

Synthese der natürlichen *R*-(-)Enantiomere dreier Galbanum-Harz Macrolide

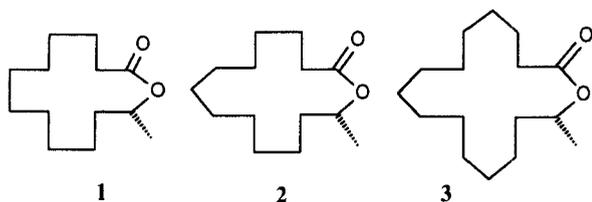
Hans Jürgen Bestmann,* Wilfried Kellermann

Institut für Organische Chemie der Universität Erlangen-Nürnberg, Henkestr. 42, D-91054 Erlangen, Germany

Received 16 August 1994

The three macrolides **1**, **2** and **3** isolated from galbanum resin were synthesized starting from ω -bromoacetals **9**. The key step is the buffered intramolecular Wittig reaction of the ylides **14** and **23** to afford the α,β -unsaturated lactones **15**, **16** and **24**. Hydrogenation of these lactones gives the title macrolides in (*R*)-configuration.

Aus dem Harz der vorwiegend im Iran wachsenden Umbelliferen *Ferula galbaniflua* und *Ferula rubicaulis* wurden neben Pyrazinen, Thioestern und verschiedenen Sesquiterpenen auch eine Reihe von Macroliden, z. B. Tridecan-12-olid (**1**), Tetradecan-13-olid (**2**) und Hexadecan-15-olid (**3**) isoliert, die trotz des geringen Gehaltes von weniger als 0.1% am Gesamtextrakt entscheidend für das typische, moschusähnliche Geruchsprofil des Harzes sind¹.

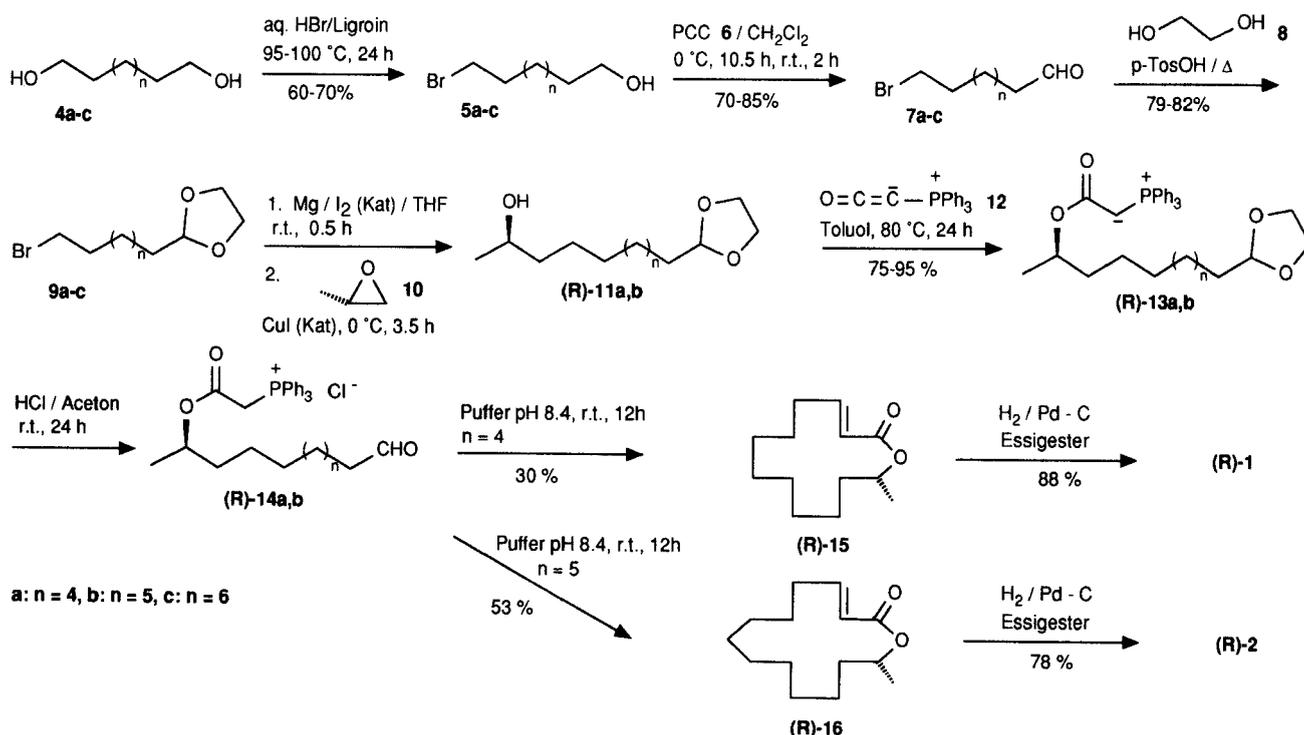


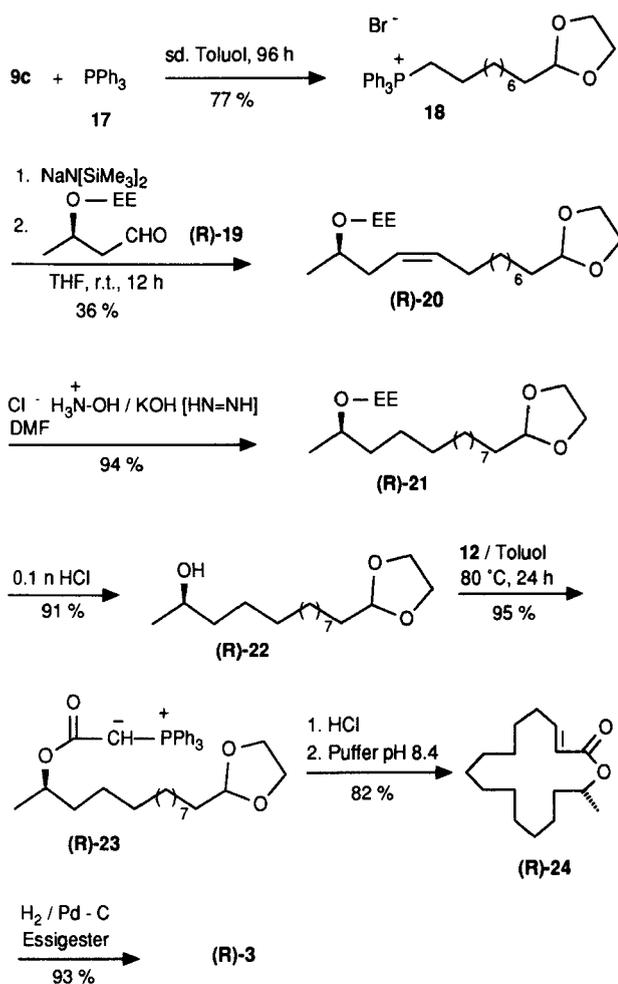
Durch eine Synthese von *R*-(-)-**2** konnten Voss und Gerlach² die absolute Konfiguration des Naturproduktes zuordnen. Es war anzunehmen, daß auch die Lactone **1** und **3**, die ebenfalls negativ drehen, (*R*)-Konfiguration besitzen.

Wir haben nun die jeweiligen (*R*)-Isomere von **1**, **2** und **3** nach folgendem, von uns schon vorgezeichneten Weg hergestellt³.

Die α,ω -Dirole **4** ($n = 4-6$) wurden mit Bromwasserstoff in die ω -Bromalkanole **5** überführt und diese mit Pyridiniumchlorochromat **6** (PCC) zu den Aldehyden **7** oxidiert, aus denen man mit 1,2-Ethandiol **8** leicht die Acetale **9** erhält. Diese wurden mit Magnesium in die entsprechenden Grignard-Verbindungen überführt. Deren Umsetzung mit (*R*)-1,2-Epoxypropan (**10**) in Gegenwart von katalytischen Mengen Kupfer(I)-iodid lieferte die (*R*)-Hydroxyacetale **11**. Diese wurden nun mit Ketenylidientriphenylphosphoran (**12**)⁴ umgesetzt. Dabei bildeten sich die Esterylide (*R*)-**13**^{5,6}. Im ³¹P NMR dieser Verbindungen erscheinen zwei Signale, die das Vorliegen zweier Rotamere anzeigen⁷. Die Verbindungen **13** wurden dann mit 1 N-Salzsäure in Aceton in die ω -Aldehydphosphoniumsalze (*R*)-**14** überführt⁶. Tropfte man die Lösung dieser Verbindungen in eine wäßrige Pufferlösung von pH = 8.4, so wurden die korrespondierenden ω -Aldehyd-Ylide generiert, die durch intramolekulare Wittig Reaktion in die cyclischen α,β -ungesättigten Lactone (*R*)-**15** bzw. (*R*)-**16** übergingen^{3,6}. Durch katalytische Reduktion mit Palladium auf Kohle als Katalysator konnten (*R*)-**15** und (*R*)-**16** in die Naturstoffe *R*-(-)-**1** und *R*-(-)-**2** überführt werden.

Um zu **3** zu gelangen, wurde aus **9c** ($n = 6$) mit Triphenylphosphan (**17**) in Toluol das entsprechende Phosphoniumsalz **18** dargestellt, dieses mit Natriumhexamethyldisilazan⁸ in das korrespondierende Ylid überführt und dann mit [(3*R*), (1'-*R*,*S*)-3-(1'-ethoxyethyl)butanal [(*R*)-**19**]⁹ einer Wittig Reaktion unterworfen. Dabei resultierte die olefinische Verbindung (*R*)-**20**. Die Doppelbindung dieser Verbindung widerstand den verschiedensten katalytischen Reduktionen.





lytischen Hydrierungsversuchen. Die Reduktion gelang letztlich mit in situ erzeugtem Diimin¹⁰.

Von der so entstandenen Verbindung **(R)-21** ließ sich mit 0.1 N-Salzsäure die EE-Schutzgruppe selektiv zu **(R)-22** abspalten. Von da aus mündete der Syntheseweg in den oben beschriebenen von **1** und **2**. Es folgte die Umsetzung mit **12** zu **(R)-23**, der sich dann die Behandlung mit Salzsäure und anschließend das Eintropfen in eine Pufferlösung von pH 8.4 anschloß. Man isolierte das cyclische α,β -ungesättigte Lacton **(R)-24** in 84%iger Ausbeute. Es ließ sich katalytisch zu Naturstoff **R(-)-3** hydrieren. Alle dargestellten Verbindungen **1**, **2** und **3** zeigten einen negativen Drehwert sowie die gleichen spektroskopischen Daten wie die Naturstoffe. Damit wurde die oben ausgesprochene Vermutung bestätigt, daß alle in Galbanum vorkommenden macrocyclischen Lactone in der **(R)**-Konfiguration vorliegen.

Die spektroskopischen Daten wurden auf folgenden Geräten ermittelt: NMR: JNM-PMX 60, JNM-GX 400 und JEOL-PS 100 der Fa. Jeol (¹H und ¹³C NMR: innerer Standard TMS, ³¹P NMR: externer Standard H₃PO₄); IR: Acculab 8 der Fa. Beckman; MS: MAT-311 der Fa. Varian. Alle Siedepunkte bei Kugelrohrdestillationen beziehen sich auf die Luftbadtemperatur der Kugelrohrapparatur. Für alle neuen Verbindungen wurden zufriedenstellende Analysen erhalten: C \pm 0.37, H \pm 0.39 (Ausnahmen: **13a**, C - 0.50; **13b**, C - 0.51).

ω -Halogenalkan-1-ole **5**; allgemeine Arbeitsvorschrift:

In eine Extraktionsbirne eines Extraktors nach Kutscher und Steudel wurden das entsprechende α,ω -Alkandiol **4** (0.5 mol) und

48%ige HBr (125.0 g, 0.75 mol) gegeben. Die Mischung wurde 24 h kontinuierlich mit Toluol bei 90–95°C extrahiert und die Toluollösung nach dem Abkühlen über K₂CO₃ getrocknet. Nach Abziehen des Lösungsmittels destillierte man den Rückstand über eine 15 cm Vigreux-Kolonne. Verunreinigungen durch α,ω -Dibromalkane konnten durch Überführen des Halogenalkanols in den entsprechenden Tetrahydropyranylether und anschließende Destillation abgetrennt werden.

8-Bromooctan-1-ol (5a): Aus 1,8-Octandiol (14.6 g, 0.1 mol); Ausbeute: 12.5 g (60%). Farblose, ölige Flüssigkeit; bp 90–95°C/0.1 Torr. [Lit.¹¹ bp 77–78°C/0.01 Torr].

9-Bromnonan-1-ol (5b): Aus 1,9-Nonandiol (80.1 g, 0.5 mol); Ausbeute: 67.0 g (60%). Farbloses, etwas zähes Öl; bp 100–102°C/0.1 Torr [Lit.¹² bp 97–100°C/0.06 Torr].

10-Bromdecan-1-ol (5c): Aus 1,10-Decandiol (43.6 g, 0.25 mol); Ausbeute: 34.0 g (56%). Farbloses, zähes Öl; bp 110–113°C/0.05 Torr [Lit.¹³ bp 166–169°C/10 Torr].

ω -Bromaldehyde **7**; allgemeine Arbeitsvorschrift:

Pyridiniumchlorochromat (**6**; 32.3 g, 0.15 mol) wurde mit MgSO₄ (~10 g) innig vermischt und in CH₂Cl₂ (300 mL) suspendiert. Unter gutem Rühren wurde nun eine Lösung von EtOH (4.6 g, 0.1 mmol) in CH₂Cl₂ (~30 mL) rasch zugetropft. Nach 90 min Rühren wurde der gesamte, braunschwarze Reaktionsansatz in trockenem Et₂O (800 mL) gegossen und der zurückgebliebene, zähe schwarze Feststoff mehrmals mit Et₂O (je 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Kieselgel filtriert und das Filtrat vom Lösungsmittel befreit. Das zurückbleibende, grün-gelbe Öl konnte durch Kugelrohrdestillation gereinigt werden.

8-Bromooctanal (7a): Aus **6a** (10.4 g, 0.05 mol); Ausbeute: 7.4 g (71%). Farblose Flüssigkeit von süßlich, fruchtigem Geruch; bp 82–86°C/0.5 Torr.

¹H NMR (60 MHz, CDCl₃): δ = 1.1–2.0 (m, 10 H, 5CH₂), 2.3–2.5 (m, 2 H, CH₂CHO), 3.5 (t, ³J = 6 Hz, 2 H, CH₂Br), 9.8 (s, 1 H, CHO).

9-Bromnonanal (7b): Aus **6b** (22.3 g, 0.1 mol); Ausbeute: 18.8 g (85%). Farbloses, etwas zähes Öl von leicht süßlichem Geruch; bp 105–110°C/0.5 Torr.

¹H NMR (60 MHz, CDCl₃): δ = 1.1–2.0 (m, 12 H, 6CH₂), 2.3–2.6 (m, 2 H, CH₂CHO), 3.4 (t, ³J = 7 Hz, 2 H, CH₂Br), 9.8 (s, 1 H, CHO).

10-Bromdecanal (7c): Aus **6c** (23.7 g, 0.1 mol); Ausbeute: 20.5 g (87%). Farbloses, schwach süßlich riechendes Öl; bp 106–110°C/0.1 Torr [Lit.¹⁴ bp 128–130°C/3 Torr].

¹H NMR (60 MHz, CDCl₃): δ = 1.1–2.3 (m, 14 H, 7CH₂), 2.4 (m, J = 6 Hz, 2 H, CH₂CHO), 3.4 (t, ³J = 7 Hz, 2 H, CH₂Br), 9.8 (s, 1 H, CHO).

ω -Bromacetale **9**; allgemeine Arbeitsvorschrift:

ω -Halogenaldehyd **7** (50 mmol) und Ethylenglycol (6.2 g, 0.1 mol) wurden in trockenem Toluol (150 mL) gelöst. Man gab TsOH (~0.3 g) hinzu und erhitze am Wasserabscheider unter Rückfluß, bis sich kein Reaktionswasser mehr bildete. Nach dem Abkühlen wurde mit verdünnter Sodalösung und Wasser gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Rotationsverdampfer abgezogen. Der Rückstand wurde durch Destillation gereinigt.

2-(7-Bromheptyl)-1,3-dioxolan (9a): Aus **7a** (7.3 g, 35.3 mmol); Ausbeute: 7.5 g (83%); bp 110–113°C/0.05 Torr.

¹H NMR (60 MHz, CDCl₃): δ = 1.2–2.1 (m, 12 H, 6CH₂), 3.4 (t, ³J = 5 Hz, 2 H, CH₂Br), 3.7–4.1 (m, 4 H, OCH₂CH₂O), 4.85 (t, ³J = 4 Hz, 1 H, OCHO).

2-(8-Bromooctyl)-1,3-dioxolan (9b): Aus **7b** (18.8 g, 85.0 mmol); Ausbeute: 17.8 g (79%). Hellgelbes Öl; bp 110–113°C/0.2 Torr.

¹H NMR (CDCl₃): δ = 1.2–2.3 (m, 14 H, 7CH₂); 3.5 (t, ³J = 6 Hz, 2 H, CH₂Br), 3.8–4.1 (m, 4 H, OCH₂CH₂O), 5.0 (t, ³J = 4 Hz, 1 H, OCHO).

2-(9-Bromnonyl)-1,3-dioxolan **9c**: Aus **7c** (20.5 g, 87.0 mmol); Ausbeute: 19.9 g (82%). Hellgelbes zähes Öl; bp 130–134°C/0.2 Torr [Lit.¹⁵ bp 109–113°C/0.017 Torr].

¹H NMR (60 MHz, CDCl₃): δ = 1.1–2.1 (m, 16 H, 8 CH₂), 3.5 (t, ³J = 6 Hz, 2 H, CH₂Br), 3.8–4.1 (m, 4 H, OCH₂CH₂O), 4.9 (t, ³J = 4 Hz, 1 H, OCHO).

(R)-Hydroxyacetale [(R)-11]; allgemeine Arbeitsvorschrift:

Magnesiumspäne (0.60 g, 25 mmol) wurden mit wenig absolutem THF übergossen und mit wenig Jod angeätzt. Nun wurde das entsprechende ω-Bromacetal **9** (20 mmol) in THF (10 mL) gelöst und so zugetropft, daß der Ansatz schwach siedete. Man ließ noch 30 Min bei 60° rühren, kühlte auf 0°C ab und fügte eine Spatelspitze CuI hinzu. Nach 15 Min bei 0°C wurde langsam eine Lösung von (R)-1,2-Epoxypropan (**10**,¹⁶ 2.0 mL, 28 mmol) in THF (20 mL) gelöst zugetropft und noch 2 h bei 0°C gerührt. Man ließ auf RT kommen, fügte gesättigte Ammoniaklösung zu und trennte die organische Phase ab. Die wäßrige Phase wurde mehrmals mit Et₂O extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet. Der nach Abziehen des Lösungsmittels verbleibende Rückstand wurde destillativ und/oder durch Chromatographie gereinigt.

2-[(9-R)-Hydroxydecyl]-1,3-dioxolan [(R)-11a]: Aus Magnesiumspänen (0.91 g, 37.50 mmol), **9a** (7.50 g, 30.0 mmol) und **10** (2.44 g, 42.0 mmol); Ausbeute: 2.43 g (36%). Farblose, etwas ölige Flüssigkeit; bp 107–110°C/0.1 Torr; [α]_D –7.6° (c = 2.5, CHCl₃).

¹H NMR (60 MHz, CDCl₃): δ = 1.05–1.80 (m, 19 H, 8 CH₂, CH₃), 3.25–3.45 (m, 1 H, OH), 3.60–4.05 (m, 5 H, OCH₂CH₂O, CH₃CHO), 4.75–4.90 (m, 1 H, OCHO).

MS: m/z = 230 (M⁺).

2-[(10-R)-Hydroxyundecyl]-1,3-dioxolan [(R)-11b]: Aus Magnesiumspänen (0.75 g, 31.25 mmol), **9b** (6.80 g, 25.7 mmol) und **10** (2.50 mL, 35.7 mmol); Ausbeute: 4.20 g (69%). Hellgelbes, leicht bewegliches Öl; bp 105–110°C/0.1 Torr; [α]_D = –6.60° (c = 2.2, CHCl₃).

¹H NMR (60 MHz, CDCl₃): δ = 1.10 (d, ³J = 6 Hz, 3 H, CH₃), 1.15–1.90 (m, 19 H, 9 CH₂, OH), 3.65–4.05 (m, 5 H, OCH₂CH₂O, CH), 4.80 (t, ³J = 4 Hz, 1 H, OCHO).

MS: m/z = 244 (M⁺).

9-(1,3-Dioxolan-2-yl)-nonyltriphenylphosphoniumbromid (18):

ω-Bromacetal **9c** (19.9 g, 71.9 mmol) und PPh₃ (21 g, 80 mmol) wurden in trockenem Toluol (100 mL) gelöst und 96 h unter Rückfluß erhitzt. Man zog das Lösungsmittel weitgehend ab, löste den zähen, öligen Rückstand in möglichst wenig CH₂Cl₂ und tropfte ihn unter gutem Rühren in (~ 600 mL) trockenem Et₂O. Der ausfallende Niederschlag wurde abgesaugt, mit wenig Et₂O gewaschen und mehrere Stunden am Ölpumpenvakuum getrocknet; Ausbeute: 29.70 g (77%); hellgelbe Kristalle; mp 98°C.

¹H NMR (60 MHz, CDCl₃): δ = 1.10–2.50 (m, 16 H, 8 CH₂), 3.55–4.10 (m, 6 H, PCH₂, OCH₂CH₂O), 5.15–5.50 (m, 1 H, OCHO), 7.50–8.05 (m, 15 H_{arom}).

³¹P NMR (CDCl₃): δ = +24.12.

2-[(12R),(1'-R,S)-12-(1'-Ethoxyethyl)trideceny]-1,3-dioxolan [(R)-20]:

18 (16.00 g, 29.6 mmol) wurde unter Schutzgas in absolutes THF (100 mL) gegeben und eine Lösung von Natriumbis(trimethylsilyl)amid (5.50 g, 30.0 mmol) und absolutes THF (30 mL) langsam zugetropft. Man rührt 2.5 h und kühlte auf ca. –10°C ab. Nun wurde innerhalb von 2 h langsam eine Lösung von (R)-**19** (5.80 g, 36.0 mmol) in absolutem THF (30 mL) zugetropft und über Nacht unter Rühren auf RT erwärmt. Man zog das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer ab und extrahierte den verbliebenen hellrosa Rückstand mehrmals mit Hexan/Et₂O (3:1) (je 50 mL). Die vereinigten Extrakte wurden über Kieselgel 60 (~ 25.00 g) filtriert, das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand durch Chromatographie an Kieselgel 60 (Hexan/Et₂O, 10:1, R_f = 0.15) gereinigt; Ausbeute: 3.65 g (36%).

¹H NMR (60 MHz, CDCl₃): δ = 1.05–1.80 (m, 21 H, 3 CH₃,

6 CH₂), 1.85–2.45 (m, 6 H, 3 CH₂), 3.35–3.70 (m, 3 H, OCH₂CH₃, CHCH₃), 3.75–4.05 (m, 4 H, OCH₂CH₂O), 4.60–4.95 (m, 2 H, 2 OCHO), 5.25–5.65 (m, 2 H, HC=CH).

MS: m/z = 342 (M⁺).

2-[(12R),(1'R,S)-12-(1'-Ethoxyethyl)tridecyl]-1,3-dioxolan [(R)-21]:

NH₄OH · HCl (60.50 g, 1.00 mol) wurde in DMF (200 mL) gelöst. Man fügte unter Eiskühlung in mehreren Portionen pulverisiertes KOH (65.50 g, 1.17 mol) zu, wobei man jedesmal das Abklingen der exothermen Reaktion abwartete (ca. 15 min). Man rührte noch 30 min, saugte vom entstandenen KCl ab und wusch dann den Salzkuchen mit wenig DMF nach. Die vereinigten Filtrate wurden auf 0°C abgekühlt und EtOAc (43.3 mL, 0.442 mol) rasch zugefügt. Man rührte noch 20 min bei 0°C und überführte die Lösung in einen Tropftrichter.

(R)-**20** (1.27 g, 2.7 mmol) wurde in DMF (15 mL) gelöst und im Ölbad auf 100°C erwärmt. Zu dieser Lösung wurde nun langsam das oben beschriebene Hydroxylamin-Ethylacetatgemisch getropft. Nach beendetem Zutropfen wurde 2 h bei 100°C gerührt, die Lösung abgekühlt und der gesamte Ansatz in Wasser (150 mL) gegossen. Die wäßrige Phase wurde mehrfach mit Hexan/Et₂O (1:1) (100 mL) extrahiert, die vereinigten Extrakte über Na₂SO₄ getrocknet, das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abgezogen und das verbleibende hellgelbe Öl einer Kugelrohrdestillation unterworfen; Ausbeute: 1.19 g (94%). Farbloses, etwas zähes Öl; bp 129–133°C/0.08 Torr.

¹H NMR (60 MHz, CDCl₃): δ = 1.00–1.65 (m, 31 H, 3 CH₃, 11 CH₂), 3.54–3.75 (m, 3 H, OCH₂CH₃, CHCH₃), 3.75–4.05 (m, 4 H, OCH₂CH₂O), 4.70–4.95 (m, 2 H, 2 OCHO).

MS: m/z = 344 (M⁺).

2-[(12R)-Hydroxytridecyl]-1,3-dioxolan [(R)-22]:

(R)-**21** (1.19 g, 3.46 mmol) wurde in Aceton (17 mL) gelöst. Man fügte eine Mischung aus 0.1 N-HCl (6.5 mL) und Wasser (1 mL) zu und rührte 4 h bei RT. Das Aceton wurde weitgehend abgezogen und der Rest mit CH₂Cl₂ (4 × 50 mL) extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden über Na₂SO₄ und etwas NaHCO₃ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Es verbleibt ein farbloses Öl, welches beim Trocknen an der Ölpumpe erstarrt; Ausbeute: 0.96 g (91%). Weißer, wachsartiger Feststoff; mp 75–79°C; [α]_D –4.40° (c = 1.30, CHCl₃).

¹H NMR (60 MHz, CDCl₃): δ = 1.15 (d, J = 6 Hz, 3 H₃, CH₃), 1.05–1.80 (m, 20 H, 10 CH₂), 2.10–2.55 (m, 3 H, OH, CH₂), 3.65–4.10 (m, 5 H, OCH₂CH₂O, CHCH₃), 4.75–5.00 (m, 1 H, OCHO).

2-[(ω-1R)-Carboxymethenylidetriphenylphosphoran]alkyldioxolane (R)-13 und (R)-23; allgemeine Arbeitsvorschrift:

Hydroxyacetale **11** bzw. (R)-**22** (10.0 mmol) wurde unter Schutzgas in absolutem Toluol (50 mL) gelöst. Man gab Ketenylidetriphenylphosphoran (**12**)⁶ (3.00 g, 10.0 mol) zu und erhitzte 24 h auf 80°C. Nach dem Abkühlen wurde das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand mehrere Stunden an der Ölpumpe getrocknet. Zum Zweck der Analyse wurde eine Probe durch Chromatographie an Kieselgel 60 (Et₂O/CH₂Cl₂, 1:1) gereinigt.

2-[(9R)-Carboxymethenylidetriphenylphosphoran]decyl-1,3-dioxolan (**13a**): Aus (R)-**11a** (2.40 g, 10.7 mmol) und **12** (3.20 g, 10.7 mmol); Ausbeute: 5.43 g (95%). Orangerotes, zähes Öl; [α]_D –23.1° (c = 1.56, Toluol).

¹H NMR (60 MHz, CDCl₃): δ = 1.10–1.95 (m, 19 H, CH₃, 8 CH₂), 3.55–4.20 (m, 6 H, OCH₂, CH₂O, CHCH₃, PCH), 4.85–5.10 (m, 1 H, OCHO), 7.35–8.10 (m, 15 H_{arom}).

³¹P NMR (CDCl₃): δ = +16.5, +18.4.

2-[(10R)-Carboxymethenylidetriphenylphosphoran]undecyl-1,3-dioxolan [(R)-13b]: Aus (R)-**11b** (4.10 g, 16.8 mmol) und **12** (5.10 g, 16.9 mmol); Ausbeute: 7.00 g (76%). Orange gelbes, zähes Öl; [α]_D –22.80° (c = 1.85, Toluol).

¹H NMR (60 MHz, CHCl₃): δ = 1.15 (d, ³J = 6 Hz, 3 H, CH₃), 1.05–2.00 (m, 8 H, 4 CH₂), 3.60–4.00 (m, 6 H, OCH₂CH₂O,

CHCH₃, PCH), 4.85 (t, ³J = 4 Hz, 1 H, OCHO), 7.33–8.05 (m, 15H_{arom}).

¹³P NMR (CDCl₃): δ = +16.8, 18.8.

2-[(12*R*)-Carboxymethenylidientriphenylphosphoran]tridecyl-1,3-dioxolan (*R*)-**23**: Aus (*R*)-**22** (0.86 g, 3.16 mmol) und **12** (0.59 g, 3.16 mmol); Ausbeute: 1.27 g (95%). Rot-oranges, äußerst zähes Öl, [α]_D –19.6° (c = 0.95, Toluol).

¹H NMR (60 MHz, CDCl₃): δ = 1.05–1.85 (m, 23 H, CH₃, 10CH₂), 2.00–2.65 (m, 2 H, CH₂), 3.60–4.20 (m, 6 H, OCH₂CH₂O, CHCH₃, PCH), 4.60–5.00 (m, 1 H, OCHO), 7.45–8.05 (m, 15H_{arom}).

³¹P NMR (CDCl₃): δ = +16.7, 18.7.

Herstellung des für die Cyclisierung verwendeten Puffers:

1 L Pufferlösung enthält: LiOH (1.84 g), 85 % H₃PO₄ (2.84 g), AcOH (1.48 g) und H₃BO₃ (1.52 g). Man löste zuerst H₃BO₃ in der entsprechenden Menge destillierten Wassers auf, füllte das feste LiOH zu und gab nach Erhalt einer klaren Lösung die flüssigen Komponenten zu.

(*E*)-α,β-ungesättigte Macrolide (*R*)-**15**, (*R*)-**16** und (*R*)-**24**; allgemeine Arbeitsvorschrift:

(*R*)-**13** bez. (*R*)-**23** (5.0 mmol) wurde in einem Gemisch aus Aceton (15 mL) und Wasser (2.5 mL) gelöst. Man gab langsam 1 N-HCl (10 mL) zu und ließ 24 h rühren. Der Ansatz wurde in einen Dosiertropftrichter überführt und mit Aceton/Wasser (4:1) auf ca. 100 mL aufgefüllt. Diese Mischung wurde nun langsam (1 Tropfen/10 sec) in ein gut gerührtes 2-Phasen-System aus Puffer (0.8 L) (siehe oben) und Toluol (300 mL) getropft. Man ließ noch 2 h nachregieren, trennte die organische Schicht ab und extrahierte die wäßrige Phase mit Toluol (3 × 150 mL). Die vereinigten Toluolphasen wurden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abgezogen. Der verbleibende orange-gelbe Rückstand wurde mehrmals mit Hexan/Et₂O (3:1) (je 30 mL) extrahiert und die vereinigten Extrakte über Kieselgel 60 (50.00 g) filtriert. Das Lösungsmittel wurde abgezogen und der Rückstand einer Kugelrohrdistillation unterzogen.

(12*R*,2*E*)-Tridec-2-en-12-olid [(*R*)-**15**]: Aus **13a** (5.40 g, 10.3 mmol); Ausbeute: 0.68 g (30%). Farbloses, intensiv nach Moschus riechendes Öl, bp 80–85°C/0.05 Torr, [α]_D –27.30° (c = 1.65, EtOH).

IR (Film): ν = 1715 cm⁻¹ (CO).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.15 (d, ³J = 6 Hz, 3 H, CH₃), 1.10–1.80 (m, 14 H, 7CH₂), 2.05–2.45 (m, 2 H, =CCH₂), 4.80–5.25 (m, 1 H, CHCH₃), 5.85 (dt, ³J = 16 Hz, ⁴J = 1 Hz, 1 H, =CHCO), 7.05 (dt, ³J = 16 Hz, ³J = 7 Hz, 1 H, CH₂CH=).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 20.5 (CH₃), 23.9 (CH₂), 24.8 (CH₃), 25.1 (CH₂), 26.1 (CH₂), 26.7 (CH₂), 27.1 (CH₃), 27.8 (CH₂), 34.5 (CH₂), 69.5 (CH), 133.1 (C=C), 144.4 (C=C), 171.6 (CO).

MS (70 eV): *m/z* = 210 (M⁺).

(13*R*,2*E*)-Tetradec-2-en-13-olid [(*R*)-**16**]: Aus (*R*)-**13b** (7.00 g); Ausbeute: 1.50 g (6.78 mmol), (53%). Farbloses, harzig, würzig riechendes Öl; bp 79–83°C/0.2 Torr, [α]_D –24.1° (c = 1.85 CHCl₃).

IR (Film): ν = 1710 cm⁻¹ (CO).

¹H NMR (400 MHz) (CDCl₃): δ = 1.15 (d, ³J = 7 Hz, 3 H, CH₃), 1.05–1.80 (m, 16 H, 8CH₂), 2.05–2.46 (m, 2 H, C=CCH₂), 4.80–5.15 (m, 1 H, CHCH₃), 5.85 (dt, ³J = 16 Hz, ⁴J = 2 Hz, 1 H, =CHCO), 6.90 (dt, ³J = 16, 7 Hz, 1 H, CH₂CH=).

¹³C NMR (100 MHz) (CDCl₃): δ = 20.7 (CH₃), 24.8 (CH₃), 25.1 (CH₂), 26.1 (CH₂), 26.3 (CH₂), 26.7 (CH₂), 27.1 (CH₂), 27.4 (CH₂), 27.6 (CH₂), 34.7 (CH₂), 69.3 (CH), 133.1 (CH=C), 145.6 (C=C), 171.4 (CO).

MS (70 eV): *m/z* = 224 (M⁺).

(15*R*,2*E*)-Hexadec-2-en-15-olid [(*R*)-**24**]: Aus (*R*)-**23** (1.40 g, 2.44 mmol); Ausbeute: 0.54 g (82%). Farbloses, würzig riechendes Öl, das in der Kühltruhe erstarrt; [α]_D –29.7° (c = 1.35, CHCl₃).

IR (Film): ν = 1720 cm⁻¹ (CO).

¹H NMR (400 MHz): δ = 1.10 (d, ³J = 7 Hz, 3 H, CH₃), 1.05–1.85

(m, 18 H, 9CH₂), 1.95–2.45 (m, 4 H, 2CH₂), 4.80–5.15 (m, 1 H, CHCH₃), 5.80 (dt, ³J = 16 Hz, ⁴J = 1 Hz, 1 H, =CHCO), 6.95 (dt, ³J = 16, 7 Hz, 1 H, CH₂CH=).

MS (70 eV): *m/z* = 252 (M⁺).

[(ω-1)-*R*]-Methyl)macrolide **1**, **2** und **3**; allgemeine Arbeitsvorschrift:

Der α,β-ungesättigte Macrolid (*R*)-**15**, (*R*)-**16** bzw. (*R*)-**24** (2 mmol) wurde in absolutem EtOAc (25 mL) gelöst. Man fügte 10%iges Pd auf Aktivkohle (0.10 g) hinzu und hydrierte an einer Niederdruckhydrierapparatur mit Gasburette bis zur Aufnahme der berechneten Menge H₂. Man ließ noch über Nacht rühren, verdrängte H₂ durch N₂ und rührte erneut 30 min. Der Katalysator wurde über Celite abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abgezogen. Der Rückstand wurde einer Kugelrohrdistillation oder einer Chromatographie an Kieselgel 60 unterzogen.

(12*R*)-Tridecan-12-olid (**1**): Aus (*R*)-**15** (0.62 g, 2.91 mmol); Ausbeute: 0.55 g (88%). Farbloses, nach Moschus riechendes Öl; bp 76–80°C/0.05 Torr; [α]_D –17.5° (c = 1.95 EtOH) [Lit.¹ [α]_D –20.8° (c = 0.125, CHCl₃)].

IR (Film): ν = 1730 cm⁻¹ (CO).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.20 (d, ³J = 6.4 Hz, 3 H, CH₃), 1.23–1.49 (m, 14 H, 7CH₂), 1.61–1.74 (m, 4 H, 2CH₂), 2.22–2.45 (m, 2 H, COCH₂), 4.94–5.01 (m, 1 H, CHCH₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 20.6 (CH₃), 22.9 (CH₂), 24.4 (CH₂), 24.5 (CH₂), 25.0 (CH₂), 25.3 (CH₂), 26.0 (CH₂), 26.4 (CH₂), 26.7 (CH₂), 34.9 (CH₂), 34.0 (CH₂), 70.9 (CH), 173.6 (CO).

MS (70 eV): *m/z* = 212 (M⁺), 194, 168, 125, 111.

(13*R*)-Tetradecan-13-olid (**2**):

Aus (*R*)-**15** (1.00 g, 4.46 mmol) durch Chromatographie an Kieselgel 60 (Hexan/Et₂O, 20:1); R_f = 0.55; Ausbeute: 0.79 g (78%). Farbloses, würzig riechendes Öl, das in der Kühltruhe zu einer wachsartigen Masse erstarrt; [α]_D –34.0° (c = 0.9 CHCl₃) [Lit.¹ [α]_D –33.8° (c = 1.035, CHCl₃), Lit.² [α]_D –34.5° (c = 1.64, CHCl₃)].

IR (Film): ν = 1720 cm⁻¹ (CO).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.20 (d, ³J = 7 Hz, 3 H, CH₃), 1.50–1.60 (m, 18 H, 8CH₂), 1.65–1.85 (m, 2 H, CH₂), 2.15–2.50 (m, 2 H, CH₂CO), 4.80–5.05 (m, 1 H, CHCH₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 20.5 (CH₃), 22.1 (CH₂), 23.9 (CH₂), 24.1 (CH₂), 25.0 (CH₂), 25.5 (2CH₂), 26.0 (CH₂), 26.3 (CH₂), 26.5 (CH₂), 34.3 (CH₂), 34.8 (CH₂), 70.2 (CH₂), 173.4 (CO).

MS (70 eV): *m/z* = 226, 208, 183, 166, 124

(15*R*)-Hexadecan-15-olid (**3**): Aus (*R*)-**24** (0.51 g, 2.03 mmol). Nach Chromatographie an Kieselgel 60 (Hexan/Et₂O, 60:1, R_f = 0.25); Ausbeute: 0.48 g (93%). Farbloses, würzig riechendes Öl, das in der Kühltruhe erstarrt; [α]_D –18.9° (c = 1.06, CHCl₃) [Lit.¹ [α]_D –16.5° (c = 1.029, CHCl₃)].

IR (Film): ν = 1735 cm⁻¹ (CO).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.21 (d, ³J = 6.4 Hz, 3 H, CH₃), 1.26–1.43 (m, 20 H, 10CH₂), 1.49–1.61 (m, 2 H, CH₂), 1.67–1.75 (m, 2 H, CH₂), 2.24–2.36 (m, 2 H, CH₂CO), 4.94–4.98 (m, 1 H, CHCH₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 20.3 (CH₃), 24.2 (CH₂), 24.9 (CH₂), 25.6 (CH₂), 25.7 (CH₂), 25.9 (CH₂), 26.1 (CH₂), 26.5 (CH₂), 27.2 (CH₂), 27.4 (CH₂), 27.7 (CH₂), 34.7 (CH₂), 35.8 (CH₂), 70.5 (CH), 73.5 (CO).

MS (70 eV): *m/z* = 254 (M⁺), 236, 210, 152, 125, 111.

- (1) Kaiser, R.; Lamparsky, D. *Helv. Chim. Acta* **1978**, *61*, 2671.
- (2) Voss, G.; Gerlach, H. *Helv. Chim. Acta* **1983**, *66*, 2294.
- (3) Bestmann, H.J.; Kellermann, W.; Pecher, B. *Synthesis* **1993**, 149.
- (4) Bestmann, H.J.; Sandmeier, D. *Angew. Chem.* **1975**, *87*, 630. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1975**, *14*, 634. Bestmann, H.J.; Sandmeier, D. *Chem. Ber.* **1980**, *113*, 274. Bestmann, H.J.; Schmidt, M.; Schobert, R. *Synthesis* **1988**, 48

- (5) Bestmann, H.J.; Schmid, G.; Sandmeier, D. *Chem. Ber.* **1980**, *113*, 912.
- (6) Bestmann, H.J.; Schobert, R. *Angew. Chem.* **1983**, *95*, 810; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1983**, *22*, 780.
Bestmann, H.J.; Schobert, R. *Synthesis* **1989**, 419.
- (7) Bestmann, H.J.; Joachim, G.; Lengyel, I. *Tetrahedron Lett.* **1966**, 335.
Zeliger, H.J.; Snyder, J.P.; Bestmann, H.J. *Tetrahedron Lett.* **1966**, 2199.
- (8) Bestmann, H.J.; Stransky, W.; Vostrowsky, O. *Chem. Ber.* **1976**, *109*, 1694.
- (9) Hungerbühler, E.; Seebach, D.; Wasmuth, D. *Helv. Chim. Acta* **1981**, *64*, 1467.
- (10) Wade, P.A.; Amin, N.V. *Synth. Commun.* **1982**, *12*, 287.
- (11) Maurer, B.; Grieder, A. *Helv. Chim. Acta* **1977**, *60*, 1155.
- (12) Butenandt, A.; Hecker, E.; Kopp, M.; Kopp, W. *Liebigs Ann. Chem.* **1962**, *658*, 39.
- (13) Pattison, F.L.M.; Stothers, J.B.; Woolford, R.G. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 2259.
- (14) Chuit, P.; Boelsing, F.; Hausser, J.; Malet, G. *Helv. Chim. Acta* **1926**, *9*, 1076.
- (15) Gensler, W.J.; Marshall, J.P.; Langone, J.J.; Chen, J.C. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 118.
- (16) hergestellt nach: Johnston, B.D.; Slessor, K.N. *Can. J. Chem.* **1959**, *57*, 233.