

135. Eine neue Synthese von (±)-Dihydrorecifeolid

von Branimir Milenkov¹⁾ und Manfred Hesse*

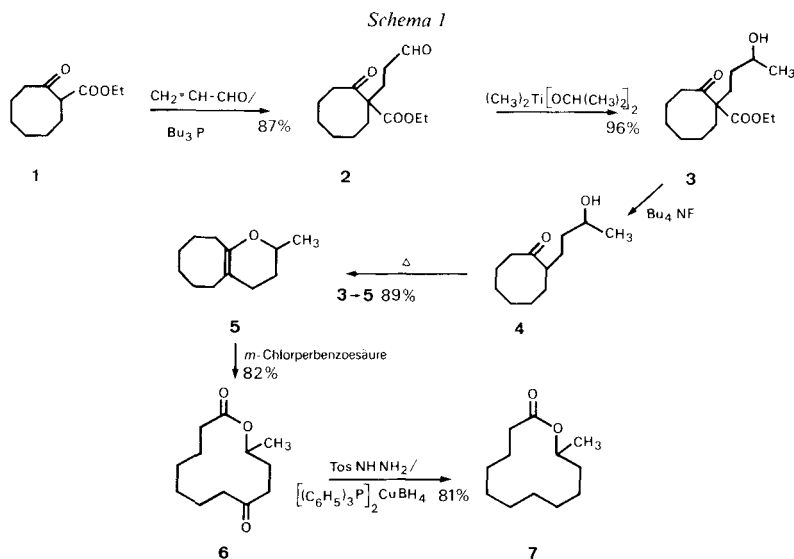
Organisch-chemisches Institut der Universität Zürich, Winterthurerstrasse 190, CH 8057 Zürich

(9.VI.86)

A New Synthesis of (±)-Dihydrorecifeolide

Ethyl 1-(2'-formylethyl)-2-oxocyclooctane-1-carboxylate (**2**) prepared by *Michael* reaction of ethyl 2-oxocyclooctane-1-carboxylate (**1**) was regioselectively methylated at the aldehyde group with $(\text{CH}_3)_2\text{Ti}[\text{OCH}(\text{CH}_3)_2]_2$ to give **3** (*Scheme 1*). The alcohol **3** was treated with Bu_4NF to give the deethoxycarbonylated product **4** which by distillation gave the bicyclic enol ether **5**. Oxidation (*m*-chloroperbenzoic acid) of **5** and reduction of the resulting oxolacton **6** yielded the title compound (±)-dihydrorecifeolide (**7**) in an overall yield of nearly 50%. Methylation of the aldehyde **2** with MeLi gave the ring-enlarged lacton **9** in poor yield (13%). The deethoxycarbonylation reaction **3** → **4** was studied in more detail (*Scheme 3*).

1. Synthese von (±)-Dihydrorecifeolid (7). – (*R*)-Recifeolid wurde als Produkt von *Cephalosporium recifei* isoliert [1]. Sein Dihydro-Derivat wurde in *Cryptolestes ferrugineus* gefunden [2]. Vor einiger Zeit haben wir über die Synthese von Dihydrorecifeolid (**7**) durch die Lacton-Variante der 'Zip'-Reaktion berichtet [3]. Im folgenden beschreiben wir



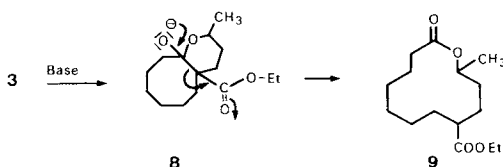
¹⁾ Teil der geplanten Dissertation von B. M., Gast des Instituts für Organische Chemie, Bulgarische Akademie der Wissenschaften, Sofia.

eine neue Synthese von **7**, die als wesentlichen Schritt eine oxidative Ringerweiterung beinhaltet.

Zur Synthese makrocyclischer Lactone wurden bisher als elektronenanziehende Gruppen NO_2 [3] [4], $\text{C}_6\text{H}_5\text{SO}_2$ [5] und CN [6] verwendet. Als weitere funktionelle Gruppe, die für die angegebene Reaktionsweise in Betracht zu ziehen ist, kommt die Alkoxy-carbonyl-Gruppe in Frage. Zur Abklärung der Reaktionsmöglichkeit wurde Verbindung **3** (Schema 1) synthetisiert.

Ausgehend von 2-Oxocyclooctan-1-carbonsäure-ethylester (**1**) [7] wurde zunächst **2** durch eine *Michael*-Reaktion ($\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CHO}/\text{Bu}_3\text{P}$) in 87% Ausbeute hergestellt. Die Methylierung der Aldehyd-Gruppe in **2** erforderte ein Reagens, welches die anwesenden Keton- und Ester-Gruppe nicht tangiert. Als Methode der Wahl kam dabei die Reaktion mit $(\text{CH}_3)_2\text{Ti}[\text{OCH}(\text{CH}_3)_2]_2$ [6] [8] in Frage, welche **3** in quantitativer Ausbeute lieferte. Aufgrund der ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren (vgl. *Exper. Teil*) handelt es sich bei **3** um ein Diastereoisomerengemisch.

Schema 2

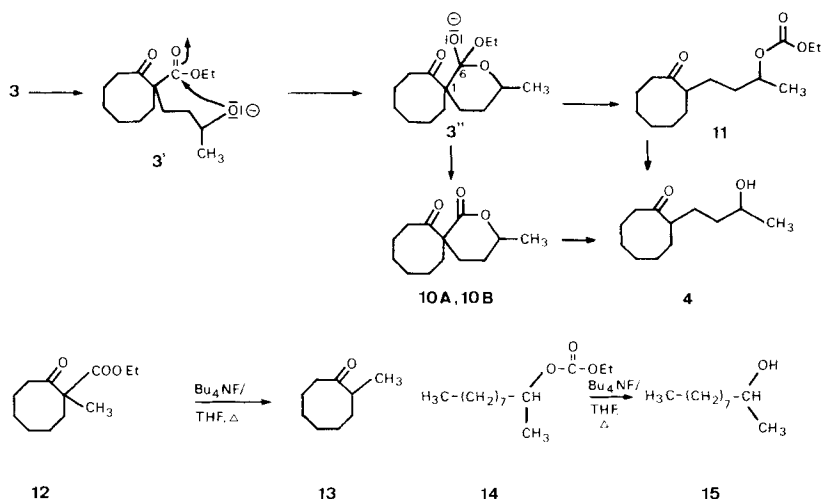


In Analogie zu den Ringerweiterungsreaktionen mit den NO_2 -, CN - und $\text{C}_6\text{H}_5\text{SO}_2$ -Gruppen wurde **3** mit Base behandelt. Ziel der Reaktion war die Bildung von 8-(Ethoxycarbonyl)-11-dodecanolid (**9**) über das Halbacetal-Anion **8** (Schema 2). Bei Verwendung verschiedener Basen wurde **9** jedoch nicht gebildet, sondern an dessen Stelle entstand das De(ethoxycarbonyl)-Derivat von **3**, nämlich **4**. Zur Diskussion der Transformation **3** $\rightarrow$ **4**, s. weiter unten. Wurde **3** mit 1,1 mmol $\text{Bu}_4\text{NF}/\text{THF}$ 3 h unter Rückfluss gekocht und das Reaktionsprodukt anschliessend chromatographiert, so wurde **4** in 81% Ausbeute isoliert. Bei Verzicht auf die Chromatographie und Destillation des Rückstands bildete sich das Dehydratisierungsprodukt **5** in 89% (bezogen auf **3**). Oxidation von **5** mit *m*-Chlorperbenzoesäure [9] ergab das von uns früher [3] hergestellte 8-Oxo-11-dodecanolid (**6**). Die Oxidation wurde in Gegenwart von wasserfreiem KF in CH_2Cl_2 ausgeführt [10], was eine etwas bessere Ausbeute als ohne KF ergab. Jedoch ist zu bemerken, dass in Gegenwart von KF die Reaktion kontrollierter abläuft. Eine deutliche Verbesserung bei der Reduktion der Keton-Gruppe in **6** zur CH_2 -Gruppe in **7** gelang durch Behandlung des Tosylhydrazons von **6** mit $[(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{P}]_2\text{CuBH}_4$. Dabei wurde **7** in 81% gebildet²⁾, was deutlich über den Literatur-Ausbeuten vergleichbarer Reaktionen liegt [3] [11]. Die Gesamtausbeute an **7** bezogen auf **1** betrug ca. 50%.

2. Deethoxycarbonylierung von 3 zu 4. – Wie erwähnt, wurde versucht, **3** unter wasserfreien Bedingungen in das Ringerweiterungsprodukt **9** umzulagern. Anstelle von **9** wurden je nach Reaktionsbedingung **4**, **10** oder **11** gebildet (Schema 3). Wurde **3** mit $\text{LiN}(\text{i-Pr})_2/\text{THF}$ behandelt, so entstand nach der Aufarbeitung **4** in 43% Ausbeute. Verbindung **4** wurde in 81% Ausbeute durch Kochen von **3** in THF mit 1,1 equiv.

²⁾ Wir vermuten, dass Spuren von MeOH die Ausbeute am Reduktionsprodukt senken.

Schema 3



Bu_4NF^3) gebildet. Wurde **3** bei 20° mit 2 equiv. Bu_4NF in THF behandelt, entstand ein Gemisch aus den Diastereoisomeren **10A** und **10B** (Hauptprodukt) sowie dem Carbonat **11** und Keton **4** als Nebenprodukte.

Bei der Verwendung von 0,1 equiv. Bu_4NF entstanden ebenfalls **10A/10B** sowie **11** (17%). Nach dem Aufarbeiten wurde das Rohprodukt zur Entfernung von H_2O und EtOH getrocknet und mit 1,1 equiv. Bu_4NF in THF 3 h unter Rückfluss gekocht. Dabei entstand ausschliesslich **4** in guter Ausbeute. Aus diesen Experimenten geht hervor, dass die Umwandlung **3** $\rightarrow$ **4** nicht durch eine Hydrolyse, gefolgt von Decarboxylierung erklärt werden kann, sondern dass mit Base zunächst das Alkoholat-Anion **3'** entsteht. Der Angriff des Alkoholat-Ions scheint ausschliesslich an der Estercarbonyl-Gruppe unter Bildung des Zwischenprodukts **3''** zu erfolgen, welches beide möglichen Abbauewege beschreiten kann: Durch Abspaltung von Ethanolat wird das Umesterungsprodukt 3-Methyl-2-oxaspiro[5,7]tridecan-1,7-dion (**10**) gebildet. Alternativ dazu kann eine *retro-Claisen*-Ester-Reaktion unter Spaltung der (C(1)–C(6))–Bindung eintreten, wobei der Kohlensäureester **11** entsteht. Beide Substanzen, **10A/10B** und **11** sind Vorstufen von **4**.

Das Diastereoisomerengemisch **10A/10B** ist ein β -Ketocarbonsäureester-Derivat. Wie verschiedentlich gezeigt wurde, lassen sich β -Ketocarbonsäureester unter Ausschluss von H_2O dealkoxycarbonylieren [13]. Diese Reaktionen erfolgen z. B. in Gegenwart tertiärer Stickstoffbasen wie 1,5-Diazabicyclo[4.3.0]non-5-en, 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan oder 3-Chinuclidinol in aprotischen Lösungsmitteln unter Rückfluss [14] oder in Gegenwart von Me_4NOAc in Hexamethylphosphorsäureamid bei 95 – 100° [15] [16] oder mit $\text{NaCN}/\text{Me}_2\text{SO}$ [16]. Über die Eignung von Bu_4NF in THF wurde bisher nichts berichtet. Zur Überprüfung dieses Reaktionsverhaltens wurden die Modellsubstanzen **12** und **14** synthetisiert und mit Bu_4NF in THF behandelt. Der β -Ketocarbonsäureethylester **12**, der analog [17] synthetisiert wurde, ging dabei in das Keton **13** (69%

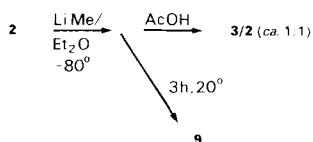
³⁾ Bu_4NF wurde wie üblich [6] getrocknet (6 h bei $60^\circ/10^{-5}$ Torr) und in abs. THF gelöst, vgl. auch [12].

Ausbeute bei 14 h Kochen unter Rückfluss über⁴⁾. Die Anwesenheit von Alkoholen bei der Deethoxycarbonylierungsreaktion hat keinen Einfluss auf die Produktbildung. Dies gilt auch für die Umwandlungsreaktion **14** → **15**. Auch aus dem Carbonat **14** liess sich durch Reaktion mit Bu₄NF/THF (Rückfluss) der Alkohol **15** herstellen. Allerdings war nach 12 h Reaktionszeit das Produktverhältnis **14/15** noch *ca.* 1:3⁴⁾. Die Reaktionen sowohl von **12** als auch von **14** verliefen einheitlich. Es ist anzunehmen, dass das F[−] die gleiche Funktion bei der Dealkoxycarbonylierung spielt wie bei den vorher erwähnten Beispielen die tertiären Amine, AcO[−] bzw. CN[−]. Aufgrund der Transformation **10A/10B** → **4** muss in mechanistischer Hinsicht F[−] an der Lacton-CO-Gruppe angreifen, was intermediär zur Bildung von FCOOR führen sollte.

Es sei noch erwähnt, dass *t*-BuOK/THF ebenfalls eine Umwandlung von **3** bewirkt. Dabei entstehen als Hauptprodukt das Carbonat **11** (40%) neben **10A,10B** (23%) und **4** (4%).

3. Bildung des Ringerweiterungsproduktes 9. – Durch Änderung der Methylierungsmethode des Aldehydes **2** konnte das Ringerweiterungsprodukt **9** gewonnen werden. Wenn **2** in Gegenwart von 1,3 equiv. MeLi/Et₂O bei −80° zu einer THF-Lösung von **2** gegeben wurde, so wurde nach Aufarbeitung mit AcOH das Methylierungsprodukt **3** und

Schema 4



der Aldehyd **2** im Verhältnis *ca.* 1:1 (GC; isolierte Menge 2:1) erhalten (Schema 4). Erhöhung oder Erniedrigung des MeLi-Anteils brachte keine höhere Ausbeute an **3**. Bei −95° bleibt mehr unreagierter Aldehyd übrig (*ca.* 1:2). Wurde die Reaktionstemperatur zwischen −50° und −60° gehalten, so resultierte ein Substanzgemisch, in dem u.a. **3**, **4**, **9** und **10B** nachgewiesen wurden. Wurde das Reaktionsgemisch von −80° auf 20° erwärmt und dann 3 h gerührt, so bildete sich **9** in Ausbeuten zwischen 13–16% neben sehr polaren, nicht identifizierten Verbindungen.

Die vorliegende Arbeit wurde in dankenswerter Weise vom Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung unterstützt.

Experimenteller Teil

Allgemeines. S. [3] [6]. Trocknung der org. Lsg. über MgSO₄.

1. 2-Oxocyclooctan-1-carbonsäure-ethylester (**1**) wurde nach [7] hergestellt. Ausbeute 90,5%, Reinheit 97,7% (GC). Es erwies sich aufgrund von IR und ¹H-NMR [18] als Keto/Enol-Gemisch (*ca.* 1:2 in CDCl₃). ¹³C-NMR: Keto-Form: 211,8 (s, C(3)); 172,8 (s, C(1)); 61,0 (t, C(1')); 57,2 (d, C(2)); 14,0 (q, C(2')); Enol-Form: 176,0 (s, C(1)); 170,0 (s, C(3)); 99,2 (s, C(2)); 60,0 (t, C(1')); 14,2 (q, C(2')); ferner: 41,5; 32,2; 29,9; 28,8; 28,6; 27,0; 26,5; 26,0; 25,6; 25,3; 24,6; 23,8.

⁴⁾ Die Reaktionsbedingungen wurden nicht optimiert.

2. *1-(2'-Formylethyl)-2-oxocyclooctan-1-carbonsäure-ethylester (2)*. Unter Ar wurden unter Rühren zu einer Lsg. von **1** (10,16 g, 51,3 mmol), Acrylaldehyd (3,36 g, 60 mmol) und abs. THF (70 ml) während 30 min bei 20° 0,38 ml (0,152 mmol) Bu₃P-Lsg. (hergestellt aus THF (10 ml) und Bu₃P (1 ml)) getropft. Nach 1 h wurde CH₃I (684 mg, 4,8 mmol) zugegeben und weitere 5 min gerührt, das Lsgm. i. V. abdestilliert, der Rückstand in Et₂O aufgenommen, mit H₂O gewaschen, getrocknet, das Lsgm. verdampft und der Rückstand destilliert: 11,28 g (86,6%) **2**, farbloses Öl, Sdp. 140–150°/0,005 Torr. IR (Film): 2935, 2860, 2730 (CHO), 1745 (COOEt), 1727 (CHO), 1710 (C=O). ¹H-NMR: 9,76 (t, J = 1,2, CHO); 4,30–4,07 (m, CH₃CH₂); 2,88–2,66 (m, 1 H); 2,66–2,24 (m, 5 H); 2,10–0,84 (m, 13 H), darin bei 1,25 (t, J = 7,2, CH₃CH₂). ¹³C-NMR: 212,0 (s, C=O); 201,1, 201,0 (2s, CHO); 171,5 (s, COOEt); 61,3 (d, CH₃CH₂); 61,0 (s, C(1)); 39,5; 38,9; 29,7; 29,0; 25,4; 24,1; 23,7; 23,1; 13,9 (q, CH₃CH₂). EI-MS: 254 (19, M⁺), 211 (32), 208 (15), 198 (22), 180 (31), 170 (13), 165 (45), 164 (20), 157 (13), 152 (43), 151 (15), 137 (39), 136 (13), 128 (12), 124 (25), 123 (13), 119 (16), 112 (14), 111 (64), 110 (21), 109 (72), 101 (14), 99 (20), 98 (55), 97 (25), 96 (25), 95 (38), 93 (15), 91 (14), 88 (24), 85 (17), 84 (18), 83 (51), 82 (16), 81 (41), 80 (14), 79 (23), 70 (14), 69 (42), 68 (17), 67 (63), 57 (17), 55 (97), 54 (16), 53 (28), 43 (32), 42 (25), 41 (100).

3. *1-(3'-Hydroxybutyl)-2-oxocyclooctan-1-carbonsäure-ethylester (3)*. Eine Lsg. von **2** (1,016 g, 4 mmol) in abs. THF (20 ml) unter Ar wurde unter Rühren bei –30° tropfenweise zu einer Lsg. von (CH₃)₂Ti(OCH(CH₃))₂ (6 mmol, hergestellt durch Zugabe von TiCl₄ (0,33 ml, 3 mmol) zu Ti(OCH(CH₃))₂ (0,88 ml, 3 mmol) in abs. THF (20 ml) bei 0° unter Ar; nach 20 min Rühren bei 20° wurde bei –70° MeLi (ca. 1,6M Lsg. in Et₂O; 5,3 ml, 13 mmol) zugetropft) gegeben und innerhalb von 30 min die Temp. auf –10° gesteigert. Nach weiteren 30 min wurde die Lsg. in eisgekühlte 1% wässr. HCl gegeben. Nach 5 min wurde mit Et₂O extrahiert, die org. Phase mit H₂O neutral gewaschen, getrocknet, eingedampft und der Rückstand destilliert: 1,04 g (96%) **3**, farbloses Öl, Sdp. 140–150°/5 × 10^{–5} Torr. IR (Film): 3520 (OH), 3430 (OH), 2935, 2880, 2865, 1740 (COOEt), 1725 (COOEt), 1710 (C=O). ¹H-NMR: 4,171; 4,167; 4,163 (3q, J₁ = J₂ = J₃ = 7,2, COOCH₂CH₃); 3,79 (sext., J = 6,2, H–C(3')); 2,85–0,84 (m, 23 H), darin bei 1,95 (s, OH, mit D₂O austauschbar); 1,24 (t, J = 7,2, COOCH₂CH₃); 1,2 (d, J = 6,2, CH₃(4')). ¹³C-NMR: 212,5, 212,4 (2s, C=O); 171,8 (s, COOEt); 68,0, 67,9 (2d, C(3')); 62,0 (s, C(1)); 61,1 (t, CH₃CH₂); 38,7; 34,13; 31,1; 29,0; 27,2; 25,5; 24,3; 23,3 (q, C(4')); 23,2; 23,1; 14,2; 14,0 (2q, CH₃CH₂). EI-MS: 270 (2, M⁺), 252 (2), 237 (2), 225 (9), 224 (10), 179 (11), 178 (8), 156 (13), 155 (100), 152 (13), 127 (56), 114 (35), 111 (16), 109 (53), 97 (14), 95 (28), 93 (13), 81 (48), 79 (18), 69 (24), 68 (16), 67 (40), 57 (12), 55 (58), 53 (17), 45 (36), 43 (45), 42 (12), 41 (61). Anal. ber. für C₁₅H₂₆O₄ (270,368): C 66,64, H 9,69; gef.: C 66,55, H 9,83.

4. *3-Methyl-2-oxaspiro[5.7]tridecan-1,7-dion (10)*. Eine Lsg. von **3** (540 mg, 2 mmol) in abs. THF (20 ml) wurde unter Ar mit einer Bu₄NF-Lsg. (0,085 ml, 0,1 mmol), hergestellt nach [6], versetzt und 1 h unter Rückfluss gerührt. Danach wurde über Kieselgel (Benzol/Et₂O 1:1) filtriert und eingedampft. Der Rückstand bestand aus **10** (Diastereoisomerengemisch ca. 1:1) und **11** (ca. 17%, vgl. *Exper. 5*). Durch Chromatographie (Kieselgel, Hexan/Et₂O, variierendes Verhältnis) wurden Fraktionen erhalten, aus denen **10B** auskristallisiert werden konnte. Verbindung **10A** wurde aus *Exper. 3* rein isoliert, wenn anstelle der Aufarbeitung mit 1% wässr. HCl das Gemisch i. v. auf ca. die Hälfte eingengt und dann mit 0,5% wässr. HCl wie üblich aufgearbeitet wurde.

Daten von 10A. Farbloses Öl, Sdp. 95–105°/4 × 10^{–5} Torr. IR (Film): 2940, 2870, 1725, 1705, 1470, 1450, 1190, 1085. ¹H-NMR: 4,50–4,31 (m, H–C(3)); 3,21, 3,19 (2t, J₁ = J₂ = 12, 1 H); 3,00–2,78 (m, 1 H); 2,74–2,54 (m, 1 H); 2,36–2,20 (m, 1 H); 2,20–0,70 (m, 15 H), darin bei 1,32 (d, J = 6,4, CH₃). ¹³C-NMR: 212,7 (s, C(7)); 170,8 (s, C(1)); 76,1 (d, C(3)); 58,8 (s, C(6)); 37,8; 32,8; 29,8; 27,9; 26,0; 24,2; 23,6; 23,3; 21,5 (q, CH₃). EI-MS: 224 (2, M⁺), 196 (5), 180 (10), 153 (10), 152 (16), 151 (28), 137 (28), 127 (75), 125 (21), 121 (17), 114 (57), 112 (14), 111 (19), 110 (12), 109 (68), 107 (10), 106 (28), 98 (12), 97 (15), 96 (13), 95 (29), 93 (14), 91 (14), 85 (12), 83 (15), 82 (14), 81 (69), 79 (28), 77 (24), 73 (13), 71 (22), 69 (28), 68 (16), 67 (48), 57 (21), 55 (52), 54 (22), 53 (30), 43 (36), 41 (100). Anal. ber. für C₁₃H₂₀O₃ (224,299): C 69,61, H 8,98; gef.: C 69,92, H 8,92.

Daten von 10B. Farblose Kristalle (Pentan), Schmp. 60,0–62,2°. IR (KBr): 2970, 2945, 2925, 2860, 1733, 1690, 1468, 1128, 938. ¹H-NMR: 4,52–4,30 (m, H–C(3)); 3,37, 3,35 (2t, J₁ = J₂ = 12, 1 H); 3,08, 2,78 (m, 1 H); 2,47, 2,40 (2t, J₁ = J₂ = 3,6, 1 H); 2,34–2,12 (m, 1 H); 2,04–0,74 (m, 15 H), darin bei 1,34 (d, J = 6,2, CH₃). ¹³C-NMR: 212,9 (s, C(7)); 170,1 (s, C(1)); 78,3 (d, C(3)); 57,9 (s, C(6)); 37,4; 34,5; 30,2; 28,7; 27,3; 25,9; 24,1 (2 C); 21,8 (q, CH₃). EI-MS: 224 (2, M⁺), 196 (7), 153 (12), 152 (11), 127 (100), 114 (96), 111 (19), 110 (12), 109 (84), 108 (9), 98 (15), 97 (11), 96 (12), 95 (21), 93 (10), 83 (13), 82 (14), 81 (73), 79 (21), 73 (23), 69 (24), 68 (21), 67 (47), 55 (73), 54 (21), 53 (25), 43 (40), 42 (19), 41 (83), 40 (14). Anal. ber. für C₁₃H₂₀O₃ (224,299): C 69,61, H 8,98; gef.: C 69,89, H 9,21.

5. *Kohlensäure-ethyl-[1-methyl-3-(2'-oxocyclooct-1'-yl)propyl]diester (11)*. Unter Rühren und Ar wurde zu einer Lsg. von **3** (1,62 g, 6 mmol) in abs. THF (30 ml) bei –70° eine *t*-BuOK-Lsg. (2,28 ml, 6 mmol; hergestellt aus sublimiertem *t*-BuOK (2,95 g) in THF (10 ml)) zugetropft, 15 min gerührt und danach mit einer Lsg. von AcOH in THF (2 ml, 1:1) aufgearbeitet. Das Gemisch wurde in H₂O gegeben, mit Et₂O extrahiert, die Et₂O-Phase mit H₂O

neutral gewaschen, getrocknet, das Lsgm. verdampft und der Rückstand chromatographiert (Kieselgel, Hexan/ Et_2O variierendes Verhältnis): 655 mg (40%) **11**; 312 mg (23%) **10B**, 50 mg (4%) **4**.

Daten von 11 (Diastereoisomergemisch *ca.* 1:1). Farbloses Öl, Sdp. $125\text{--}130^\circ/5 \times 10^{-3}$ Torr. IR (Film): 2990, 2940, 2865, 1745, 1705, 1470, 1450, 1375, 1270s. $^1\text{H-NMR}$: 4,82–4,60 (*m*, $\text{H-C}(1)$); 4,18 (*q*, $J = 7,2$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$); 2,70–2,24 (2*m*, $\text{H-C}(1')$, 2 $\text{H-C}(3')$); 2,14–1,12 (*m*, 20 H), darin bei 1,30 (*t*, $J = 7,2$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ (Einstrahlung bei 4,18)); 1,26, 1,25 (2*d*, $J = 6,2$, $\text{CH}_3\text{-C}(1)$ (Einstrahlung bei 4,71)). $^{13}\text{C-NMR}$: 219,5 (*s*, $\text{C}(2')$); 154,7 (*s*, O-C-O); 75,0, 74,6 (2*d*, $\text{C}(1)$); 63,6 (*t*, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$); 50,2, 50,1 (2*d*, $\text{C}(1')$); 42,4, 42,0 (2*t*, $\text{C}(3')$); 33,8; 33,5; 33,2; 32,6; 28,3; 27,6; 27,5; 27,3; 25,7; 25,53; 25,47; 25,1; 24,8 (2 C); 19,8, 19,6 (2*q*, $\text{CH}_3\text{-C}(1)$); 14,2 (*q*, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$). CI-MS: 271 ($[\text{M} + 1]^+$). EI-MS: 181 (11), 180 (10), 165 (5), 152 (5), 151 (11), 138 (6), 137 (7), 127 (10), 125 (7), 123 (11), 121 (5), 112 (8), 110 (8), 109 (19), 107 (6), 98 (25), 97 (14), 96 (15), 95 (29), 94 (8), 93 (8), 91 (11), 85 (5), 84 (15), 83 (20), 82 (16), 81 (37), 80 (7), 79 (15), 77 (6), 73 (6), 71 (10), 70 (8), 69 (31), 68 (27), 67 (51), 63 (10), 59 (5), 58 (5), 57 (17), 56 (11), 55 (92), 54 (28), 53 (17), 45 (32), 43 (40), 42 (21), 41 (100), 40 (9). Anal. ber. für $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{O}_4$ (270,368): C 66,64, H 9,69; gef.: C 66,46, H 9,89.

6. 2-(3'-Hydroxybutyl)cyclooctanon (**4**) und 10-Methyl-9-oxabicyclo[6.4.0]dodecan-1(8)-en (**5**). 6.1. Mit Bu_4NF . Unter Ar wurde **3** (1,08 g, 4 mmol) in abs. THF (40 ml) mit einer Bu_4NF -Lsg. (1,253 g, 4,8 mmol, hergestellt nach [6]) versetzt und 3 h unter Rückfluss gerührt. Danach wurde über Kieselgel (Et_2O) filtriert und eingedampft. Chromatographie (Kieselgel, Hexan/ Et_2O , variierendes Verhältnis) des Rückstandes ergab **4** (640 mg, 81%). Hellgelbes Öl, das bei Destillation in **5** übergang ($125\text{--}135^\circ/12$ Torr; aus 4,32 g **3** bildeten sich 2,56 g **5** (89%)).

Daten von 4. IR (Film): 3610, 3465, 2940, 2865, 1695. $^1\text{H-NMR}$: 3,86–3,64 (*m*, $\text{H-C}(3')$); 2,67–2,48 (*m*, $\text{H-C}(2)$); 2,48–2,22 (*m*, 2 $\text{H-C}(8)$); 2,14–1,11 (*m*, 18 H), darin OH, mit D_2O austauschbar und bei 1,17, 1,16 (2*d*, $J = 6,2$, CH_3). $^{13}\text{C-NMR}$: 220,2, 219,9 (2*s*, $\text{C}(1)$); 67,8, 67,7 (2*d*, $\text{C}(3')$); 50,63, 50,58 (2*d*, $\text{C}(2)$); 42,1; 41,9; 37,1; 36,9; 33,0; 32,8; 28,7; 28,4; 27,4; 27,3; 25,8; 25,7; 25,6; 25,5; 24,8; 23,5; 23,4 (2*q*, CH_3). EI-MS: 198 (2, M^+), 183 (2), 180 (18), 151 (20), 137 (14), 127 (18), 126 (12), 125 (12), 123 (22), 112 (11), 111 (13), 110 (16), 109 (35), 98 (55), 97 (29), 96 (22), 95 (36), 93 (10), 84 (29), 83 (34), 82 (28), 81 (52), 79 (17), 73 (13), 71 (29), 70 (15), 69 (41), 68 (36), 67 (64), 58 (20), 57 (19), 56 (16), 55 (100), 54 (28), 53 (15), 45 (59), 43 (38), 42 (21), 41 (95). Anal. ber. für $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}_2$ (198,306): C 72,68, H 11,18; gef.: C 72,56, H 11,17.

Daten von 5. Farbloses Öl, Sdp. $125\text{--}135^\circ/12$ Torr. IR (Film): 2930, 2860, 1687, 1468, 1450, 1175, 1138. $^1\text{H-NMR}$: 3,94–3,74 (*m*, $\text{H-C}(10)$); 2,23–1,72 (3*m*, $\text{CH}_2(2)$, $\text{CH}_2(7)$, $\text{CH}_2(12)$); 1,72–1,31 (*m*, 13 H), darin bei 1,25 (*d*, $J = 6,2$, CH_3). $^{13}\text{C-NMR}$: 148,8 (*s*, $\text{C}(8)$); 104,9 (*s*, $\text{C}(1)$); 70,9 (*d*, $\text{C}(10)$); 30,7; 30,3; 30,1; 30,0; 29,2; 29,1; 26,8; 26,6; 26,5; 24,7; 21,1 (*q*, CH_3). EI-MS: 180 (24, M^+), 152 (15), 151 (30), 138 (15), 137 (49), 125 (35), 112 (17), 109 (14), 97 (10), 95 (20), 81 (15), 79 (10), 69 (11), 67 (31), 55 (66), 54 (25), 53 (36), 43 (82), 42 (12), 41 (100), 40 (20). Anal. ber. für $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}$ (180,289): C 79,94, H 11,18; gef.: C 79,80, H 11,15.

Unter Ar wurde **3** (2,01 g, 7,44 mmol) in abs. THF (74,4 ml) mit einer Bu_4NF -Lsg. (18,8 ml, 14,9 mmol; hergestellt aus getrocknetem Bu_4NF (6,2 g in 30 ml THF)) versetzt und 2 h bei 20° gerührt. Danach wurde die Lsg. in 0,1% wässr. HCl gegeben, mit Et_2O extrahiert, die org. Phase 6mal mit H_2O gewaschen, getrocknet und eingedampft (H_2O und EtOH wurden durch Trocknung i.V. (3 h, 5×10^{-5} Torr) entfernt): 1,39 g Gemisch aus **10A/10B** (Hauptprodukt) sowie **11** und **4** als Nebenprodukte. Eine Lsg. von 680 mg (*ca.* 3 mmol) dieses Gemisches in THF (30 ml) wurde mit einer Bu_4NF -Lsg. (3,3 ml, 3,3 mmol; hergestellt aus getrocknetem Bu_4NF (5,342 g in 20,5 ml THF)) 3 h unter Rückfluss behandelt, dann über Kieselgel/ Et_2O filtriert und eingedampft. Chromatographie (Kieselgel, Hexan/ Et_2O , variierendes Verhältnis) des Rückstandes ergab **4** (459 mg, 64%).

6.2. Mit $\text{LiN}(i\text{-Pr})_2$. Zu einer Lsg. von $\text{LiN}(i\text{-Pr})_2$ (321 mg, 3 mmol) in THF (10 ml) wurde unter Rühren **3** (540 mg, 2 mmol) in 4 ml THF bei -70° unter Ar getropft, auf 20° erwärmt und 8 h gerührt. Die Lsg. wurde in 0,5% wässr. HCl gegeben, mit Et_2O extrahiert, die org. Phase mit H_2O neutral gewaschen, getrocknet, i.V. eingedampft und der Rückstand chromatographiert (Kieselgel, Hexan/ Et_2O , variierendes Verhältnis): **4** (169 mg, 43%).

7. 8-Oxo-11-dodecanolid (**6**). Zu einer Suspension von *m*-Chlorperbenzoesäure (1,28 g, 6,3 mmol, 85% Reinheit, vgl. [9]) in CH_2Cl_2 (10 ml) wurde bei 20° und Rühren unter Ar eine Lsg. von **5** (540 mg, 3 mmol) in CH_2Cl_2 (3 ml) zugetropft. Nach 5 min wurde Pentan (60 ml) zugegeben, das Gemisch filtriert, das Filtrat mit 7% NaHCO_3 -Lsg. gewaschen, getrocknet, das Lsgm. i.V. eingedampft und der Rückstand destilliert: 485 mg (76%) **6**. Farbloses Öl, Sdp. $80\text{--}85^\circ/5 \times 10^{-5}$ Torr. Kristallisation aus Pentan ergab 356 mg (56%) **6**. Schmp. $34,0\text{--}35,2^\circ$. Anal. ber. für $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_3$ (212,288): C 67,89, H 9,49; gef.: C 67,73, H 9,46.

Zu einer Lsg. von *m*-Chlorperbenzoesäure (2,347 g, 11,57 mmol; 85% Reinheit) in CH_2Cl_2 (68 ml) wurde KF (787 mg, 13,57 mmol; 1 h bei $100^\circ/0,001$ Torr aktiviert [10]) zugegeben und 15 min gerührt. Danach wurde eine Lsg. von **5** (814 mg, 4,52 mmol) in CH_2Cl_2 (4,5 ml) zugetropft. Nach 1 h wurde das Gemisch filtriert, der Niederschlag mit CH_2Cl_2 gewaschen, die vereinigten Filtrate mit KF (787 mg) 30 min gerührt, filtriert, das Lsgm. i.V. einge-

dampft und der Rückstand destilliert: **6** (789 mg, 82%). Daten mit denjenigen eines früher von uns hergestellten Präparates übereinstimmend [3].

8. (±)-*Dihydrorecifeiolid* (= *11-Dodecanolid*; **7**). Zu einer Lsg. von **6** (212 mg, 1 mmol) in MeOH (2 ml) wurde TsNHNH₂ (205 mg, 1,1 mmol) gegeben und 40 min unter Rückfluss geführt. Danach wurde das Lsgm. eingedampft und der Rückstand 3 h bei 5×10^{-5} Torr von MeOH befreit. Das Tosylhydrazon von **6** wurde in CHCl₃ (11,3 ml) gelöst, mit (Ph₃P)₂CuBH₄ (724 mg, 1,2 mmol) versetzt [19], 4 h unter Rückfluss gekocht, CHCl₃ i.V. eingedampft und der Rückstand 6mal mit je 6 ml Hexan ausgekocht. Die vereinigten Hexan-Extrakte wurden i.V. eingedampft, der Rückstand 2mal mit je 6 ml Pentan und 2mal mit je 4 ml Et₂O extrahiert, das Lsgm. abgedampft und der Rückstand destilliert: 160 mg (81%) **7**. Farbloses Öl, Sdp. 65–70°/0,001 Torr. Anal. ber. für C₁₂H₂₂O₂ (198,304): C 72,68, H 11,18; gef.: C 72,75, H 10,99. Dieses Präparat stimmt in allen seinen Eigenschaften mit einem früher hergestellten (±)-*Dihydrorecifeiolid* überein [3].

9. *1-Methyl-2-oxocyclooctan-1-carbonsäure-ethylester* (**12**). Zu einer Lsg. von **1** (3,564 g, 18 mmol) und CH₃I (2,556 g, 18 mmol) in CHCl₃ (13,5 ml) wurde unter Rühren Bu₄NOH (11,7 ml, 18 mmol; 40% Lsg. in H₂O) zugegeben. Nach 15 min wurde das Gemisch in H₂O gegeben, mit CHCl₃ extrahiert, mit H₂O gewaschen, getrocknet und CHCl₃ abgedampft. Der Rückstand wurde 2mal mit Hexan gekocht, filtriert und das Hexan abgedampft. Das so erhaltene Rohprodukt wurde chromatographiert (Kieselgel, Hexan/Et₂O, variierendes Verhältnis): **12** (3,042 g, 80%). Farbloses Öl, Sdp. 95–100°/0,4 Torr. IR (Film): 2935, 2860, 1740, 1710, 1470, 1450, 1250, 1225. ¹H-NMR: 4,30, 4,02 (*m*, COOCH₂CH₃); 2,94–2,74 (*m*, 1 H); 2,68, 2,46 (*m*, 1 H); 2,40–2,22 (*m*, 1H); 2,04–1,18 (*m*, 14 H), darin bei 1,32 (*s*, CH₃–C(1)) und bei 1,23 (*t*, *J* = 7,2, COOCH₂CH₃); 1,14–0,82 (*m*, 1 H). ¹³C-NMR: 213,3 (*s*, C=O); 173,2 (*s*, COOEt); 61,2 (*t*, COOCH₂CH₃); 58,3 (*s*, C(1)); 38,6; 31,5; 29,4; 25,6; 24,1; 23,5; 17,7 (*q*, CH₃–C(1)); 14,0 (*q*, COOCH₂CH₃). EI-MS: 217 (7, *M*⁺), 167 (26), 166 (97), 139 (22), 138 (36), 124 (14), 115 (24), 113 (11), 112 (17), 111 (25), 110 (21), 109 (13), 102 (50), 98 (35), 97 (19), 96 (21), 95 (24), 88 (14), 87 (71), 84 (13), 83 (18), 82 (13), 81 (20), 74 (29), 70 (17), 69 (75), 68 (12), 67 (18), 57 (18), 56 (14), 55 (87), 43 (79), 42 (35), 41 (100).

10. *2-Methylcyclooctan-1-on* (**13**) aus **12**. Unter Ar wurde **12** (424 mg, 2 mmol) mit einer Bu₄NF-Lsg. (3 ml, 3 mmol; hergestellt aus getrocknetem Bu₄NF (5,342 g in 20,5 ml THF)) versetzt, 14 h unter Rückfluss gekocht und die Reaktion mit GC verfolgt. Danach wurde das Gemisch in H₂O gegeben, mit Et₂O extrahiert, die org. Phase mit H₂O gewaschen, getrocknet und destilliert: **13** (194 mg, 69%). Farbloses Öl, Sdp. 100–110°/12 Torr. IR (Film): 2930, 2855, 1700, 1465, 1450. ¹H-NMR: 2,72–2,51 (*m*, H–C(2)); 2,51, 2,35 (*m*, 2 H–C(8)); 2,08–1,00 (*m*, 13 H), darin bei 1,06 (*d*, *J* = 6,8, CH₃). ¹³C-NMR: 220,1 (*s*, C=O); 45,3 (*d*, C(2)); 40,4; 33,2; 27,0; 26,6; 25,7; 24,6; 16,8 (*q*, CH₃). EI-MS: 140 (20, *M*⁺), 112 (16), 98 (80), 97 (24), 96 (11), 84 (16), 83 (37), 81 (20), 71 (12), 70 (20), 69 (42), 68 (18), 67 (16), 58 (42), 57 (19), 56 (46), 55 (90), 54 (17), 43 (100), 42 (57), 41 (84).

11. *Kohlensäure-ethyl-(1-methylnonyl)diester* (**14**). Zu einer Lsg. von 2-Decanol (1,58 g, 10 mmol) und Pyridin (869 mg, 11 mmol) in CH₂Cl₂ (20 ml) wurde unter Ar bei –20° Chlorameisensäure-ethylester (1,085 g, 10 mmol) innerhalb von 10 min zugetropf. Die Temp. wurde in 30 min bis 0° erhöht und das Kühlbad entfernt. Danach wurde das Gemisch 1,5 h bei 20° gerührt, in 0,5% wässr. HCl gegeben, mit Et₂O extrahiert, mit H₂O gewaschen, getrocknet, das Lsgm. verdampft und der Rückstand chromatographiert (Kieselgel, Benzol): 2,127 g (92%) **14**. Farbloses Öl, Sdp. 80–90°/5 × 10^{–3} Torr. IR (Film): 2930, 2860, 1745, 1470, 1375, 1265. ¹H-NMR: 4,84–4,64 (*m*, CH₂OCOO); 4,18 (*q*, *J* = 7,2, COOCH₂CH₃); 1,76, 1,12 (*m*, 20 H); 0,98–0,78 (*m*, 3 H). ¹³C-NMR: 154,8 (*s*, OCOO); 75,1 (*d*, CHOCOO); 63,4 (*t*, OCOOCH₂CH₃); 35,9; 31,8; 29,4 (CH₂); 29,1; 25,2; 22,6; 19,8 (*q*, CH₃); 14,2 (*q*, CH₃); 14,0 (*q*, CH₃). CI-MS: 231 (15, [*M* + 1]⁺), 91 (100).

12. *Deethoxycarbonylierung von 14*. Unter Ar wurde **14** (230 mg, 1 mmol) mit einer Bu₄NF-Lsg. (3 ml, 3 mmol; hergestellt aus getrocknetem Bu₄NF (7,94 g in 30,4 ml THF)) versetzt und unter Rückfluss gekocht (Reaktionskontrolle mit GC). Nach 12 h wurde das Gemisch in 0,5% wässr. HCl gegeben, mit Et₂O extrahiert, mit H₂O gewaschen, getrocknet und das Lsgm. eingedampft: 179 mg **14/15** im Verhältnis 1:3. Die Identität von **15** wurde durch DC, GC-Vergleichsprobe und GC/MS bestimmt.

13. *Methylierung von 2 mit MeLi. Herstellung von 3*. Zu einer Lsg. von **2** (1,016 g, 4 mmol) in abs. THF (20 ml) wurden unter Ar bei –80° bis –75° unter Rühren MeLi (*ca.* 1,6M Lsg. in Et₂O; 2,12 ml, 5,2 mmol) innerhalb von 10 min zugetropf und 30 min⁵⁾ bei dieser Temp. gerührt. Danach wurde eine Lsg. aus AcOH (0,4 ml) und abs. THF (0,4 ml) zugetropf, das Gemisch in H₂O gegeben, mit Et₂O extrahiert, getrocknet und das Lsgm. abgedampft. Chromatographie (Kieselgel, Hexan/Et₂O, variierendes Verhältnis) des Rückstandes ergab neben **2** (330 mg, 32%) **3** (720 mg, 67%).

⁵⁾ Bei Verlängerung der Reaktionszeit auf 45 min entstanden **2** in 30% und **3** in 49% Ausbeute.

14. 8-Ethoxycarbonyl-11-dodecanolid (**9**). Zu einer Lsg. von **2** (1,016 g, 4 mmol) in abs. THF (20 ml) wurden unter Ar bei -80° unter Rühren MeLi (ca. 1,6M Lsg. in Et₂O; 2,12 ml, 5,2 mmol) innerhalb von 10 min getropft und 30 min bei dieser Temp. gerührt. Danach wurde die Temp. langsam auf 0° erhöht, das Kühlbad entfernt und das Gemisch 3 h bei 20° gerührt. Es wurde wieder auf 0° gekühlt, mit 0,2 ml AcOH versetzt, in H₂O gegeben, mit Et₂O extrahiert und getrocknet. Das Lsgm. wurde abgedampft und der Rückstand chromatographiert (Kieselgel, Benzol/Et₂O und Hexan/Et₂O, jeweils variierende Verhältnisse): 144 mg (13%) **9**. Farbloses Öl, Sdp. $90-95^{\circ}/5 \times 10^{-5}$ Torr. IR (Film): 2935, 2865, 1735, 1730, 1465, 1450, 1250, 1175, 1150. ¹H-NMR: 5,29–4,98 (m, H–C(11)); 4,24–4,06 (m, COOCH₂CH₃); 3,72–3,66 (m, 0,3 H); 2,80–2,60 (m, 0,7 H); 2,60–1,04 (m, 22 H), darin bei 1,26, 1,25 (2t, $J = 7$, COOCH₂CH₃ (Einstrahlung bei 4,1)); 1,24, 1,23 (2d, $J = 6,2$, CH₃–C(12) (Einstrahlung bei 5,1)). ¹³C-NMR (Diastereoisomengemisch): 176,4, 176,2, 174,0, 173,4 (4s, C(1) bzw. COOEt); 70,8, 68,5 (2d, C(11)); 60,1 (t, COOCH₂CH₃); 41,4, 40,3 (2d, C(8)); 36,0; 33,6; 31,7; 30,3; 28,0; 27,0; 26,3; 25,3; 24,8; 24,0; 23,7; 23,6; 23,4; 23,0; 21,85; 21,8; 19,8, 18,7 (2q, C(12)); 14,3 (q, COOCH₂CH₃). EI-MS: 270 (3, M^{+}), 252 (3), 225 (23), 224 (11), 196 (26), 180 (17), 179 (12), 178 (10), 155 (55), 152 (32), 142 (48), 141 (22), 135 (18), 127 (42), 114 (33), 109 (33), 101 (22), 98 (25), 96 (24), 95 (40), 83 (21), 81 (50), 73 (23), 69 (35), 68 (33), 67 (43), 55 (87), 43 (60), 41 (100).

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] R. F. Vesonder, F. H. Stodola, L. J. Wickerham, J. J. Ellis, W. K. Rohwedder, *Can. J. Chem.* **1971**, *49*, 2029.
- [2] J. W. Wong, V. Verigin, A. C. Oehlschlager, J. H. Borden, H. D. Pierce, A. M. Pierce, L. Chong, *J. Chem. Ecol.* **1983**, *9*, 451.
- [3] K. Kostova, M. Hesse, *Helv. Chim. Acta* **1984**, *67*, 1713.
- [4] K. Kostova, A. Lorenzi-Riatsch, Y. Nakashita, M. Hesse, *Helv. Chim. Acta* **1982**, *65*, 249; H. Stach, M. Hesse, *ibid.* **1986**, *69*, 85.
- [5] V. Bhat, R. C. Cookson, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1981**, 1123.
- [6] B. Milenkov, M. Süsse, M. Hesse, *Helv. Chim. Acta* **1985**, *68*, 2115.
- [7] *Org. Synth., Coll. Vol.* **1973**, *5*, 198.
- [8] M. T. Reetz, *Topics Curr. Chem.* **1982**, *106*, 1; D. Seebach, B. Weidmann, L. Widler, 'Modern Synthetic Methods', Salle-Sauerländer, Aarau, 1983, Vol. 3, p. 217; M. T. Reetz, K. Kessler, S. Schmidtberger, B. Wenderoth, R. Steinbach, *Angew. Chem.* **1983**, *95*, 1007.
- [9] I. J. Borowitz, G. J. Williams, L. Gross, H. Beller, D. Kurland, N. Siciu, V. Bandurco, R. D. G. Rigby, *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 581; I. J. Borowitz, V. Bandurco, M. Heyman, R. D. G. Rigby, S.-N. Ueng, *ibid.* **1973**, *38*, 1234.
- [10] F. Camps, J. Coll, A. Messeguer, M. A. Pericàs, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 3895; F. Camps, J. Coll, A. Messeguer, F. Pujol, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 5402; *Chem. Lett.* **1983**, 971.
- [11] M. Ikeda, K. Ohno, M. Takahashi, K. Homma, T. Uchino, Y. Tamura, *Heterocycles* **1983**, *20*, 1005.
- [12] R. K. Sharma, J. L. Fry, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 2112; D. P. Cox, J. Terpinski, W. Lawrynowicz, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 3216; M. Hesse, H. Schmid, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1966**, *696*, 85.
- [13] A. P. Krapcho, *Synthesis* **1982**, *805*, 893.
- [14] D. H. Miles, B.-S. Huang, *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 208.
- [15] B. M. Trost, T. R. Verhoeven, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 4743.
- [16] W. S. Johnson, C. A. Horbert, B. E. Ratcliffe, R. D. Stipanovic, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 6188.
- [17] A. Brändström, U. Junggren, *Acta Chem. Scand.* **1969**, *23*, 2204.
- [18] S. J. Rhoads, J. C. Gilbert, A. W. Decora, T. R. Garland, R. J. Spangler, M. J. Urbigkit, *Tetrahedron* **1963**, *19*, 1625; S. J. Rhoads, C. Pryde, *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 3212; S. J. Rhoads, *ibid.* **1966**, *31*, 171.
- [19] G. W. J. Fleet, P. J. C. Harding, M. J. Whitcombe, *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 4031.