

187. Eine neue Synthese von Muscon und *Exalton*®. Die Enamin-Route der Ringerweiterungsreaktion

von Stefan Bienz¹⁾ und Manfred Hesse*

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

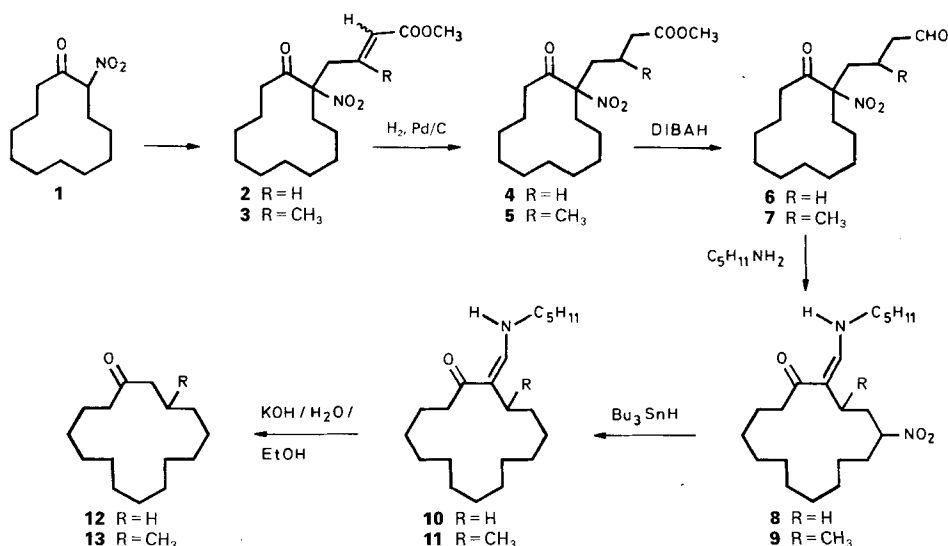
(26. VIII. 88)

A New Synthesis of Muscone and *Exalton*®. The Enamine Approach of Ring-Enlargement Reaction

Key reaction in the synthesis of the title compounds is the treatment of the aldehydes **6** and **7** (obtained from **1**) with a primary amine, e.g. pentylamine, in EtOH at room temperature. After stirring overnight, the products **8** and **9**, respectively, are obtained in good yields. Both are enlarged by three ring members and can be transformed to *Exalton*® (**12**) and (±)-muscone, (**13**), respectively.

Für die beiden 15gliedrigen Ketone *Exalton*® (**12**) und (±)-Muscon (**13**) sind eine grosse Anzahl verschiedenster Synthesen bekannt ([1a] bzw. [1b]). Vorteilhaft erscheinen solche Synthesen, die als Ausgangsmaterial das billige Cyclododecanon verwenden und durch Ringerweiterungsreaktionen die fehlenden drei Ringglieder einfügen. Im folgenden stellen wir ein solches Verfahren vor.

Schema



¹⁾ Teil der Dissertation von St. B., Universität Zürich, 1987.

Ausgehend von 2-Nitrocyclododecanon (**1**) [2] wurde durch Pd(O)-katalysierte Alkylierung 4-(1-Nitro-2-oxocyclododecyl)-2-butensäure-methylester (**2**) [3] und daraus durch katalytische Hydrierung **4** und durch Diisobutylaluminium-hydrid(DIBAH)-Reduktion schliesslich der Aldehyd **6** hergestellt [4] (*Schema*). Analog zu **2** war 3-Methyl-4-(1-nitro-2-oxocyclododecyl)-2-butensäure-methylester (**3**) hergestellt worden [3].

Die katalytische Hydrierung (H_2 , 5% Pd/C) von **3** lieferte in guter Ausbeute den gesättigten Ester **5** als Gemisch zweier Diastereoisomerer im Verhältnis von *ca.* 3:1. Letzteres entspricht dem (*E/Z*)-Verhältnis von **3** und lässt darauf schliessen, dass die Hydrierung vermutlich stereospezifisch nur von einer Seite der Doppelbindung her erfolgte.

Reduktion der Methylester-Gruppe mit DIBAH ergab den Aldehyd **7** (66%; 74% bzgl. des umgesetzten **5**). Die niedrigere Ausbeute im Vergleich zu **4**→**6** (80% [5]) ist darauf zurückzuführen, dass im Fall von **5** vermehrt auch die Ring-Ketogruppe mitreduziert wurde. Die Reaktion musste deshalb frühzeitig, d. h. bevor alles Ausgangsmaterial reagiert hatte, abgebrochen werden.

Behandlung der Aldehyde **6** bzw. **7** mit Pentylamin in EtOH bei 23° führte über die entsprechenden, nicht isolierten Enamine zum ringerweiterten 2-(2-Azaheptyliden)-5-nitrocyclopentadecanon (**8**) bzw. dessen 3-Methyl-Derivat **9** in 90 bzw. 70% Ausbeute. Diese Modifikation einer Ringerweiterungsreaktion verläuft unter extrem milden Bedingungen²⁾.

Umwandlung der Enone **8** und **9** in die Ketone **12** bzw. **13** könnte entweder durch Hydrolyse und Deformylierung des vinylogen Amids, gefolgt von einer Reduktion der $CHNO_2$ - zur CH_2 -Gruppe erfolgen oder durch die umgekehrte Reaktionsfolge. Aufgrund der Erfahrungen bei einer früheren Synthese von *Exalton*® (**12**) und ($\pm$)-Muscon (**13**) haben wir der zweiten Möglichkeit den Vorzug gegeben.

Behandlung von **8** und **9** mit Bu_3SnH und 2,2'-Azobis(isobutyronitril) (= AIBN) [6] lieferte die Denitro-Verbindungen **10** bzw. **11** (37 bzw. 46%), die sich durch Kochen mit ges. KOH/EtOH direkt in die Zielverbindungen **12** (86%) und **13** (90%) überführen liessen. DC-Kontrolle dieser letzten Reaktion zeigte kein Zwischenprodukt, was darauf schliessen lässt, dass **12** und **13** entweder direkt unter Abspaltung von Pentylformamid entstanden sind, oder aber die Hydrolyse des vinylogen Amids bedeutend langsamer abläuft als die nachfolgende Deformylierungsreaktion (*retro-Claisen*-Reaktion).

Auf dem neuen Weg wurden *Exalton*® (**12**) und ($\pm$)-Muscon (**13**) ausgehend von 2-Nitrocyclododecanon (**1**) in Gesamtausbeuten von 21 bzw. 15% gewonnen.

Unser Dank gilt dem Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil

Allgemeines. Vgl. [7].

1. 2-(2-Azaheptyliden)-5-nitrocyclopentadecanon (**8**). Eine Lsg. von 1,73 g (5,86 mmol) **6** [4] wurde mit 0,83 ml (7,10 mmol) Pentylamin in 1 ml EtOH 15 h bei 23° gerührt und dann eingedampft. Chromatographie (Et_2O /Hexan 1:1): 1,93 g (90%) **8**, farbloses Öl, welches nach einiger Zeit kristallisierte, zwei Diastereoisomere ((*Z/E*) *ca.* 4:6). Schmp. 62,2–64,2° (EtOH/ H_2O). IR: 3410, 3000, 2930s, 2869, 1640s, 1590s, 1545s, 1455, 1445, 1375, 1340, 1270, 1230. 1H -NMR: 10,21–10,05 (*m*, *ca.* 0,4 NH, (*Z*)-Isomer, mit D_2O austauschbar); 7,39 (*d*, *J* = 13,9, *ca.* 0,6 CH(1')),

²⁾ Über diese Ringerweiterung werden wir später ausführlich berichten.

(*E*)-Isomer, mit D_2O $d \rightarrow s$; 6,58 (*d*, $J = 12,6$, *ca.* 0,4 CH(1'), (*Z*)-Isomer, mit D_2O $d \rightarrow s$; 5,23–5,01 (*m*, *ca.* 0,6 NH, (*E*)-Isomer, mit D_2O austauschbar); 4,61–4,23 (*m*, CH(5)); 3,34–3,12 (*m*, CH₂(3')); 2,88–2,56 (*m*, 1 H); 2,50–1,12 (*m*, 26 H); 0,96–0,81 (*m*, 6 H). ¹³C-NMR: 199,02, 197,58 (2*s*, C(1)); 154,26, 150,41 (2*d*, C(1')); 109,43, 101,51 (2*s*, C(2)); 86,92, 86,53 (2*d*, C(5)); 49,09, 48,88 (2*t*, C(3')); 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 (29 *t*); 14,08, 13,91 (2*q*, C(7')). EI-MS: 366 (12, M^+), 337 (22), 336 (96, $[M - NO]^+$), 321 (22), 320 (85, $[M - NO_2]^+$), 126 (23), 98 (22), 71 (26), 69 (30), 67 (22), 57 (32), 56 (24), 55 (52), 43 (100), 41 (63). Anal. ber. für C₂₁H₃₈N₂O₃ (366,55): C 68,81, H 10,45, N 7,64; gef.: C 68,81, H 10,40, N 7,43.

2. 3-Methyl-4-(1-nitro-2-oxocyclododecyl)butansäure-methylester (5). Eine Lsg. von 4,85 g (14,3 mmol) 3 [3] in 150 ml EtOH wurde mit 250 mg (5%) Pd/C versetzt und bei 23° und 1 atm H₂ hydriert. Nach 6 h war die H₂-Aufnahme beendet, es wurde über *Celite* filtriert und das Lsgm. abgedampft. Chromatographie (Et₂O/Hexan 1:4): 4,64 g (95%) 5, farblose Kristalle, zwei Diastereoisomere (*ca.* 3:1). Schmp. 80,6–86,8° (Et₂O/Hexan). IR (KBr): 2920*s*, 2855, 1735*s*, 1725*s*, 1720*s*, 1540*s*, 1465, 1450, 1430, 1405, 1365, 1355, 1325, 1285, 1245, 1220, 1200. ¹H-NMR: 3,65, 3,62 (2*s*, CH₃O); 2,86–2,69 (*m*, 1 H); 2,36–1,92 (*m*, 9 H); 1,59–0,75 (*m*, 18 H, darin 2*d* bei 0,97 und 0,77, $J = 6,3$, 5,9, CH₃–C(3)). ¹³C-NMR: 201,05, 200,77 (2*s*, C(2')); 172,52, 172,45 (2*s*, C(1)); 100,52, 100,21 (2*s*, C(1')); 51,55, 51,47 (2*q*, CH₃O); 42,69, 40,83, 38,38, 37,74, 31,97, 31,39, 29,91, 29,11, 26,41, 26,37, 26,21 (11 *t*); 25,63 (*d*, C(3), nur 1 Signal); 23,20, 23,14, 22,52, 22,47, 21,95, 21,73 (6 *t*); 21,68 (*q*, CH₃–C(3), *t*); 21,30, 21,26, 19,36, 18,95 (4 *t*); 18,46 (*q*, CH₃–C(3)). CI-MS: 342 ($[M + 1]^+$), 297, 295 ($[M - NO_2]^+$). Anal. ber. für C₁₈H₃₁NO₅ (341,45): C 63,32, H 9,15, N 4,10; gef.: C 63,56, H 9,41, N 4,38.

3. 3-Methyl-4-(1-nitro-2-oxocyclododecyl)butanal (7). Zu einer Lsg. von 4,0 g (11,7 mmol) 5 in 300 ml Toluol wurden bei –80° 10,5 ml (*ca.* 10,5 mmol) DIBAL-Lsg. (*ca.* 1*M* in Hexan) getropft. Nach beendeter Zugabe wurde mit 300 ml ges. *Seignette*-Salz-Lsg. versetzt, die wässr. Phase mit Et₂O extrahiert, die vereinigte org. Phase mit ges. *Seignette*-Salz-Lsg., H₂O und NaCl-Lsg. gewaschen, getrocknet und eingedampft. Chromatographie (Et₂O/Hexan 1:4): 0,44 g zurückisoliertes 5 und 2,4 g (66%; 74% bzgl. des umgesetzten 5) 7, farbloses Öl, zwei Diastereoisomere (*ca.* 1:1). IR (Film): 2940*s*, 2870, 2730, 1730*s*, 1540*s*, 1470, 1440, 1415, 1365, 1350, 1290, 1250, 1230, 1205. ¹H-NMR: 9,72–9,63 (*m*, CH(1)); 2,88–2,70 (*m*, 1 H); 2,42–1,96 (*m*, 9 H); 1,47–0,76 (*m*, 18 H, darin 2*d* bei 0,98 und 0,79, $J = 6,2$, 6,4). ¹³C-NMR: 201,16 (*s*, C(2')); 201,07 (*d*, C(1)); 200,89 (*s*, C(2')); 200,74 (*d*, C(1)); 100,42, 100,14 (2*s*, C(1')); 52,25, 50,19, 38,51, 37,99, 32,07, 31,45, 30,12, 29,24, 26,39, 26,34, 26,18 (11 *t*); 23,39, 23,23 (2 *d*, C(3)); 23,18, 23,13, 22,50, 21,91, 21,69, 21,31, 21,26, 19,31, 19,08 (9 *t*); 18,65 (*q*, CH₃–C(3)). CI-MS: 312 ($[M + 1]^+$), 265 ($[M - NO_2]^+$), 256. Anal. ber. für C₁₇H₂₉NO₄ (311,43): C 65,57, H 9,39, N 4,50; gef.: C 66,77, H 8,92, N 4,56.

4. 2-(2-Azaheptyliden)-3-methyl-5-nitrocyclopentadecanon (9). Analog Versuch 1 wurden 450 mg (1,44 mmol) 7 mit 0,20 ml (1,74 mmol) Pentylamin umgesetzt. Chromatographie (Et₂O/Hexan 1:1): 387 mg (70%) 9, drei Diastereoisomere (*ca.* 1:2:5). IR (Film): 3410 (br.), 2930*s*, 2855, 1635*s*, 1575 (br.), 1545*s*, 1450, 1375, 1330, 1270, 1230, 1200. ¹H-NMR: 10,64–10,38 (*m*, *ca.* 1 NH, mit D_2O austauschbar); 7,30, 6,68, 6,59 (3*d*, $J = 14,0$, 12,4, 12,8, CH(1'), mit D_2O $d \rightarrow s$); 4,44–4,22 (*m*, CH(5)); 3,27–3,10 (*m*, 2 H); 2,89–0,77 (*m*, 35 H). ¹³C-NMR: 198,26, 198,09, 196,82 (3*s*, C(1)); 151,07, 150,50 (2*d*, C(1')); 111,93, 105,29 (2*s*, C(2)); 87,08, 86,37, 85,76 (3*d*, C(5)); 49,20, 49,04, 48,68 (3*t*, C(3')); 40,90, 38,67, 37,95, 35,67, 35,08, 32,83, 31,64, 30,66, 30,56 (9 *t*); 29,41, 28,63 (2*d*, C(3)); 28,55, 28,49, 28,39, 28,08, 27,10, 26,95, 26,73, 26,43, 26,32, 26,19, 26,06, 25,67, 25,56, 25,47, 25,36, 25,28, 25,19 (17 *t*); 24,99 (*d*, C(3)); 24,53, 23,90, 23,30, 23,22, 22,76, 22,05 (6 *t*); 21,68, 18,87, 13,67 (3*q*, CH₃–C(3)). CI-MS: 381 ($[M + 1]^+$). Anal. ber. für C₂₂H₄₀N₂O₄ (380,58): C 69,43, H 10,59, N 7,36; gef.: C 69,34, H 10,57, N 7,48.

5. 2-(2-Azaheptyliden)cyclopentadecanon (10). Eine Lsg. von 270 mg (0,74 mmol) 8, 0,98 ml (3,69 mmol) Bu₃SnH und 97 mg (0,59 mmol) 2,2'-Azobis(isobutyronitril) (= AIBN = 2,2'-Dimethyl-2,2'-azobis[propanitril]) in 10 ml Toluol wurde 1 h unter Rückfluss gekocht und dann eingedampft. Chromatographie (*Lobar A*, Et₂O/Hexan 1:4): 88 mg (37%) 10, farbloses Öl, zwei Diastereoisomere ((*Z/E*) *ca.* 9:1). IR (Film): 3310 (br.), 2930*s*, 2860, 1730, 1645, 1570 (br.), 1460, 1440, 1380, 1330, 1290, 1270, 1230, 1200. ¹H-NMR: 10,12–9,93 (*m*, *ca.* 0,9 NH, mit D_2O austauschbar); 7,25 (*d*, $J = 13,7$, *ca.* 0,1 CH(1'), mit D_2O $d \rightarrow s$); 6,56 (*d*, $J = 12,3$, *ca.* 0,9 CH(1'), mit D_2O $d \rightarrow s$); 4,48–4,31 (*m*, *ca.* 0,1 NH, mit D_2O austauschbar); 3,23–3,06 (*m*, CH₂(3'), verändert sich mit D_2O); 2,49–2,00 (*m*, 4 H); 1,83–1,01 (*m*, 28 H); 0,91–0,82 (*m*, CH₃(7')). ¹³C-NMR (nur Hauptisomer): 199,86 (*s*, C(1)); 153,33 (*d*, C(1')); 104,49 (*s*, C(2)); 48,88 (*t*, C(3')); 37,86 (*t*); 31,07 (*t*, 2 C); 30,77, 28,67, 27,16, 26,93, 26,79 (5 *t*); 26,65 (*t*, 2 C); 26,07 (*t*); 25,84 (*t*, 2 C); 25,55, 23,87, 22,20 (3 *t*); 13,83 (*q*, C(7')). EI-MS: 321 (100, M^+), 264 (38, $[M - C_4H_9]^+$), 250 (31), 168 (21), 126 (45), 98 (24), 88 (22), 87 (43), 86 (37), 56 (24), 55 (46), 43 (68), 41 (57). Anal. ber. für C₂₁H₃₉NO (321,55): C 78,44, H 12,23, N 4,36; gef.: C 78,35, H 11,99, N 4,16.

6. 2-(2-Azaheptyliden)-3-methylcyclopentadecanon (11). Analog Versuch 5 wurden 260 mg (0,68 mmol) 9 mit 0,91 ml (3,42 mmol) Bu₃SnH und 90 mg (0,55 mmol) AIBN umgesetzt. Chromatographie (*Lobar B*, Et₂O/Hexan

1:20): 105 mg (46%) **11**, farbloses Öl, nur (Z)-Isomer. IR (Film): 3320 (br.), 2920s, 2850, 1725, 1705, 1645s, 1555, 1455, 1420, 1380, 1320, 1285, 1270, 1230, 1200. ¹H-NMR: 10,38–10,18 (m, NH); 6,59 (d, *J* = 12,3, CH(1')); 3,15 (q, *J* = 6,5, CH₂(3')); 2,77–2,47 (m, 2 H); 2,24–2,19 (m, 1 H); 1,86 1,12 (m, 28 H); 1,03 (d, CH₃–C(3)); 0,95–0,83 (m, CH₃(7')). ¹³C-NMR: 199,23 (s, C(1)); 151,16 (d, C(1')); 109,47 (s, C(2)); 49,02 (t, C(3')); 37,49, 36,93 (2 t); 31,29 (d, C(3)); 30,69, 28,58 (2 t); 27,14 (t, 2 C); 26,57, 26,25 (2 t); 26,12 (t, 2 C); 25,92, 25,78, 25,68, 23,74 (4 t); 22,45 (q, CH₃–C(3)); 22,10 (t); 13,71 (q, C(7')). CI-MS: 336 ([*M* + 1]⁺). Anal. ber. für C₂₂H₄₁NO (335,58): C 78,74, H 12,32, N 4,17; gef.: C 78,53, H 12,32, N 4,14.

7. *Cyclopentadecanon* (= *Exalton*[®]; **12**). Eine Lsg. von 85 mg (0,26 mmol) **10** und 3,0 g (54 mmol) KOH in 10 ml EtOH/H₂O 5:1 wurde 15 h unter Rückfluss gekocht. Nach Abdampfen des Lsgm. wurde in Et₂O aufgenommen, mit H₂O und ges. NaCl-Lsg. gewaschen, getrocknet und über Kieselgel filtriert: 51 mg (0,23 mmol) **12**. Spektroskopische Daten in Übereinstimmung mit [8], soweit dort angegeben. Schmp. 65,6–66,0° (MeOH/H₂O). IR (KBr): 2930s, 2855s, 1710s, 1460, 1445, 1410, 1370, 1285, 1275, 1265, 1250, 1210. ¹H-NMR: 2,42 (t, *J* = 6,6, CH₂(2), CH₂(15)); 1,72–1,58 (m, 4 H); 1,3 (br. s-artiges m, 20 H). ¹³C-NMR: 212,47 (s, C(1)); 41,98 (t, C(2), C(15)); 27,50, 26,70, 26,66, 26,36, 26,22, 23,36 (6 t, je 2 C). CI-MS: 449 ([2 *M* + 1]⁺), 225 ([*M* + 1]⁺). Anal. ber. für C₁₅H₂₈O (224,39): C 80,29, H 12,58; gef.: C 80,44, H 12,78.

8. 3-Methylcyclopentadecanon (= (±)-*Muscon*; **13**). Analog Versuch 7 wurden 110 mg (0,33 mmol) **11** mit 3,0 g (54 mmol) KOH umgesetzt. Das Produkt wurde über Kieselgel filtriert: 70 mg (90%) **13**. Spektroskopische Daten in Übereinstimmung mit [8], soweit dort angegeben. IR (Film): 2930s, 2860s, 1715s, 1460, 1410, 1370, 1275. ¹H-NMR: 2,48–1,99 (m, 5 H); 1,72–1,52 (m, 2 H); 1,30 (br. s-artiges m, 20 H); 0,94 (d, *J* = 6,6, CH₃). ¹³C-NMR: 211,88 (s, C(1)); 50,32, 41,99 (2 t); 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, CH₃). CI-MS: 239 ([*M* + 1]⁺). Anal. ber. für C₁₆H₃₀O (238,42): C 80,61, H 12,68; gef.: C 80,57, H 12,51.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] a) z. B. J. Carnduff, G. Eglinton, W. Mc Crae, R. A. Raphael, *Chem. Ind. (London)* **1960**, 559; H. H. Mathur, S. C. Bhattacharyya, *J. Chem. Soc.* **1963**, 3505; V. V. Dhekne, B. B. Ghatge, U. G. Nayak, K. K. Chakravarti, S. C. Bhattacharyya, *ibid.* **1962**, 2348; W. Mc Crae, *Tetrahedron* **1964**, 20, 1773; M. Julia, B. Badet, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1976**, 525; D. Villemin, *Tetrahedron Lett.* **1980**, 1715; B. M. Trost, T. R. Verhoeven, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 4743; T. Sato, T. Kawara, Y. Kokubu, T. Fujisawa, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1981**, 54, 945; G. B. V. Subramanian, A. Mehrotra, K. Mehrotra, *Chem. Ind. (London)* **1985**, 379; J. Cossy, J. P. Pete, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 2369; B. Milenkov, A. Guggisberg, M. Hesse, *Helv. Chim. Acta* **1987**, 70, 760; b) z. B. K. Biemann, G. Büchi, B. H. Walker, *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, 79, 5558; G. Ohloff, J. Becker, K. H. Schulte-Elte, *Helv. Chim. Acta* **1967**, 50, 705; A. Eschenmoser, D. Felix, G. Ohloff, *ibid.* **1967**, 50, 708; H. Nozaki, T. Mori, R. Noyori, *Tetrahedron Lett.* **1967**, 779; H. Nozaki, H. Yamamoto, T. Mori, *Can. J. Chem.* **1969**, 47, 1107; D. Felix, J. Schreiber, G. Ohloff, A. Eschenmoser, *Helv. Chim. Acta* **1971**, 54, 2896; R. Baker, B. N. Blackett, R. C. Cookson, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1972**, 802; B. M. Trost, J. E. Vincent, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 5683; J. Tsuji, T. Yamada, I. Shimizu, *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 5209; St. Bienz, M. Hesse, *Helv. Chim. Acta* **1987**, 70, 2146.
- [2] K. Kostova, M. Hesse, *Helv. Chim. Acta* **1984**, 67, 1713; W. Huggenberg, 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] St. Bienz, M. Hesse, *Helv. Chim. Acta* **1987**, 70, 2146.
- [6] N. Ono, H. Miyake, A. Kaji, *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 4997.
- [7] St. Bienz, A. Guggisberg, R. Wälschli, M. Hesse, *Helv. Chim. Acta* **1988**, 71, 1708.
- [8] E. Yoshi, S. Kimoto, *Chem. Pharm. Bull.* **1969**, 17, 629; M. Karpf, Dissertation, Universität Zürich, 1978.