

Schema 1. Bz = Benzoyl. A) $\text{BzCl}/\text{Pyridin}$; B) 1. Ag-Triflat, 2. $\text{Ac}_2\text{O}/\text{Pyridin}$; C) 80% $\text{CHCl}_2\text{COOH}/\text{HOAc}$; D) $\text{PhCHO}/\text{ZnCl}_2$; E) 1. CF_3COOH , 2. $\text{BzCl}/\text{Pyridin}$; F) $\text{HBr}/\text{HOAc}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$; G) 1. CF_3COOH , 2. NaOMe/MeOH . Alle Benzylidenverbindungen sind *exo-endo*-Isomergemische hinsichtlich der Konfiguration des Acetal-Kohlenstoffatoms des Dioxolanrings.

Eingegangen am 31. Mai 1983 [Z 403]

[1] P. Albersheim, B. S. Valent, *Cell. Biol.* 78 (1978) 627.

[2] P. Albersheim, persönliche Mitteilung.

[3] P. J. Garegg, T. Norberg, *Acta Chem. Scand.* B33 (1979) 116; P. J. Ga-

regg, B. Lindberg, T. Norberg, *ibid.* B33 (1979) 449.

[4] P.-E. Jansson, L. Kenne, H. Liedgren, B. Lindberg, J. Lönngren, *Chem. Commun. Univ. Stockholm* 1976, No. 8.

[5] J. K. Sharp, P. Albersheim, persönliche Mitteilung.

Neue Synthese makrocyclischer Lactone

Von Hans Jürgen Bestmann* und Rainer Schobert

Professor Karl Winnacker zum 80. Geburtstag gewidmet

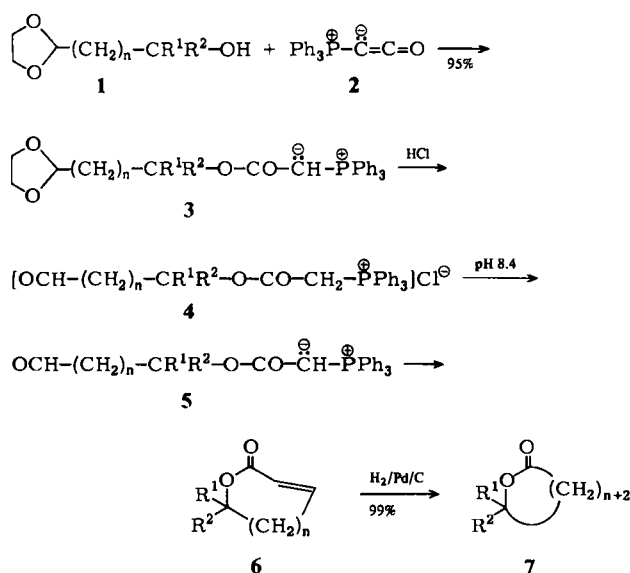
Das leicht zugängliche Ketenylidentriphenylphosphoran $2^{[1]}$ reagiert mit Acetalen langkettiger Hydroxyaldehyde 1

[*] Prof. Dr. H. J. Bestmann, R. Schobert

Institut für Organische Chemie der Universität Erlangen-Nürnberg
Henkestraße 42, D-8520 Erlangen

zu Yliden 3. Löst man diese in der äquivalenten Menge 0.1 N wässriger HCl , so bilden sie Phosphoniumsalze 4 unter Abspaltung der Acetalgruppe. Beim langsamen Eintropfen einer Lösung von 4 in einen Puffer (pH 8.4) entstehen Ylide 5, die sich durch intramolekulare Wittig-Reaktion^[2] in α,β -ungesättigte makrocyclische Lactone 6 umwandeln (Tabelle 1). Die Cyclisierung verläuft in Einklang mit unseren Vorstellungen über den Mechanismus der Wittig-Reaktion *E*-selektiv^[3] (gaschromatographisch bestimmter

Anteil am *Z*-Isomer 5–8%). **6** wird zu den gesättigten Lactonen **7** reduziert; **7f** ist Exaltolid, **7g** ein weiterer Naturstoff aus Galbanumöl (Schema 1).



Schema 1.

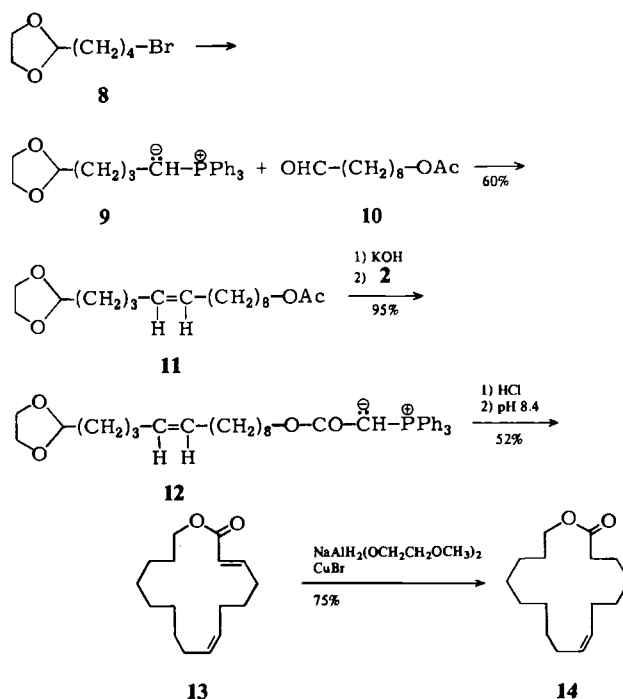
Tabelle 1. Makrocyclische Lactone **6** [a].

6	n	R ¹	R ²	Ausb. [%] [b]	Kp [°C/Torr] [c]
a	7	H	H	65	58/0.01
b	7	H	CH ₃	60	50/0.05 (K)
c	7	H	<i>n</i> -C ₃ H ₇	60	81/0.01
d	7	CH ₃	C ₂ H ₅	55	74–76/0.01 (K)
e	9	H	H	65	78.5/0.02
f	11	H	H	60	76–78/0.05 (K)
g	11	H	CH ₃	60	100/0.05

[a] Eine Lösung von 10 mmol (3.02 g) **2** und 10 mmol **1** in 100 mL wasserfreiem Toluol wird unter Rückfluß erhitzt (prim., sec. bzw. tert. Alkohole **2**, **3** bzw. **10** d). Nach Abdampfen des Lösungsmittels gibt man zum öligen Rückstand (3) 101 mL 0.1 N, mit N₂ gesättigter wäßriger HCl (bei längeren Ketten mit 5% Tetrahydrofuran), läßt die Lösung 1 h bei RT stehen und tropft sie dann (20 mL pro h) zu einem gut durchrührten Zweiphasengemisch von 2 L wäßrigem Puffer (3.68 g LiOH, 5.68 g 85proz. H₃PO₄, 2.96 g Eisessig, 3.04 g B(OH)₃) und 1 L Toluol. Die Phasen werden getrennt; die wäßrige Phase wird mit Toluol gewaschen und die organische Phase über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels chromatographiert man den Rückstand über 20 g Silicagel 60 mit 200 mL Hexan/Ether (1:1); das Eluat wird eingedampft und im Vakuum destilliert. [b] Ausbeute bezogen auf **3**. [c] (K) bedeutet Reinigung durch Kugelrohrdestillation; angegeben ist die Temperatur des Luftbades.

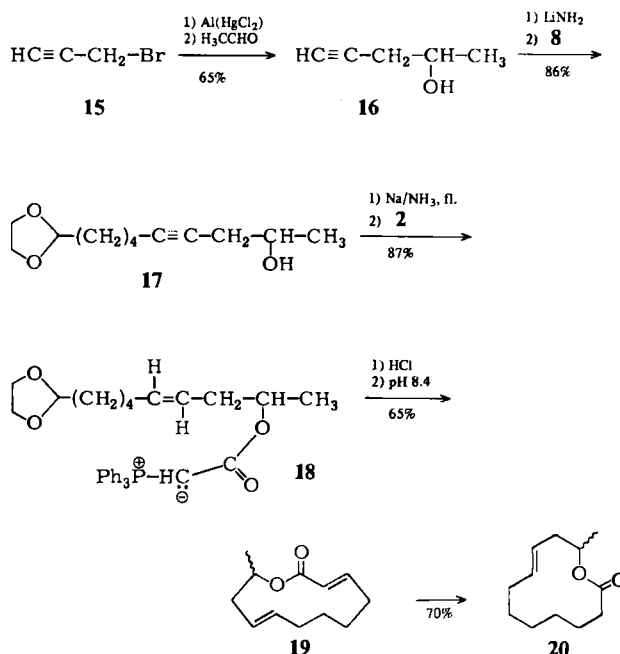
Den Moschusgeruchsstoff Ambrettolid **14** erhielten wir nach Schema 2. 5-Brom-1-pentanol wurde zum Aldehyd oxidiert; dessen Acetal **8** bildet mit Triphenylphosphan das Phosphoniumsalz. Das korrespondierende Ylid **9** reagiert mit 8-Formyloctylacetat **10** (durch Ozonspaltung von Oleylacetat leicht herstellbar) *Z*-selektiv^[3] zu **11**, das verseift, mit **2** umgesetzt und analog **3**→**6** cyclisiert wird. Es entsteht das doppelt ungesättigte Lacton **13**, das sich mit Red-Al/CuBr^[4] selektiv zu **14** reduzieren läßt.

Recifeolid **20**^[5], das aus Kulturen von *Cephalosporium recifei* isoliert wurde, konnten wir als *RS*-Form nach Schema 3 aufbauen. Das aus Propargylbromid **15** und Aluminium in Gegenwart von HgCl₂ entstehende Produkt reagiert mit Acetaldehyd zum In-ol **16**, dessen Li-Salz sich mit **8** zu **17** umsetzen läßt. *E*-spezifische Reduktion mit Natrium in flüssigem Ammoniak und anschließende Um-



Schema 2. **11**, Kp=104°C/0.03 Torr; **13**, Kp=99°C/0.02 Torr; **14**, Kp=154°C/1 Torr.

setzung mit **2** ergibt das Ylid **18**, das analog **3**→**6** cyclisiert wird. Man isoliert das makrocyclische *E,E*-Dien **19** und reduziert es analog **13**→**14** selektiv zu (*RS*)-**20**.



Schema 3. **16**, Kp=127.3°C; **17**, Kp=115°C/0.3 Torr; **19**, Kp=84°C/0.2 Torr; **20**, Kp=52.5°C/0.02 Torr. Ausbeute an **19** bezogen auf **17**.

Eingegangen am 31. März 1983 [Z 330]

- [1] H. J. Bestmann, D. Sandmaier, *Chem. Ber.* **113** (1980) 274; Übersicht: H. J. Bestmann, *Angew. Chem.* **89** (1977) 361; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **16** (1977) 349.
- [2] Über Cyclisierungen nach der Phosphonatmethode vgl. G. Stork, E. Nakamura, *J. Org. Chem.* **44** (1979) 4010.
- [3] H. J. Bestmann, *Pure Appl. Chem.* **52** (1980) 771.
- [4] M. F. Semmelhack, R. D. Stauffer, A. Yamashita, *J. Org. Chem.* **42** (1977) 3180.
- [5] R. F. Vesonder, F. H. Stodola, L. J. Wickerham, J. J. Ellis, W. K. Rohwedder, *Can. J. Chem.* **49** (1971) 2029.