47 (*t*, *J* = 7,6, H–C(14)); 6,93 (*d*, *J* = 7,6, H–C(13), H–C(15)); 2,84 (*t*, *J* = 6,2, 2 H–C(2), 2 H–C(11)); 1,84–1,76 (*m*, 4 H); 1,54–1,18 (*m*, 12 H). <sup>13</sup>C-NMR: 161,44 (*s*, C(1), C(12)); 136,24 (*d*, C(14)); 120,09 (*d*, C(13), C(15)); 36,77, 27,79, 26,30, 26,00, 25,10 (5*t*, 10 CH<sub>2</sub>). EI-MS: 217 (49, *M*<sup>+</sup>), 188 (18), 174 (37), 160 (29), 146 (25), 132 (35), 120 (100), 107 (66), 41 (20). Anal. ber. für C<sub>15</sub>H<sub>23</sub>N (217,34): C 82,89, H 10,66, N 6,46; gef.: C 82,64, H 10,86, N 6,70.

3-Methyl-16-azabicyclo[10.3.1]hexadecan-1(16),12,14-trien (= (±)-Muscopyridin<sup>2</sup>); **13**). Analog zu **12** wurden 20 mg (0,079 mmol) **11** mit 119 mg (0,17 mmol) NH<sub>2</sub>OH·HCl in 5,0 ml EtOH umgesetzt. Chromatographie (Hexan/AcOEt 9:1): 11,0 mg (60%) **13**, hellgelbes Öl. IR (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): 2930, 2860, 1630, 1590, 1575, 1455, 1380, 1350, 1135, 995. <sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): 7,49 (*t*, *J* = 7,6, 1 H); 6,95, 6,94 (2*d*, *J* = 7,6, 2 H); 2,92–1,08 (*m*, 19 H); 1,04 (*d*, *J* = 6,9, Me). <sup>13</sup>C-NMR (600 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): 161,78, 160,99 (2*s*, C(1), C(12)); 136,43 (*d*, C(14)); 120,78, 120,48 (2*d*, C(13), C(15)); 45,37, 37,01, 34,52, 33,93, 28,13, 26,85, 26,63, 26,46, 25,39, 23,13, 22,15 (11*t*, 11 CH<sub>2</sub>). CI-MS: 232 ([*M* + 1]<sup>+</sup>). EI-MS: 231 (100, *M*<sup>+</sup>), 188 (18), 176 (18), 160 (45), 146 (37), 121 (20), 120 (84), 107 (20), 57 (18), 55 (25), 41 (73).

## LITERATURVERZEICHNIS

- [1] a) H. Schinz, L. Ruzicka, U. Geyer, V. Prelog, *Helv. Chim. Acta* **1946**, *29*, 1524; b) K. Biemann, G. Büchi, H. Walker, *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 5558; c) K. Tamao, S. Kodama, T. Nakatsuka, Y. Kiso, M. Kumada, *ibid.* **1975**, *97*, 4405; d) T. Hiyama, M. Shinoda, H. Saimoto, H. Nozaki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1981**, *54*, 2747; e) S. Sakane, Y. Matsumura, Y. Yamamura, Y. Ishida, K. Maruoka, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 672.
- [2] a) St. Bienz, M. Hesse, *Helv. Chim. Acta* **1988**, *71*, 1704; b) St. Bienz, Dissertation, Universität Zürich, 1987.
- [3] V. Ognyanov, M. Hesse, *Synthesis* **1985**, 645.
- [4] H. Stach, M. Hesse, *Helv. Chim. Acta* **1986**, *69*, 85; H. Stach, Dissertation, Universität Zürich, 1987.
- [5] G. Bauduin, D. Bondon, Y. Pietrasanta, B. Pucci, *Tetrahedron* **1978**, *34*, 3269.
- [6] J. E. McMurry, L. Melton, *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 4367.
- [7] F. Vögtle, P. Neumann, *Tetrahedron Lett.* **1969**, 5329; *Tetrahedron* **1970**, *26*, 5847.

<sup>2</sup>) Nach der *Phan*-Nomenklatur von Vögtle und Neumann wird Muscopyridin 2-Methyl[10](2,6)pyridinophan genannt [7].