

33. Synthese von Tetradecano-14-lacton durch Ringerweiterung

von Kalina Kostova¹⁾ und Manfred Hesse*

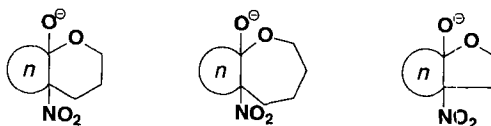
Organisch-chemisches Institut der Universität Zürich, Winterthurerstrasse 190, CH-8057 Zürich

(8.XII.94)

Synthesis of Tetradecano-14-lactone by Ring Enlargement

The aldehyde **3**, prepared by ozonolysis of 2-allyl-2-nitrocyclododecanone, gave the ring-enlargement product **5** (85%) by treatment with $(i\text{-Bu})_2\text{AlH}$. Its transformation to the tetradecano-14-lactone (**8**) via the aldol ester **6** and other routes (best is reduction with Bu_3SnH , AIBN, toluene) was difficult. Remarkable is the smooth denitration of **3** (loss of HNO_2) to the conjugated diene **4** by chromatography on silica gel or base treatment.

Ringerweiterungsreaktionen von 2-(Hydroxyalkyl)-2-nitroalkanonen unter basischen Bedingungen wurden vielfach untersucht und zur Herstellung makrocyclischer Lactone genutzt [1–4]. Auf diese Weise wurden mehrere Naturprodukte erhalten [1] [2] [4]. Bei den bislang untersuchten Lactonisierungsreaktionen werden 6- und 7gliedrige Zwischenprodukte vom Typ **A** und **B** [1] [4] durchlaufen. Im folgenden berichten wir über die Variante 2-Nitrocyclododecanon um drei Glieder zu erweitern, die über eine 5gliedrige Zwischenstufe vom Typ **C** verläuft. Dies ist insofern von Bedeutung, als auf diese Weise aus den leichter zugänglichen 2-Nitrocycloalkanonen mit gerader Zahl von Ringgliedern makrocyclische Lactone mit ungerader Zahl von Ringgliedern hergestellt werden können.



A

B

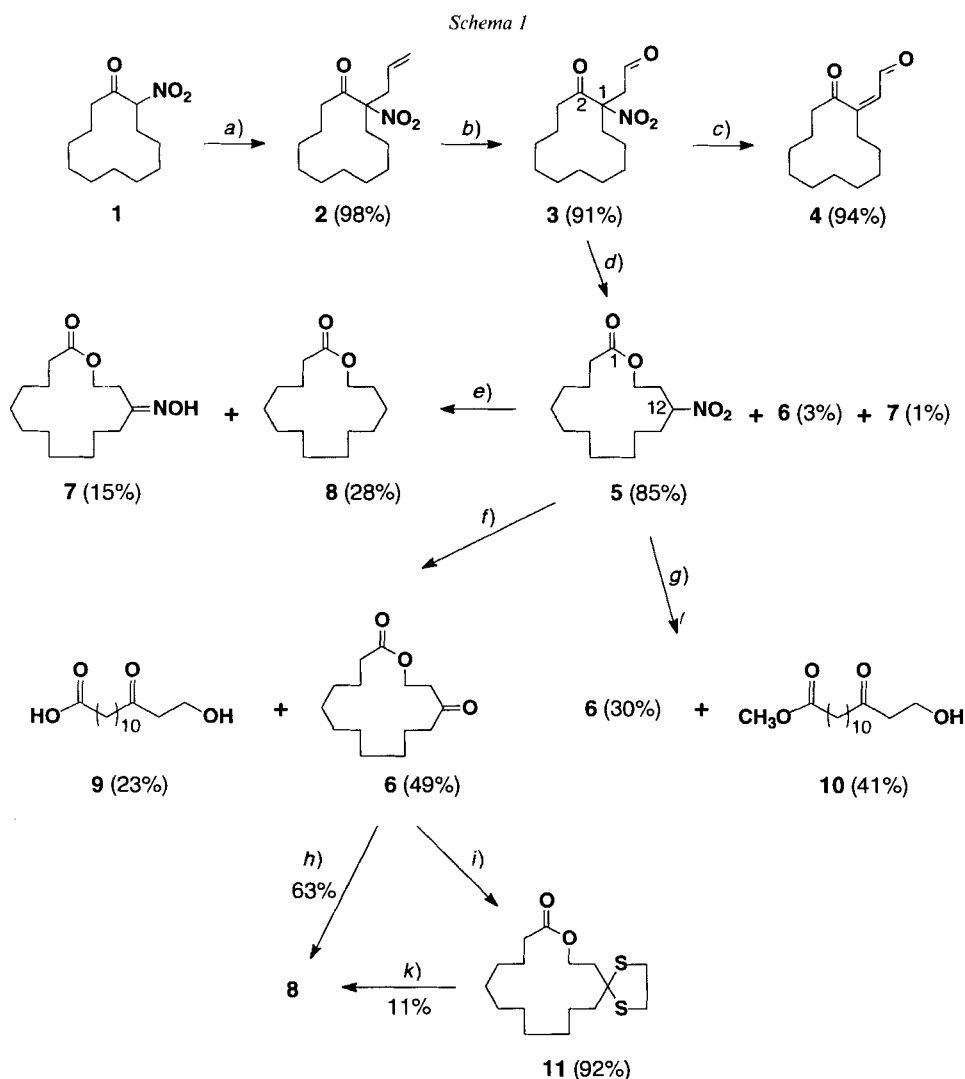
C

$n = 6, 7, 8, 12$

Durch die Umsetzung von 2-Nitrocyclododecanon (**1**) mit Allyl-ethyl-carbonat [5] in Gegenwart katalytischer Mengen $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ wurde **2** in 98% Ausbeute [6] erhalten (Schema 1). Die Ozonolyse von **2** lieferte nach reduktiver Behandlung mit Me_2S den Aldehyd **3**. Obwohl **3** unter Inert-Atmosphäre und im Kühlschrank über Monate haltbar ist, erwies er sich unter anderen Bedingungen als sehr reaktiv. Beim Versuch, **3** säulenchromatographisch (Kieselgel) zu reinigen, entstand unter HNO_2 -Abspaltung der Oxo-

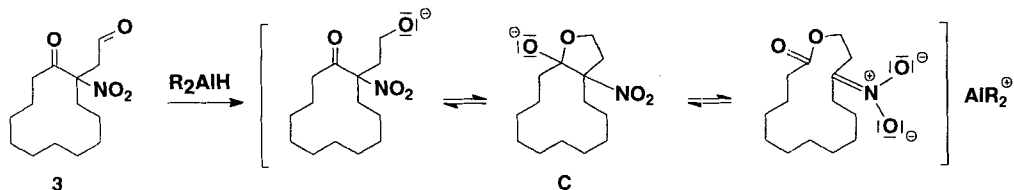
¹⁾ Postdoktorandin 1992/93 des Institutes für Organische Chemie, Bulgarische Akademie der Wissenschaften, BG-1113 Sofia.

aldehyd **4**, weshalb **3** durch Umkristallisation gereinigt wurde. Unter sauren Bedingungen (2N HCl in THF) geht **3** innerhalb von 1 h in **4** über, wobei auch weitere Zersetzungsprodukte entstehen (DC-Nachweis). Unter Bildung konjugierter Systeme wurde bereits früher die Abspaltung von HNO_2 aus aliphatischen Nitro-Verbindungen beobachtet [7]. Bei der Behandlung von **3** mit äquimolaren Mengen Bu_4NF (TBAF) bei 20° wurde **4** in 94% Ausbeute gebildet. Wurde hingegen die Reduktion der Aldehyd-Gruppe in **3** mit



a) $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{OCOOC}_2\text{H}_5$, kat. $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$, THF, 20° . b) 1. O_3/O_2 , $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, -78° ; 2. Me_2S . c) TBAF, THF, 20° . d) 1. DIBAH, THF, -78° ; 2. 20% NH_4Cl . e) Bu_3SnH , AIBN, Toluol, 110° . f) 1. *t*-BuOK, THF, 15 min; 2. O_3/O_2 , -78° ; 3. Me_2S . g) 1. LiOMe, MeOH, 0° ; 2. KMnO_4 , ges. $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7$, 0° . h) Zn-Staub, HCl-Gas, Et_2O , -10° . i) $\text{Zn}(\text{OTf})_2$, $(\text{CH}_2\text{SH})_2$, CH_2Cl_2 , 40° . k) Raney-Nickel, MeOH, 65° , 5 h.

Schema 2



(*i*-Bu)₂AlH bei -78° in abs. THF ausgeführt, entstand direkt das ringerweiterte Produkt **5**. Dabei wird die 5gliedrige Zwischenstufe **C** durchlaufen (Schema 2). Ein ähnliches Verhalten eines Alkoholat-Ions wurde früher bei der Anwendung vom (CH₃)₂Ti[OCH(CH₃)₂]₂ als Reagenz beobachtet [1]. Neben dem Nitrolacton **5** wurden je nach Aufarbeitungsbedingungen stets kleine Mengen vom Oxolacton **6** und vom Oxim **7** in unterschiedlichen Verhältnissen gebildet. Stark saure (1N HCl) oder basische (*Seignette*-Salz-Lösung) Hydrolyse-Bedingungen ergaben schlecht reproduzierbare Gemische unterschiedlicher Zusammensetzung der erwähnten Produkte und eine stark verminderte Ausbeute an **5**. Die beste Ausbeute (85%) wurde erreicht, wenn 20% NH₄Cl-Lösung für die Hydrolyse verwendet wurde.

In Analogie zu früheren Untersuchungen [8] an ähnlichen Verbindungen wurde versucht, die Aldehyd-Gruppe in **3** mit NaBH₄ zu reduzieren. Trotz verschiedener Reaktions- und Aufarbeitungsbedingungen wurden keine synthetisch brauchbaren Ergebnisse erzielt. Das Nitrolacton **5** wurde mit Bu₃SnH und 2,2'-Azobisisobutyronitril (AIBN) in Toluol bei 110° behandelt [9], wobei neben 28% Tetradecano-14-lacton (**8**) noch 15% Oxim **7** erhalten wurden. Um diese Ausbeute an **8** zu erreichen, ist es entscheidend, dass AIBN kontinuierlich in kleinen Portionen der Reaktionsmischung hinzugefügt wird. Bei **8** handelt es sich um ein Naturprodukt, welches in kleinen Mengen in dem Galbanum-Gummiharz (aus *Ferula galbaniflua* BOISSIER et BUHSE und *F. rubicaulis* BOISSIER) mit Hilfe der GC/MS-Kopplung nachgewiesen wurde [10]. Die physikalischen Eigenschaften von **8** stimmen mit den publizierten [11] überein. Das Lacton **8** hat einen ausgeprägten sandelholzartigen Geruch. Die Gesamtausbeute an **8** bezogen auf 2-Nitrocyclododecanon (**1**) betrug 21%.

Um die Gesamtausbeute an **8** zu erhöhen, wurde versucht, die Nitro-Verbindung **5** in das Oxolacton **6** zu überführen und anschliessend das Keton über sein Thioacetal mit Raney-Nickel zu reduzieren; üblicherweise kann für den ersten Reaktionsschritt die *Nef*-Reaktion oder eine Modifikation derselben erfolgreich angewendet werden [1]. Die Oxidation des Lithium-nitronates von **5**, hergestellt aus LiOMe in MeOH bei 0° , mit KMnO₄ [12] ergab nur 30% **6** und 41% des ringoffenen Methyl-esters **10**. Wenn NaH in *t*-BuOH verwendet wurde [13], so entstand nach Oxidation des Nitronates mit wässr. KMnO₄-Lösung 21% an **6** und 52% der Säure **9**. Die Transformation der (C–NO₂)-Gruppe in **5** ins Keton unter den klassischen *Nef*-Bedingungen [14] (Ansäuern des Nitronates mit 3N HCl bei 0°) ergab 45% **6** und 10% **7**. Versuche andere, modifizierte *Nef*-Bedingungen anzuwenden (nämlich mit *t*-BuOK, TiCl₃/AcONa [15]; *t*-BuOK, 18-Crown-6 mit KMnO₄ in abs. Benzol (vgl. *Exper. Teil*); Et₃N, Ce(NH₄)₂(NO₃)₆ in CH₃CN [16] und 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU), (CH₃)₃SiCl, *m*-Chloroperbenzoesäure (MCPBA) [17]), lieferten schlechte Ergebnisse. Die beste Ausbeute an **6** (49%)

wurde durch Ozonolyse des Nitronates bei -78° , hergestellt aus *t*-BuOK in THF [18], erhalten, wobei wiederum die Säure **9** in 23% isoliert wurde.

Bei der Umsetzung von **6** mit Ethandithiol in Gegenwart von $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ [19] wurde das Thioacetal **11** in 92% Ausbeute isoliert, dessen Reduktion mit Raney-Nickel in MeOH [1] das gewünschte Tetradecano-14-lacton (**8**) in nur 11% Ausbeute neben nicht näher untersuchten Ringöffnungsprodukten ergab.

Das Fehlen einer CH_2 -Gruppe zwischen dem Lacton-O-Atom und dem funktionalisierten Kohlenstoffatom C(12) der Lactone **5**, **6**²⁾ und **11** bedingt eine grössere räumliche Nachbarschaft der beiden funktionellen Gruppen, die anscheinend für die höhere Reaktivität gegenüber Nucleophilen und Oxidationsmitteln verantwortlich ist. Im Gegensatz dazu sind strukturell ähnliche Verbindungen [1] [20] stabil, die durch Ringerweiterung um vier Ringglieder (drei C- und ein O-Atom) synthetisiert wurden. Die Oxo-Gruppe in **6** wurde mittels modifizierter Clemmensen-Reduktion [21] zu Tetradecano-14-lacton (**8**) in 63% Ausbeute reduziert. Damit wurde die Gesamtausbeute an **8** bezogen auf **1** auf 23% erhöht.

Mit der vorliegenden Arbeit wurde gezeigt, dass die Ringerweiterungsreaktion über ein 5gliedriges Zwischenprodukt vom Typ C ($n = 12$) in sehr guten Ausbeuten zu dem 15gliedrigen Nitrolacton **5** verläuft. Die durchgeführten Experimente und früheren Befunde [3] zeigen, dass in γ -Stellung zum Lacton-O-Atom funktionalisierte Lactone anscheinend generell hydrolyse- und oxidationsempfindlich sind.

Die vorliegende Arbeit wurde in dankenswerter Weise vom Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung unterstützt. Unser Dank gilt auch dem Bulgarischen Nationalfonds für wissenschaftliche Untersuchungen für die finanzielle Unterstützung dieser Arbeit.

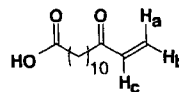
Experimenteller Teil

Allgemeines. Falls nicht anders erwähnt, gelten folgende Bedingungen: Säulenchromatographie: Kieselgel 60 (Merck, 230–400 mesh). Schmp.: Mettler-PP-52. IR: Perkin-Elmer 297, in CHCl_3 , Angaben in cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$: Bruker AM-300 bei 300 MHz in CDCl_3 ; δ in ppm, J in Hz; CDCl_3 als interner Standard ($\delta = 7,26$ ppm). $^{13}\text{C-NMR}$: Varian XL-200 bei 50,4 MHz in CDCl_3 , Multiplizitäten aus DEPT-Experimenten. CI-MS: Finnigan MAT SSQ 700 mit NH_3 als Reaktand-Gas.

2-(1-Nitro-2-oxocyclododecyl)ethanal (**3**). Durch eine Lsg. von 5 g (18,7 mmol) 2-Allyl-2-nitrocyclododecanon (**2**) [6] in einem Gemisch aus 20 ml abs. MeOH und 40 ml abs. CH_2Cl_2 wurde bei -78° O_3/O_2 bis zum Auftreten einer hellblauen Farbe geleitet. Das überschüssige O_3 wurde mittels N_2 vertrieben. Anschliessend wurde mit 4,1 ml (56,1 mmol) Me_2S bei -78° versetzt, über Nacht gerührt, wobei sich die Temp. langsam auf 20° erhöhte. Dann wurde i. V. eingengt, das resultierende gelbe Öl in Et_2O aufgenommen, intensiv mit H_2O gewaschen und getrocknet (MgSO_4). Nach Abdampfen des Lsgm. wurde 3 h i. V. (Ölpumpe) getrocknet: 4,58 g (91%) hellgelbe Kristalle, die sich im $^1\text{H-NMR}$ als rein erwiesen. Es wurde aus Hexan/ Et_2O umkristallisiert: 4,12 g (82%), farblose Kristalle. Schmp. 64,7–65,6°. IR: 2920, 2850, 2720 (CHO), 1719 (C=O), 1542 (NO_2), 1462, 1439, 1399, 1339, 1122, 1030, 970, 827. $^1\text{H-NMR}$: 9,68 (*d*, $J = 1,7$, CHO); 3,48 (*d*, $J = 18,4$, CHCHO); 3,13 (*dd*, $J_1 = 18,5$, 1,8, CHCHO); 3,08 (*ddd*,

2) Die Säulenchromatographie des Oxolactons **6** ergab je nach Dauer der Reinigung auf Kieselgel unterschiedliche Mengen der Säure

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 6,35 (*dd*, $J(\text{a,b}) = 17,7$, $J(\text{a,c}) = 10,3$, H_a -C(14)); 6,21 (*dd*, $J(\text{b,a}) = 17,7$, $J(\text{b,c}) = 1,4$, H_b -C(14)); 5,82 (*dd*, $J(\text{c,a}) = 10,3$, $J(\text{c,b}) = 1,4$, H_c -C(13)); 2,58 (*t*-artiges *m*, 2 H); 2,34 (*t*-artiges *m*, 2 H); 1,65–1,54 (*m*, 4 H); 1,28 (*m*, 12 H). $^1\text{H-NMR}$ (D_6)DMSO): 11,97 (br. s, COOH mit D_2O austauschbar). CI-MS: 258 ($[M + 18]^+$).



$J = 19,0, 12,5, 2,9$, H–C(3)); 2,56–2,46 (*m*, 1 H); 2,35–2,22 (*m*, 2 H); 2,14–2,06 (*m*, 1 H); 1,42–0,98 (*m*, 15 H). ^{13}C -NMR: 200,16 (*s*, C=O); 196,52 (*d*, CHO); 97,50 (*s*, C(1)); 44,87, 31,55, 30,66, 26,08, 25,99, 23,07, 22,39, 21,77, 21,71, 21,08, 19,55 (11 *t*, 11 CH₂). CI-MS: 287 ($[M + 18]^+$). Anal. ber. für C₁₄H₂₃NO₄ (269,338): C 62,43, H 8,61, N 5,20; gef.: C 62,37, H 8,68, N 5,25.

2-(2-Oxoethyliden)cyclododecanon (4). Zu einer Lsg. von 0,15 g (0,557 mmol) 3 in 4 ml abs. THF wurden bei 20° 0,61 ml (C₄H₉)₄NF (1M in THF über Molekularsieb) zugetropft. Die Lsg. wurde sofort gelb. Nach 1 h wurde i. V. eingeengt, der Rückstand in Et₂O gelöst, mit H₂O gewaschen und getrocknet (MgSO₄): 0,116 g (94%) 4, hellgelbe Kristalle, die sich als rein (DC, ^1H -NMR) erwiesen. Schmp. 80,7–82,5° (Hexan/Et₂O). IR: 2930, 2855, 1674 (C=O), 1610_w, 1465, 1440, 1231, 1136, 1115, 1071, 1018. ^1H -NMR: 10,21 (*d*, $J = 7,6$, CHO); 6,53 (*d*, $J = 7,5$, HC=C); 2,92 (*t*-artiges *m*, 2 H); 2,79–2,75 (*m*, 2 H); 1,72–1,69 (*m*, 2 H); 1,48–1,45 (*m*, 2 H); 1,29–1,24 (*m*, 12 H). ^{13}C -NMR: 204,90 (*s*, C=O); 192,50 (*d*, CHO); 156,68 (*s*, C=CH); 133,00 (*d*, C=CH); 38,66, 26,18, 26,08, 25,19, 24,22, 23,62, 23,13, 22,28 (8*t*, 10 CH₂). CI-MS: 240 ($[M + 18]^+$), 223 ($[M + 1]^+$). Anal. ber. für C₁₄H₂₂O₂ (222,326): C 75,63, H 9,97; gef.: C 75,63, H 10,14.

12-Nitrotetradecano-14-lacton (5). Zu einer Lsg. von 2,04 g (7,57 mmol) 3 in 10 ml abs. THF wurden bei –78° unter Ar 7,58 ml (*i*-Bu)₂AlH-Lsg. in Hexan (DIBALH, ca. 1M) innerhalb von 2 h zugetropft. Nach 30 min Rühren bei –78° wurde mit 20% wässr. NH₄Cl-Lsg. hydrolysiert, die entstandene Emulsion über Celite filtriert, das Filtrat mit 3 × 50 ml CH₂Cl₂ extrahiert und Celite mit 3 × 50 ml CH₂Cl₂ sorgfältig gewaschen. Die vereinigten org. Phasen wurden mit H₂O gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄), eingedampft und der Rückstand chromatographiert (Hexan/Et₂O 10:1 → 5:1): 1,746 g (85%) 5 (schnellst wandernd), 0,055 g (3%) 12-Oxotetradecano-14-lacton (6) und 0,019 g (1%) 12-(Hydroxyimino)tetradecano-14-lacton (7).

Daten von 5: Sdp. 180°/2 · 10⁻² mbar (Kugelrohr-Destillation), farbloses Öl, erstarrt an der Luft zu farblosen Kristallen: Schmp. 27,5–28,9°. IR: 2920, 2850, 1726 (C=O), 1548 (NO₂), 1453, 1438, 1374, 1340, 1245, 1165, 1140. ^1H -NMR: 4,74–4,65 (*m*, H–C(12)); 4,28 (*ddd*, $J = 12,0, 6,6, 3,2$, H–C(14)); 4,02 (*ddd*, $J = 12,0, 8,8, 2,9$, H–C(14)); 2,39–2,29 (*m*, 3 H); 2,18–1,97 (*m*, 2 H); 1,88–1,65 (*m*, 2 H); 1,45–1,21 (*m*, 15 H). ^{13}C -NMR: 173,45 (*s*, C(1)); 84,09 (*d*, C(12)); 60,17 (*t*, C(14)); 33,55, 32,68, 31,06, 27,61, 26,41, 26,30, 26,25, 25,44, 25,19, 24,53, 23,36 (11 *t*, 11 CH₂). CI-MS: 289 ($[M + 18]^+$). Anal. ber. für C₁₄H₂₅NO₄ (271,354): C 61,97, H 9,28, N 5,16; gef.: C 62,09, H 9,04, N 5,13.

Daten von 7: Schmp. 112–113° (Hexan/Et₂O). IR: 3590 (OH, frei), 3280 (br., OH), 2930, 2860, 1726 (C=O), 1645_w (C=N), 1460, 1346, 1250, 1170, 1135, 1098. ^1H -NMR: 9,00 (br. *s*, C=N–OH, austauschbar mit D₂O); 4,38 (*t*-artiges *m*, 2 H–C(14)); 2,66 (*t*-artiges *m*, 2 H); 2,34 (*t*-artiges *m*, 2 H); 2,25 (*t*-artiges *m*, 2 H); 1,68–1,53 (*m*, 4 H); 1,44–1,31 (*m*, 12 H). ^{13}C -NMR: 173,87 (*s*, C(1)); 159,34 (*s*, C(12)); 61,90 (*t*, C(14)); 34,03, 33,77, 28,09, 26,64, 25,61, 25,09, 24,78, 24,43, 23,34 (9*t*, 11 CH₂). CI-MS: 256 ($[M + 1]^+$). Anal. ber. für C₁₄H₂₅N₃O₃ (255,355): C 65,85, H 9,87, N 5,48; gef.: C 65,69, H 9,95, N 5,32.

Tetradecano-14-lacton (8). Methode A. Zu einer Lsg. von 0,312 g (1,15 mmol) 5 und 1,52 ml (5,75 mmol) Bu₃SnH in 2 ml abs. Toluol wurde eine Lsg. von 0,151 g (0,92 mmol) AIBN in 3 ml abs. Toluol kontinuierlich innerhalb 1 h bei 110° gespritzt. Danach wurde noch 15 min gerührt, abgekühlt und das Gemisch chromatographiert (Hexan/Et₂O 20:1 → 5:1): 0,072 g (28%) 8 (schnellst wandernd) und 0,044 g (15%) 7.

Daten von 8: Sdp. 120°/3 · 10⁻² mbar (Kugelrohr-Destillation), farbloses Öl mit einem ausgeprägten sandelholzartigen Geruch. IR: 2930, 2858, 1722 (C=O), 1460, 1388, 1350, 1255, 1170, 1142, 1110. ^1H -NMR: 4,13 (*t*-artiges *m*, 2 H–C(14)); 2,35 (*m*, 2 H–C(2)); 1,69–1,58 (*m*, 4 H); 1,44–1,28 (*m*, 18 H). ^{13}C -NMR: 174,24 (*s*, C(1)); 63,98 (*t*, C(14)); 34,08, 28,30, 27,81, 26,77, 26,56, 26,44, 26,08, 25,18, 24,91, 24,82 (10*t*, 12 CH₂). CI-MS: 244 ($[M + 18]^+$). Anal. ber. für C₁₄H₂₆O₂ (226,357): C 74,29, H 11,58; gef.: C 74,01, H 11,66.

Methode B. Zu einer Lsg. von 0,18 g (0,75 mmol) 6 in 20 ml Et₂O wurde 0,98 g (14,98 mmol) Zn-Staub suspendiert und bei –10° so lange HCl-Gas eingeleitet, bis kein Ausgangsmaterial mehr im DC nachweisbar war (ca. 7 h). Während dieser Zeit wurden portionsweise noch 0,98 g (14,98 mmol) Zn-Staub zugegeben. Zum Schluss wurde dekantiert, 3mal mit Et₂O gewaschen, die org. Phase mit 5% NaHCO₃-Lsg. und H₂O gewaschen und getrocknet (MgSO₄). Nach Abdampfen des Lsgm. wurde der Rückstand chromatographiert: (Hexan/Et₂O 10:1): 0,106 g (63%) 8.

Reaktionen vom Nef-Typ: Methode A. Zu einer Suspension von 0,124 g (1,10 mmol) *t*-BuOK in 10 ml abs. THF wurde bei 20° 0,250 g (0,92 mmol) 5 in 5 ml THF gegeben. Nach 15 min wurde auf –78° gekühlt, 5 min O₃/O₂ (2 g O₃/h) dann 5 min N₂ eingeleitet, um das überschüssige O₃ zu entfernen. Anschliessend wurden 0,2 ml (2,76 mmol) Me₂S zugegeben und über Nacht gerührt, wobei sich die Temp. langsam auf 20° erhöhte. Es wurde i. V. eingeengt und der Rückstand 3mal mit Hexan/Et₂O 2:1 gewaschen, die vereinigten org. Phasen i. V. eingeengt und chromatographiert (Hexan/Et₂O 7:1): 0,108 g (49%) 6, farbloses Öl. Nach dem Waschen blieb im Kolben ein gelber Niederschlag, der in H₂O/CH₂Cl₂ aufgenommen wurde. Die org. Phase wurde 2mal mit 5% NaHCO₃-Lsg. gewaschen, die wässr. Phase mit 2N HCl angesäuert und mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die CH₂Cl₂-Phase wurde mit H₂O

gewaschen und getrocknet (Na_2SO_4). Nach Einengen wurden 0,055 g (23%) 14-Hydroxy-12-oxotetradecansäure (9) als farblose Kristalle isoliert.

Daten von 6: Sdp. $140^\circ/5 \cdot 10^{-2}$ mbar (Kugelrohr-Destillation), farbloses Öl, erstarrt an der Luft zu farblosen Kristallen mit einem schwach sandelholzartigen Geruch. IR: 2935, 2860, 1723 (br., C=O), 1460, 1250, 1168, 1142. $^1\text{H-NMR}$: 4,36 (*t*-artiges *m*, 2 H–C(14)); 2,70 (*t*-artiges *m*, 2 H); 2,47 (*t*-artiges *m*, 2 H); 2,31 (*t*-artiges *m*, 2 H); 1,69–1,61 (*m*, 4 H); 1,36–1,22 (*m*, 12 H). $^{13}\text{C-NMR}$: 208,52 (*s*, C(12)); 173,76 (*s*, C(1)); 59,71 (*t*, C(14)); 42,09, 41,37, 33,63, 27,16, 27,07, 26,51, 26,08, 25,83, 25,77, 24,54, 22,04 (11*t*, 11 CH_2). CI-MS: 258 ($[M + 18]^+$), 241 ($[M + 1]^+$). Anal. ber. für $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{O}_3$ (240,340): C 69,96, H 10,06; gef.: C 69,70, H 10,24.

Daten von 9: Schmp. 69,5–72,0° (CH_2Cl_2). IR: 3500 (br. OH), 3000 (br.), 2930, 2855, 2650 sh, 1710 (C=O), 1465, 1410, 1236. $^1\text{H-NMR}$ ($(\text{D}_6)\text{DMSO}$): 11,97 (br. *s*, COOH mit D_2O austauschbar); 4,52 (br. *s*, OH mit D_2O austauschbar); 3,61 (*t*, *J* = 6,2, CH_2OH); 2,50 (*t*, *J* = 6,2, 2 H); 2,41 (*t*, *J* = 7,2, 2 H); 2,18 (*t*, *J* = 7,3, 2 H); 1,47–1,43 (*m*, 4 H); 1,23 (*m*, 12 H). $^1\text{H-NMR}$: 3,85 (*t*, *J* = 5,4, CH_2OH); 2,67 (*t*, *J* = 5,4, 2 H); 2,43 (*t*, *J* = 7,4, 2 H); 2,34 (*t*, *J* = 7,4, 2 H); 1,67–1,55 (*m*, 4 H); 1,27 (*m*, 12 H). $^{13}\text{C-NMR}$: 212,11 (*s*, C(12)); 179,34 (*s*, C(1)); 76,36 (*t*, C(14)); 57,80, 44,19, 43,33, 33,97, 29,23, 29,09, 28,95, 24,62, 23,56, (9*t*, 11 CH_2). CI-MS: 276 ($[M + 18]^+$), 259 ($[M + 1]^+$). Anal. ber. für $\text{C}_{14}\text{H}_{26}\text{O}_4$ (258,355): C 65,09, H 10,14; gef.: C 65,22, H 10,31.

Methode B. Zu 0,291 g (1,07 mmol) 5 in 5 ml MeOH wurden 0,042 g (1,12 mmol) LiOMe bei 0° gegeben und 15 min gerührt. Dann wurde i. V. eingedampft und das Lithium-nitronat in 20 ml ges. wässr. $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7$ -Lsg. gelöst. Bei 0° wurden 0,177 g (1,12 mmol) KMnO_4 in 20 ml ges. wässr. $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7$ -Lsg. innerhalb 15 min zugetropf [1] [12], 30 min bei 20° gerührt, vom entstandenen Braunstein abfiltriert und das violette Filtrat mit 10% wässr. NaHSO_3 -Lsg. versetzt, bis es farblos war. Es wurde mit Et_2O extrahiert, mit H_2O gewaschen, getrocknet (MgSO_4) und chromatographiert (Hexan/ Et_2O 7:1 → 1:1): 0,077 g (30%) 6 (schnellst wandernd) und 0,120 g (41%) 14-Hydroxy-12-oxotetradecansäure-methylester (10).

Daten von 10: Schmp. 51,5–51,9° (CH_2Cl_2), farblose Kristalle. IR: 3520 (br., OH), 2915, 2855, 1723 (C=O), 1705 (sh, C=O), 1458, 1433, 1400, 1360, 1168, 1055. $^1\text{H-NMR}$: 3,85–3,67 (*m*, mit D_2O ergibt *t*, *J* = 5,3, CH_2OH); 3,66 (*s*, Me); 2,66 (*t*, *J* = 5,3, 2 H); 2,50 (br. *s*, OH mit D_2O austauschbar); 2,42 (*t*, *J* = 7,5, 2 H); 2,29 (*t*, *J* = 7,5, 2 H); 1,65–1,57 (*m*, 4 H); 1,26 (*m*, 12 H). $^{13}\text{C-NMR}$: 211,92 (*s*, C(12)); 174,27 (*s*, C(1)); 57,82 (*t*, C(14)); 51,38 (*q*, Me); 44,25, 43,32, 34,03, 29,26, 29,13, 29,06, 24,86, 23,56 (8*t*, 11 CH_2). CI-MS: 290 ($[M + 18]^+$), 273 ($[M + 1]^+$). Anal. ber. für $\text{C}_{15}\text{H}_{28}\text{O}_4$ (272,382): C 66,14, H 10,36; gef.: C 66,20, H 10,32.

Methode C. Zu einer Lsg. von 0,32 g (1,21 mmol) 18-crown-6 in abs. Benzol (3 ml) wurde 0,174 g (1,1 mmol) KMnO_4 unter Ar suspendiert und 2 h bei 20° gerührt. Dazu wurde das Nitronat von 5 (aus 0,15 g (0,55 mmol) 5 und 0,068 g (0,61 mmol) *t*-BuOK in THF (4 ml)) gegeben. Nach 15 min Rühren bei 20° wurde die Suspension über *Celite* filtriert und mehrmals mit Et_2O gewaschen. Die org. Phase wurde mit H_2O gewaschen, getrocknet (MgSO_4) und i. V. eingengt. Das resultierende hellgelbe Öl wurde über Kieselgel (Hexan/ Et_2O 3:1) filtriert: 0,051 g (39%) 6. Das *Celite* wurde mit 3×10 ml 3*N* HCl gewaschen, die wässr. Phase mit CH_2Cl_2 extrahiert und die vereinigten Extrakte getrocknet (Na_2SO_4). Nach dem Einengen wurden die resultierenden Kristalle aus CH_2Cl_2 umkristallisiert: 0,065 g (45%) 9.

12,12-(Ethyldithio)tetradecano-14-lacton (11). Zu einer Suspension von 0,294 g (0,81 mmol) $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ und 0,068 ml (0,81 mmol) $(\text{CH}_2\text{SH})_2$ in 4 ml abs. CH_2Cl_2 wurde bei 20° eine Lsg. von 0,162 g (0,67 mmol) 6 in 6 ml CH_2Cl_2 getropft. Es wurde über Nacht bei 40° gerührt, i. V. eingengt und chromatographiert (Hexan/ Et_2O 20:1): 0,196 g (92%) 11, farbloses Öl. Sdp. $180^\circ/4 \cdot 10^{-2}$ mbar (Kugelrohr-Destillation). IR: 2930, 2860, 1727 (C=O), 1460, 1388, 1350, 1280, 1255, 1176, 1145, 1102, 1055. $^1\text{H-NMR}$: 4,27 (*t*-artiges *m*, 2 H–C(14)); 3,32–3,24 (*m*, 4 H); 2,39–2,30 (*m*, 4 H); 2,0–1,95 (*m*, 2 H); 1,69–1,52 (*m*, 5 H); 1,41–1,27 (*m*, 11 H). $^{13}\text{C-NMR}$: 173,64 (*s*, C(1)); 70,70 (*s*, C(12)); 63,12 (*t*, C(14)); 42,69, 41,42, 39,15, 34,00, 27,25, 26,97, 26,01, 25,90, 25,63, 25,24, 24,08 (11*t*, 13 CH_2). CI-MS: 334 ($[M + 18]^+$), 317 ($[M + 1]^+$). Anal. ber. für $\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{O}_2\text{S}_2$ (316,515): C 60,72, H 8,92, S 20,26; gef.: C 60,78, H 8,73, S 19,98.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] K. Kostova, M. Hesse, *Helv. Chim. Acta* **1984**, *67*, 1713.
- [2] R. C. Cookson, P. S. Ray, *Tetrahedron Lett.* **1982**, 3521.
- [3] H. Stach, M. Hesse, *Helv. Chim. Acta* **1986**, *69*, 85.
- [4] H. Stach, M. Hesse, *Helv. Chim. Acta* **1986**, *69*, 1641.
- [5] J. Tsuji, K. Sato, H. Okumoto, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 1341.
- [6] V. Ognyanov, M. Hesse, *Synthesis* **1985**, 645.
- [7] A. Lorenzi-Riatsch, R. Wälchli, M. Hesse, *Helv. Chim. Acta* **1985**, *68*, 2177; D. Seebach, M. S. Hoekstra, G. Protschuk, *Angew. Chem.* **1977**, *89*, 334.

- [8] B. Milenkov, M. Hesse, *Helv. Chim. Acta* **1987**, *70*, 308; St. Stanchev, M. Hesse, *ibid.* **1987**, *70*, 1389.
- [9] N. Ono, H. Miyake, A. Kaji, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 4997.
- [10] R. Kaiser, D. Lamparsky, *Helv. Chim. Acta* **1978**, *61*, 2671.
- [11] T. Takahashi, S. Hashiguchi, K. Kasuga, J. Tsuji, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 7424; J. P. Genet, Ph. Kahn, *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 1521; N. A. Porter, V. H.-T. Chang, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 4976; N. Torra, F. Urpi, J. Vilarrasa, *Tetrahedron* **1989**, *45*, 863.
- [12] F. Kienzle, G. W. Holland, J. L. Jernow, S. Kwoh, P. Rosen, *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 3440.
- [13] N. Kornblum, A. S. Erickson, W. J. Kelly, B. Henggeler, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 4534.
- [14] H. W. Pinnick, *Org. React.* **1990**, *38*, 655.
- [15] J. E. McMurry, J. Melton, *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 4367.
- [16] G. A. Olah, B. G. B. Gupta, *Synthesis* **1980**, 44.
- [17] J. M. Aizpurua, M. Oiarbide, C. Palomo, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 5361.
- [18] J. E. McMurry, J. Melton, H. Padgett, *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 259.
- [19] E. J. Corey, K. Shimoji, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 169.
- [20] St. Stanchev, B. Milenkov, M. Hesse, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 6107.
- [21] L. I. Zaharkin, A. P. Pryanishnikov, *J. Org. Chem. USSR, Engl. Trans.* **1987**, *23*, 262.