

Schema 1. Bz = Benzoyl. A) BzCl/Pyridin; B) 1. Ag-Triflat, 2. Ac<sub>2</sub>O/Pyridin; C) 80proz. CHCl<sub>2</sub>COOH/HOAc; D) PhCHO/ZnCl<sub>2</sub>; E) 1. CF<sub>3</sub>COOH, 2. BzCl/Pyridin, 3. HBr/HOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; F) Ag-Triflat; G) 1. CF<sub>3</sub>COOH, 2. NaOMe/MeOH. Alle Benzylidenverbindungen sind *exo-endo*-Isomerengemische 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

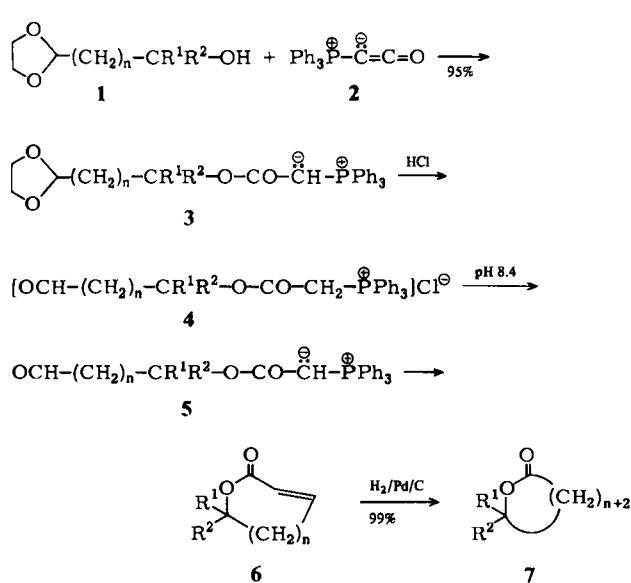
Von Hans Jürgen Bestmann\* und Rainer Schobert  
 Professor Karl Winnacker zum 80. Geburtstag gewidmet

Das leicht zugängliche Ketenyldiphenylphosphoran 2<sup>[1]</sup> reagiert mit Acetalen langkettiger Hydroxylaldehyde 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 Eintröpfen einer Lösung von 4 in einen Puffer (pH 8.4) entstehen Ylide 5, die sich durch intramolekulare Wittig-Reaktion<sup>[2]</sup> in  $\alpha,\beta$ -ungesättigte makrocyclische Lactone 6 umwandeln (Tabelle 1). Die Cyclisierung verläuft in Einklang mit unseren Vorstellungen über den Mechanismus der Wittig-Reaktion *E*-selektiv<sup>[3]</sup> (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.

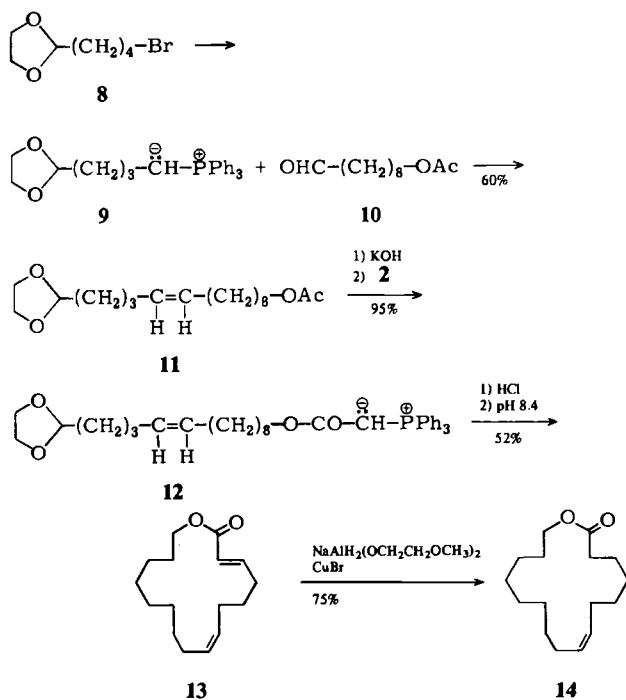
Tabelle 1. Makrocyclische Lactone **6** [a].

6	n	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Ausb. [%] [b]	Kp [°C/Torr] [c]
a	7	H	H	65	58/0.01
b	7	H	CH <sub>3</sub>	60	50/0.05 (K)
c	7	H	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	60	81/0.01
d	7	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	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 <sub>3</sub>	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 ölichen Rückstand (3) 101 mL 0.1 N, mit N<sub>2</sub> 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 durchührten Zweiphasengemisch von 2 L wäßrigem Puffer (3.68 g LiOH, 5.68 g 85proz. H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, 2.96 g Eisessig, 3.04 g B(OH)<sub>3</sub>) und 1 L Toluol. Die Phasen werden getrennt; die wäßrige Phase wird mit Toluol gewaschen und die organische Phase über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 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.

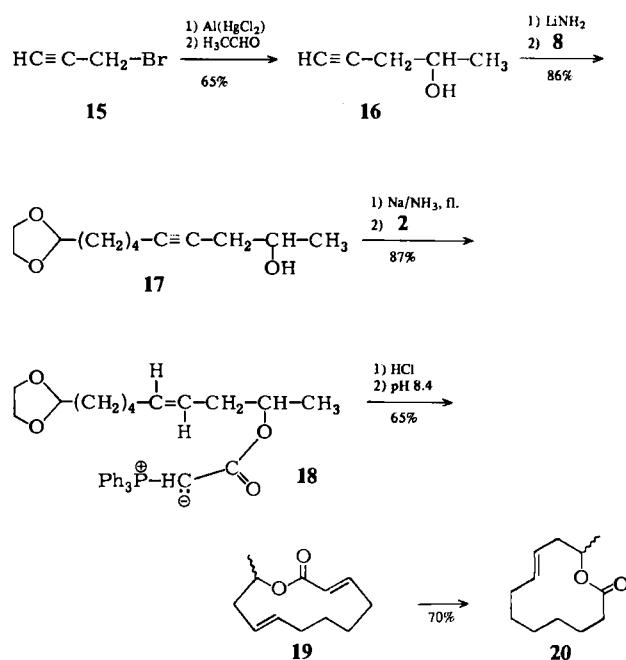
Den Moschusgeruchsstoff Ambrettolid **14** erhielten wir nach Schema 2. 5-Brom-1-pentanol wurde zum Aldehyd oxidiert; dessen Acetal **8** bildet mit Triphenylphosphoran das Phosphoniumsalz. Das korrespondierende Ylid **9** reagiert mit 8-Formyloctylacetat **10** (durch Ozonspaltung von Oleylacetat leicht herstellbar) *Z*-selektiv<sup>[3]</sup> zu **11**, das verfeist, mit **2** zu **12** umgesetzt und analog **3**→**6** cyclisiert wird. Es entsteht das doppelt ungesättigte Lacton **13**, das sich mit Red-Al/CuBr<sup>[4]</sup> selektiv zu **14** reduziert.

Recifeiolid **20**<sup>[5]</sup>, 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 HgCl<sub>2</sub> 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.