

160. Lacton-Bildung durch Ringerweiterung unter Alkalimetall-halogenid-Katalyse

von Diana S. Stojanova¹), Branimir Milenkov und Manfred Hesse*

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

(22.IV.93)

Lactone Formation by Ring Enlargement Catalyzed by Alkali-Metal Halogenides

In the presence of alkali-metal or tetraalkylammonium halogenides, 1-(3'-hydroxypropyl)-2-oxocyclodecane-1-carbonitrile (**1**) underwent ring enlargement to give 12-cyanopentadecan-15-olide (**2**). In DMF solution, the halogenides catalyzed this reaction, the influence of more basic anions being more pronounced. The rearrangement was strongly influenced by H₂O: in the presence of, e.g., 10 equiv. of H₂O, it was nearly blocked. On boiling in pure solvent, **1** was rearranged thermally to **2**.

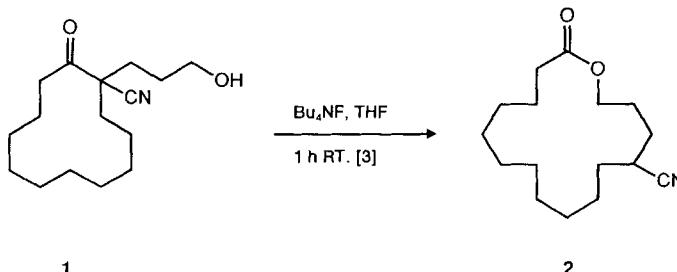
1. Einführung. – Ringerweiterungen, bei denen der Einbau einer aus mindestens zwei Gliedern bestehenden Seitenkette in einen an C(2) eine elektronenziehende Gruppe enthaltenden Cycloalkanon-Ring erfolgt, waren Gegenstand intensiver Untersuchungen [1]. Unter Anwendung dieses Reaktionsprinzips wurden u. a. zahlreiche makrocyclische Lactone hergestellt. Als elektronenziehende Gruppen wurden Cyano- [2a] [3], Nitro- [2b], Phenylsulfonyl- [2c] und Ester-Gruppen verwendet [2d]. Eine ähnliche, zu einem Lacton führende Ringerweiterung fanden wir bei Versuchen zur De(ethoxycarbonylierung) von 1-(3'-Hydroxypropyl)-10-oxocyclodec-2-en-1-kohlensäure-ethylester, wobei sich die Produktzusammensetzung durch NaCl-Zugabe stark beeinflussen liess [4]. Es erschien nun wichtig abzuklären, worin der katalytische Effekt von NaCl liegt. Um die mit der Ethoxycarbonyl-Gruppe [2d], der Ringgrösse (10-Ring) und der Doppelbindung zusammenhängenden Komplikationen vermeiden zu können, wurde als Ausgangsmaterial zur Untersuchung dieser Art Ringerweiterung das bekannte 1-(3'-Hydroxypropyl)-2-oxocyclododecan-1-carbonitril (**1**) gewählt.

Bereits früher wurde die Umlagerung von **1** in THF mit 0,4 equiv. Bu₄NF ausgeführt [3], wobei nach 1 h bei Raumtemperatur 97% 12-Cyanopentadecan-15-olid (**2**) isoliert wurden (*Schema*). Es liegt nahe, dass diese Reaktion basenkatalysiert verläuft. Wir fanden nun, dass **1** beim Kochen unter Rückfluss in DMF mit 0,1 equiv. NaCl ebenfalls in guter Ausbeute (98%) zu **2** umgelagert wird. Als Erklärung für die katalytische Wirkung von NaCl könnte neben der Basenkatalyse durch das Halogenid-Ion auch eine Komplexierung der (C=O)- und OH-Gruppen von **1** durch das Metall-Ion in Betracht gezogen werden.

Um die Ursache für die Beschleunigung der erwähnten Ringerweiterung durch NaCl abzuklären, wurde die Umlagerung **1** → **2** in Gegenwart verschiedener Alkalimetall-

¹) Teil der geplanten Dissertation von D. S. S., Universität Zürich.

Schema



halogenide, bei verschiedenen Konzentrationen und unter Zusatz von H_2O und Kronenethern untersucht.

2. Resultate und Diskussion. – 2.1. *Vorbemerkungen.* Die Änderung des Mengenverhältnisses der beiden Verbindungen **1** und **2** im Laufe der Umlagerung lässt sich $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch mittels der aus dem Reaktionsgemisch entnommenen Proben bestimmen (s. *Exper. Teil*). Verbindung **2** ist unter den Umlagerungsbedingungen stabil und geht z. B. nicht wieder in **1** über. Die Umlagerung läuft zudem nach der Probenentnahme und bei der Aufarbeitung bzw. bei Temperaturen $\leq 80^\circ$ nicht weiter. Neben- oder Zwischenprodukte werden weder im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum noch im DC nachgewiesen oder bei der chromatographischen Aufarbeitung beobachtet. Es sei erwähnt, dass DMF beim Kochen eine Verunreinigung unbekannter Struktur aus dem am Reaktionsgefäß befindlichen Septum herauslöst: diese Verbindung hat jedoch keinen Einfluss auf die Ringerweiterung.

Für die Mengenbestimmung wird im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **1** das Signal von $\text{CH}_2(3')$ bei 3,66 ppm verwendet oder, falls die Reaktion unter Zusatz von Kronenether erfolgt, dasjenige von $\text{CH}_2(3)$ bei 2,78–2,73 ppm. Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **2** dient das Signal von $\text{CH}_2(15)$ bei 4,29–4,08 ppm als Referenz, vgl. *Exper. Teil*. Die Genauigkeit der Integration beträgt $\pm 1\%$ für **1** (3,66 ppm) und für **2** (4,29–4,08 ppm) bei Modellgemischen und $\pm 2\%$ für **1 + 2** (2,78–2,60 ppm) und für **2** (4,29–4,08 ppm). Die aus dem Septum extrahierte Verunreinigung gibt im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum ein Signal bei ca. 3,6 ppm, weshalb die Integrationen bei Proben mit einem 90 mol-% übersteigenden Gehalt an **2** nicht mehr zuverlässig sind (das gilt besonders für die Reaktionen mit 0,033M **1**).

Aus den Untersuchungsergebnissen (*Fig. 1–6*) geht hervor, dass die Alkalimetall- und Tetrabutylammonium-halogenide die Ringerweiterung **1** → **2** beschleunigen. Die wichtigsten Faktoren, die die Reaktionsgeschwindigkeit beeinflussen, sind die Natur der Anionen, die Konzentration des Ausgangsmaterials bei gleichen mol-Verhältnissen **1**/Halogenid und der H_2O -Gehalt des Reaktionsgemisches. Einen geringeren Einfluss haben die Natur der Kationen (ausgenommen Li^+) und das mol-Verhältnis **1**/Halogenid. Kronenether beeinflussen die Reaktionsgeschwindigkeit nicht signifikant. Auch in reinem Lösungsmittel ohne Halogenid-Zusatz läuft die Umlagerung von **1** nach **2** ab. Allerdings tritt die Reaktion erst bei erhöhter Temperatur und dann deutlich langsamer als nach Halogenid-Zugabe ein. In DMF-Lösung zeigt **1** auch nach 1 Woche bei Raumtemperatur kein Produkt. Hingegen lassen sich beim Kochen unter Rückfluss in DMF (Sdp. 153–155°) nach 5 h 25 mol-% **2** und in Cumol (Sdp. 152–153°) sogar 85 mol-% **2** nachweisen (*Fig. 1*).

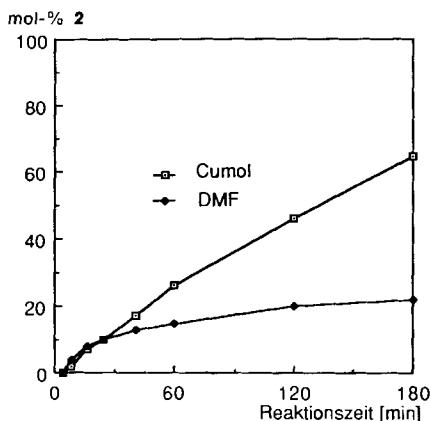


Fig. 1. Einfluss des Lösungsmittels auf die Ringerweiterung **1** → **2**. Kochen unter Rückfluss von 6 ml 0,167M **1** in DMF bzw. Cumol. Angaben in mol-% von **2** gegenüber **1** + **2**, vgl. *Exper. Teil*.

Der Reaktionsablauf in Cumol kann im Sinne einer thermischen Ringerweiterung interpretiert werden. Die kleinere Reaktionsgeschwindigkeit in DMF bei der gleichen Temperatur ist auf die Natur des Lösungsmittels zurückzuführen. Die thermische Zersetzung von DMF zu Me_2NH und CO [5] scheint zumindest in diesem Fall keinen Einfluss zu haben, da die untersuchte Ringerweiterung durch das freigesetzte Me_2NH basenkatalytisch beschleunigt werden müsste, vgl. [2a] [3] [6].

2.2. Einfluss der Anionen. Der katalytische Effekt der Alkalimetall-halogenide kann in der Fähigkeit der Anionen liegen, als Basen zu wirken. Halogenid-Ionen sind in aprotischen polaren Lösungsmitteln starke Basen und gute Nukleophile [7] [8]. F^- -Ionen [9] [10] sowie auch andere Halogenid-Ionen [11] werden häufig als Basen und Nukleophile in der organischen Synthese verwendet. Bei den F^- -katalysierten Reaktionen wird angenommen, dass protische Substrate nicht deprotoniert, sondern nur durch die sehr starke ($\text{F}-\text{H}$)-Brücken-Bindung aktiviert werden. Vermutlich liegt die katalytische Rolle von Alkali- und Tetrabutylammonium-Halogeniden bei der Ringerweiterung **1** → **2** auch in der Fähigkeit der entsprechenden Anionen, H-Brücken mit der OH-Gruppe von **1** zu bilden oder dieselbe zu deprotonieren. Diese Fähigkeit hängt mit der Basizität der Anionen zusammen. HBr ist eine stärkere Säure in DMF ($K_a = 2 \cdot 10^{-2}$) als HCl ($K_a = 3 \cdot 10^{-4}$) [7], die Cl^- -Ionen sind damit stärkere Basen als die Br^- -Ionen.

Die Geschwindigkeit der Reaktionen (ausgenommen jene mit 0,1 equiv. Li-Salz, vgl. unten) steigt tatsächlich mit steigender Basizität der Anionen an. In Gegenwart von je 0,01 equiv. NaCl, NaBr (Fig. 2a), LiCl und LiBr (Fig. 2c) sowie in Gegenwart von je 0,1 equiv. NaBr und NaI²⁾ (Fig. 2b) nimmt die Reaktionsgeschwindigkeit beim Kochen in DMF in der Reihenfolge $\text{I}^- < \text{Br}^- < \text{Cl}^-$ zu. Die Umlagerung **1** → **2** in Gegenwart von 0,01 bzw. 0,1 equiv. Bu_4NF in DMF bei Raumtemperatur ist in 2 h bzw. in 10 min vollständig abgelaufen. In Gegenwart von 0,01 und 0,1 equiv. Bu_4NBr tritt die Reaktion erst bei erhöhter Temperatur ein³⁾.

²⁾ Wegen der schlechten Löslichkeit von NaCl und allen Alkalimetall-fluoriden in DMF kann die Reaktion nicht in Gegenwart von 0,1 equiv. NaCl sowie in Gegenwart von Alkalimetall-fluoriden unter homogenen Bedingungen durchgeführt werden.

³⁾ Bu_4NBr zersetzt sich langsam unter den Reaktionsbedingungen, weswegen diese Resultate nicht weiter diskutiert werden.

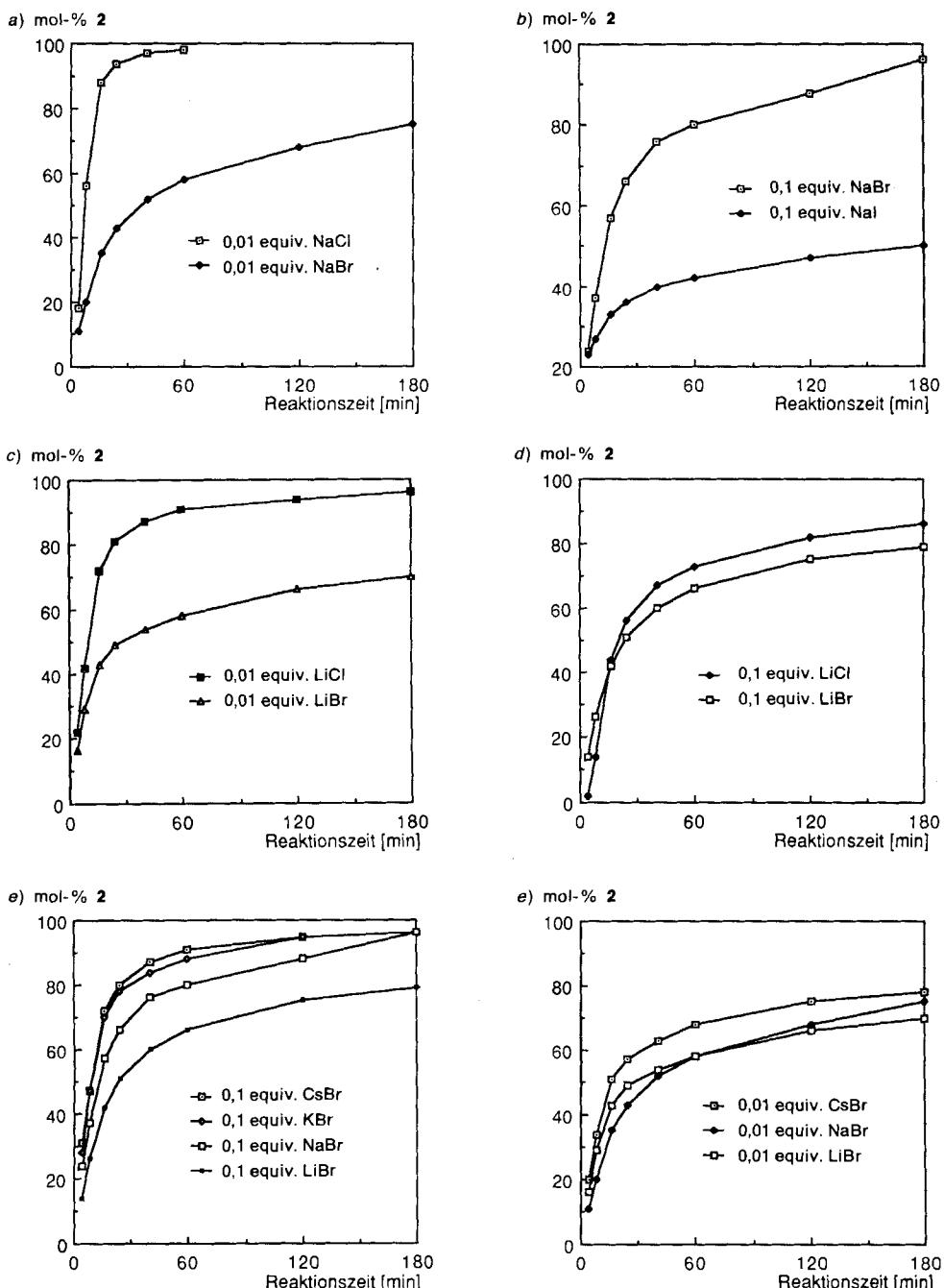


Fig. 2. a-d) Einfluss der Anionen auf die Ringerweiterung **1** → **2**: a) 0,01 equiv. Na-Salze, b) 0,1 equiv. Na-Salze, c) 0,01 equiv. Li-Salze und d) 0,1 equiv. Li-Salze. e) Einfluss der Kationen. – Kochen unter Rückfluss von 6 ml 0,167M **1** in DMF. Angaben in mol-% von **2** gegenüber **1** + **2**, vgl. Exper. Teil.

2.3. *Einfluss von Wasser.* Es ist zu erwarten, dass der Zusatz einer protischen Substanz wie H_2O , dank ihrer Fähigkeit, H-Brücken mit den Anionen zu bilden und sie spezifisch zu solvatisieren, die Basizität und die Nukleophilie der Anionen in einem aprotischen polaren Lösungsmittel reduzieren kann. H_2O erniedrigt die Nukleophilie und besonders die Basizität von F^- , Cl^- und Br^- -Ionen (untersucht wurden Tetraalkylammonium-Halogenide in Chlorobenzol), wobei der Effekt bei Cl^- -Ionen stärker ist als bei Br^- -Ionen (bei F^- -Ionen ist der Effekt noch viel ausgeprägter) [12]. Die Ringerweiterung **1** → **2** in Gegenwart von 0,1 equiv. NaBr mit einem Zusatz von 1 equiv. H_2O (Fig. 3) verläuft ungefähr so schnell wie in Gegenwart von 0,01 equiv. NaBr ohne H_2O -Zusatz. Die

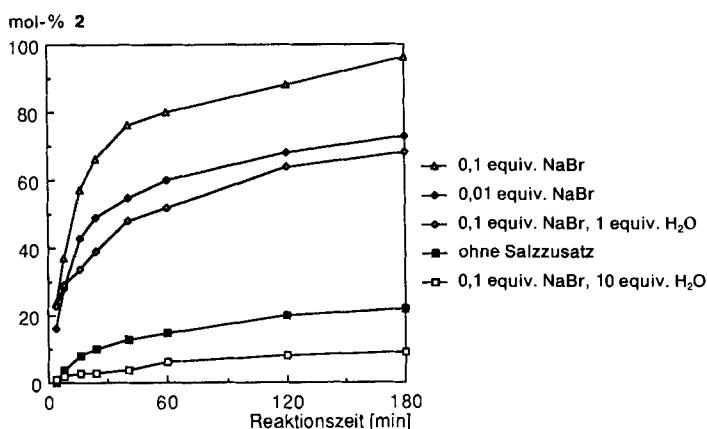


Fig. 3. *Einfluss von Wasser auf die Ringerweiterung **1** → **2**.* Kochen unter Rückfluss von 6 ml 0,167M **1** in DMF in Gegenwart von NaBr und H_2O . Angaben in mol-% von **2** gegenüber **1** + **2**, vgl. *Exper. Teil*.

Reaktion in Gegenwart von 0,1 equiv. NaBr und 10 equiv. H_2O (Fig. 3) ist sogar deutlich langsamer als jene ohne jeglichen Halogenid-Zusatz (Fig. 3). Als Erklärung für diese drastische Geschwindigkeitsabnahme können im Prinzip zwei Prozesse verantwortlich gemacht werden: ein Solvationseffekt und eine Hydrolyse des Lösungsmittels. Da die Reaktionsgeschwindigkeit kleiner ist als in reinem DMF, muss man annehmen, dass sowohl die Base durch eine Solvathülle ‘ausgeschaltet’ ist, als auch die reaktiven Zentren im Ausgangsmaterial, d. h. die (C=O)- und OH-Gruppen, solvatisiert und dadurch deaktiviert sind.

DMF kann sich zu Me_2NH und HCOOH hydrolysieren [13], wobei $(\text{Me}_2\text{NH}_2)(\text{HCOO})$ gebildet wird, welches entweder in Lösung verbleibt oder teilweise durch Verdampfen von Me_2NH unter Zurücklassen von HCOOH aus dem System ausscheidet. Kationen mit einem labilen Proton wie z. B. R_2NH_2^+ bilden in aprotischen polaren Lösungsmitteln mit den in der Lösung verfügbaren Anionen starke H-Brücken [7]. Um zu überprüfen, ob Produkte der Lösungsmittel-Hydrolyse die Geschwindigkeitsabnahme der Ringerweiterung verursachen können, wurde die Reaktion in Gegenwart von je 0,1 equiv. $(\text{Me}_2\text{NH}_2)\text{Cl}$ und $\text{NH}_4(\text{HCOO})$ ausgeführt⁴⁾ (Fig. 4). Es hat sich ergeben, dass auch diese Salze die Reaktion beschleunigen. In Gegenwart von 0,1 equiv. NaBr mit einem Zusatz von 0,01 equiv. HCOOH läuft die Reaktion anfangs deutlich langsamer, nach 1 h jedoch enthält das Reaktionsgemisch gleichviel Ringerweiterungsprodukt **2** wie ohne HCOOH -Zusatz (Fig. 4). Aufgrund dieser Resultate kann ausge-

⁴⁾ Es ist uns nicht gelungen, reines $(\text{Me}_2\text{NH}_2)(\text{HCOO})$ einzusetzen.

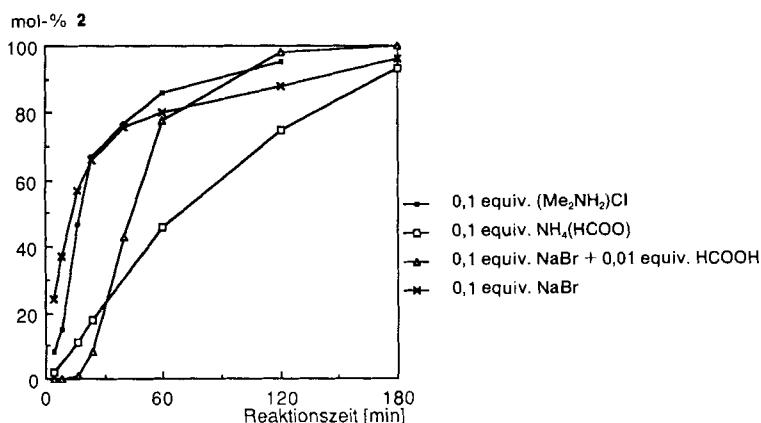


Fig. 4. Einfluss der Lösungsmittel-Hydrolyse auf die Ringerweiterung **1** → **2**.

Kochen unter Rückfluss von 6 ml 0,167M **1** in DMF.

Angaben in mol-% von **2** gegenüber **1** + **2**, vgl. *Exper. Teil*.

schlossen werden, dass eventuell vorhandene Hydrolyseprodukte von DMF im Reaktionsgemisch die Reaktionsgeschwindigkeit stark beeinflussen. Auch spricht der gesamte Reaktionsverlauf (Fig. 3 und 4) gegen eine Verlangsamung der Umlagerung durch Produkte einer Lösungsmittel-Hydrolyse, sollte doch zu Beginn der Umlagerungsreaktion die nur geringe Konzentration derartiger Hydrolyseprodukte nur einen sehr geringen Einfluss haben.

Auch das besondere Verhalten von Li-Salzen kann mit dem H₂O-Effekt erklärt werden. Bei Na-Salzen verläuft die Reaktion in Gegenwart von Cl⁻ schneller als von Br⁻. Bei Li-Salzen aber gibt es fast keinen Unterschied in der Reaktionsgeschwindigkeit zwischen 0,1 equiv. LiCl und 0,1 equiv. LiBr (Fig. 2d). Die Li-Salze sind äusserst hygroskopisch, daher enthalten Reaktionsgemische mit Li-Salzen vermutlich mehr H₂O im Vergleich zu den anderen Salzen, wobei durch die grössere Salzkonzentration der Reaktion auch die grössere Menge H₂O zugeführt wird. Es ist denkbar, dass bei den grösseren Mengen an Li-Salz (0,1 equiv.) die entsprechend grössere Menge H₂O den Unterschied zwischen Cl⁻- und Br⁻-Ionen ausgleichen kann. Die Cl⁻-Ionen sind stärkere Basen als Br⁻-Ionen, andererseits werden sie stärker von vorhandenen H₂O-Molekülen solvatisiert.

Analog können auch die Resultate der Reaktionen in Gegenwart von 0,1 bzw. 0,01 equiv. LiCl und LiBr erklärt werden (Fig. 2c und 2d). Bei allen anderen Salzen verläuft die Umlagerung in Gegenwart von 0,1 equiv. Salz schneller als jene mit 0,01 equiv. Bei LiBr-Zusatz aber gibt es fast keinen Unterschied in den Reaktionsgeschwindigkeiten von 0,1 und 0,01 equiv. LiBr. Bei LiCl verläuft die Reaktion mit 0,01 equiv. sogar deutlich schneller als jene mit 0,1 equiv. LiCl (Fig. 2c und 2d). Es ist anzunehmen, dass auch hier der höhere H₂O-Gehalt die Reaktionsgeschwindigkeit bestimmt.

2.4. *Einfluss der Kationen.* Der Einfluss, den die Kationen auf den Reaktionsablauf ausüben, geht aus den Fig. 2e und 5 deutlich hervor. In der Reihenfolge Li⁺ < Na⁺ < K⁺ ≈ Cs⁺ erhöht sich bei gleicher Konzentration in Gegenwart von Br⁻ die Reaktionsgeschwindigkeit. Wenn angenommen wird, dass die Anionen den Alkohol **1** deprotonieren, dann können die Unterschiede in den Reaktionsgeschwindigkeiten zwischen den verschiedenen Kationen mit der Bildung der viel weniger oder fast

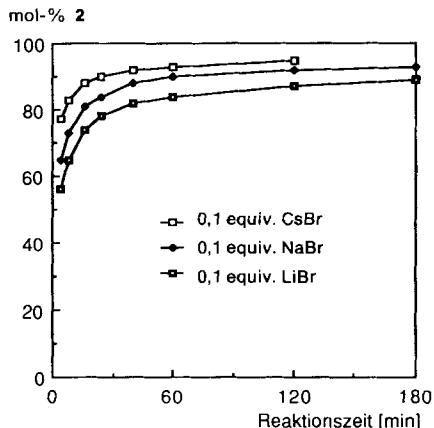


Fig. 5. Einfluss der Konzentration von **1** auf die Ringerweiterung **1**→**2** (vgl. Fig. 2e). Kochen unter Rückfluss von 6 ml 0,033M **1** in DMF in Gegenwart von LiBr, NaBr oder CsBr. Angaben in mol-% von **2** gegenüber **1** + **2**, vgl. Exper. Teil.

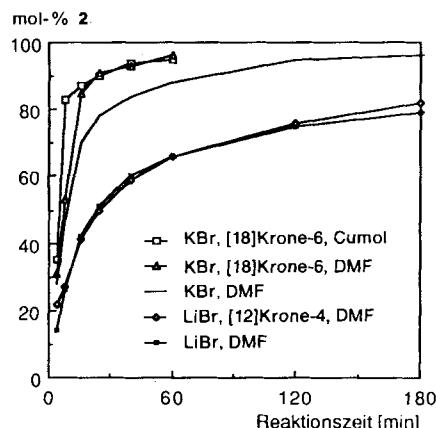


Fig. 6. Einfluss von Kronenethern auf die Ringerweiterung **1**→**2**. Kochen unter Rückfluss von 6 ml 0,167M **1** in Gegenwart von jeweils 0,1 equiv. LiBr oder KBr und 0,2 equiv. Kronenether. Angaben in mol-% von **2** gegenüber **1** + **2**, vgl. Exper. Teil.

nicht aktiven Ionenpaare zwischen dem Kation und dem bei Deprotonierung von **1** entstehenden Alkoholat-Ion erklärt werden. Bei Phenolat- [14a] und Alkoholat-Ionen [15] in DMSO-Lösung wird die Tendenz für die Ionenpaar-Bildung in der Reihenfolge $\text{Li}^+ \gg \text{Na}^+ > \text{K}^+ \geq \text{Rb}^+ \geq \text{Cs}^+$ kleiner. In DMF ist dieses Verhalten noch stärker ausgeprägt als in DMSO [14b]. Der Effekt von Alkalimetall-halogenid-Zusätzen in DMSO und DMF auf die Geschwindigkeit verschiedener *Williamson*-artigen Reaktionen [14a, b], intramolekularen Alkylierungen von 2-(5-Bromopentyl)malonsäure-diethylester und 3-Oxobutansäure-ethylester [14c] und Lacton-Bildungen von ω -Bromoalkanoat-Ionen [14d] wurde eingehend untersucht. Alle zugegebenen Alkalihalogenide verlangsamen durch Ionenpaar-Bildung zwischen den Alkali-Kationen und den Alkoholat-, Enolat- und Alkanoat-Ionen diese Reaktionen, ausgenommen jene, die zur Bildung eines Kronenethers führen. Der Effekt der Geschwindigkeitsabnahme wird in der Reihenfolge $\text{Li}^+ \gg \text{Na}^+ > \text{K}^+ \approx \text{Cs}^+ > \text{Et}_4\text{N}^+$ kleiner [14]. Die gleiche Reihenfolge, wenn auch weniger ausgeprägt, wird auch in den hier untersuchten Beispielen gefunden (es ist uns nicht gelungen, zuverlässige Resultate mit Tetraalkylammonium-Halogeniden zu bekommen). Erwartungsgemäß läuft die Reaktion **1**→**2** bei gleichen mol-Verhältnissen in verdünnter Lösung (Fig. 5) rascher ab als in konzentrierter (Fig. 2e). Zusatz eines Kronenethers ([12]Krone-4 bei LiBr und [18]Krone-6 bei KBr) sollte durch die Unterbindung der Ionenpaar-Bildung [16] die Reaktion beschleunigen. Es lassen sich aber keine signifikanten Geschwindigkeitsunterschiede mit oder ohne Kronenether-Zusatz registrieren (Fig. 6).

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die Ringerweiterung **1**→**2** in DMF durch Alkalihalogenide beschleunigt wird. Die katalytische Wirkung ist in Gegenwart von Salzen mit stärker basischen Anionen besonders ausgeprägt. Eine Beschleunigung der Reaktion durch Komplexierung der (C=O)- und OH-Gruppen von **1** durch das Alkalikation kann ausgeschlossen werden. Die Anwesenheit von H_2O hat einen sehr starken Einfluss: z. B. wird die Umlagerung bei 10 equiv. H_2O fast unterbunden, Spuren

von H_2O scheinen bereits eine Verlangsamung zu bewirken. Die Reaktion läuft auch beim Kochen unter Rückfluss im reinen Lösungsmittel ab.

Unser Dank gilt dem *Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung* für die Unterstützung dieser Arbeit und Dr. St. Bienz für wertvolle Anregungen.

Experimenteller Teil

Allgemeines. Alle anorg. Salze waren *Fluka*-Produkte der Qualität *puriss. p.a.*, ausser LiBr und NaBr (*purum p.a.*). Sie wurden pulverisiert und 24 h bei 130° getrocknet. H_2O -Freies DMF (über Molekularsieb von *Fluka*) wurde als Lsgm. verwendet. Falls nicht anderes erwähnt, gelten: Org. Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet. Die semiquant. Geschwindigkeitsuntersuchungen wurden in getrockneten Apparaturen (24 h, 130°) mittels Spritzen-Technik (Septum) durchgeführt. DMF und die Lsg. mit den entsprechenden Salzen wurden durch Watte in den Nadeln filtriert. Für alle Reaktionen wurde ein thermisch isoliertes Ölbad (500 ml) benutzt. Alle Reaktionen wurden mit der gleichen Rührgeschwindigkeit durchgeführt. Schmp.: *Mettler-FP-52*. 'Flash'-Säulenchromatographie (FC): Kieselgel 60 (*Merck*, 0,040–0,063 mm). Anal. Dünnschichtchromatographie (DC): Kieselgel 60 F_{254} (*Merck*). $^1\text{H-NMR}$: *Bruker AM 300* bei 300 MHz in CDCl_3 ; δ in ppm, τ in Hz; CHCl_3 als interner Standard (δ 7,27 ppm).

1. *1-(3'-Hydroxypropyl)-2-oxocyclododecan-1-carbonitril* (**1**). Unter Rühren und unter Ar wurden zu einer Lsg. von 2-Oxocyclododecan-1-carbonitril [17] (12,42 g, 60 mmol) und Acrylaldehyd (6,7 g, 120 mmol) in MeOH (150 ml) 15 ml 3% Benzyl(trimethyl)ammonium-hydroxid-Lsg. (*Triton B*; ca. 3 mmol) getropft. Nach 30 min Rühren bei RT. wurde das Gemisch in verdünnte wässr. HCl -Lsg. gegeben und mit Et_2O extrahiert, der Extrakt mit H_2O gewaschen, getrocknet und eingedampft und der Rückstand ohne Reinigung nach [3] mit NaBH_4 (850 mg, 20 mmol) reduziert. Ausbeute nach FC (Hexan/ Et_2O 1:1) 10,0 g (63% bzgl. 2-Oxocyclododecan-1-carbonitril). Schmp. 72–73° ([3]: 71,2–71,8°). Nach 3maliger Umkristallisation (Hexan/ Et_2O 1:2), Schmp. 81,7–82,3°. $^1\text{H-NMR}$: 3,66 (t , J = 6,0, 2 H–C(3)); 2,78–2,73 (m , 2 H–C(3)); 2,1–1,1 (m , 23 H).

2. *Vorversuche zur Ringerweiterung von **1** zu 12-Cyanopentadecan-15-olid* (**2**) *in Gegenwart von Alkalihalogeniden in DMF*. Eine Lsg. von **1** (265 mg, 1 mmol) in 6 ml DMF wurde mit 0,1 mmol Alkalihalogenid bei RT. versetzt und das Gemisch 20 min bei RT. gerührt⁵), unter Rückfluss gekocht (DC-Kontrolle; Reaktionszeiten und Ausbeute in Tabelle), abgekühlt, in ges. NaCl -Lsg. gegeben und mit Et_2O extrahiert. Der Extrakt wurde mit ges.

Tabelle. *Vorversuche zur Ringerweiterung **1** → **2** in DMF*

Salz	Reaktionszeit [min]	Ausbeute an 2 [%]	Methode ^a
LiCl	120	94	<i>A</i>
	30	90	<i>B</i>
NaCl	120	91	<i>A</i>
	30	98	<i>B</i>
KCl	80	95	<i>A</i>
	50	98	<i>B</i>
NaBr	210	94	<i>A</i>
	120	94	<i>B</i>
ohne Zusatz	1200	45	<i>B</i>

^{a)} *Methode A*: Der Kolben mit der Reaktionslsg. wurde in ein auf 180° vorgeheiztes Ölbad eingetaucht. *Methode B*: Das Ölbad wurde zusammen mit dem Kolben von RT. auf 180° aufgeheizt (nach ca. 15 min fängt das Gemisch an zu kochen).

⁵⁾ LiCl und NaBr lösten sich in DMF in den angegebenen Mengen vollständig, bei NaCl und KCl blieb ein Teil des Salzes bei RT. und beim Kochen unter Rückfluss ungelöst. Die Reaktionsgeschwindigkeit war in diesen Fällen stark von der Rührgeschwindigkeit abhängig.

NaCl-Lsg. gewaschen, getrocknet und eingedampft und der Rückstand durch FC (Hexan/Et₂O 2:1) gereinigt: **2** als farbloses Öl, identisch mit dem früher synthetisierten Präparat [3] (DC, ¹H- und ¹³C-NMR). ¹H-NMR: 4,29–4,08 (m, 2 H—C(15)); 2,69–2,60 (m, H—C(12)); 2,34 (t, *J* = 7,0, 2 H—C(2)); 1,95–1,2 (m, 22 H).

3. *Semiquantitative Geschwindigkeitsuntersuchungen der Ringerweiterung 1 → 2.* 3.1. *Salz-Stamm-Lsg.* Durch Lösen von 0,5–1,0 mmol Salz in 30–60 ml DMF wurden 0,0167M Stammlsg. erhalten (die NaCl-Lsg. mussten infolge der schlechten Löslichkeit um den Faktor 10 verdünnt angesetzt werden). Sofern notwendig wurden 0,2 equiv. Kronenether ([12]Krone-4 oder [18]Krone-6) zugesetzt. Dann wurde zu der Lsg. frisch aktiviertes (300°, 10 min) Molekularsieb (3 Å, 1/16") gegeben, die Luft durch Ar verdrängt und der Kolben mit einem Septum verschlossen. Diese Stammlsg. wurden frühestens nach 24 h und nicht später als nach 2 Wochen für die Reaktionen verwendet.

3.2. *Allgemeine Vorschrift für die Ringerweiterung.* Zu **1** (3mal umkristallisiert) wurden unter Ar (Ballon) und Röhren mittels Spritze die notwendigen Mengen an DMF und der SalzLsg. (vgl. 3.1) gegeben, um die gewünschte Konzentration des entsprechenden Salzes in einem Gesamtvolumen von 6 ml zu erhalten. Der Ballon wurde durch ein CaCl₂-Trockenrohr ersetzt und die Lsg. ca. 10 min bei RT.⁶ gerührt. Der Kolben wurde immer gleich tief in ein auf 180 ± 1° vorgeheiztes Ölbad eingetaucht und die Lsg. unter Rückfluss gekocht. Nach 4, 8, 16, 24, 40, 60, 120, 180, 240 und 300 min wurde jeweils eine Probe von 0,2 ml (bei den Reaktionen mit 1 mmol **1**) oder von 0,3 ml (bei den Reaktionen mit 0,2 mmol **1**) entnommen und bei 80° (Bad-Temp.) eingedampft⁷. Der Rückstand wurde in CDCl₃ aufgenommen (die Salze blieben als Bodenkörper) und ¹H-NMR-spektroskopisch gemessen. Reaktionen mit Alkalihalogeniden und Bu₄NBr: Mengenverhältnis 1/2 aus dem Integralverhältnis der Signale bei 3,66 (CH₂(3') von **1**) und 4,29–4,08 ppm (CH₂(15) von **2**). Reaktionen mit Kronenethern: Mengenverhältnis 1/2 aus dem Integralverhältnis der Signale bei 2,78–2,73 (CH₂(3) von **1**) und 4,29–4,08 (CH₂(15) von **2**), wegen Überlagerung der Kronenether-Protonen bei 3,66 ppm.

3.3. *Ringerweiterung 1 → 2 in Gegenwart von Bu₄NF in DMF bei RT.* Zu 26,5 mg (0,1 mmol) **1** (3mal umkristallisiert) wurden unter Ar (Ballon) und Röhren mittels Spritze die notwendigen Mengen an DMF und der Bu₄NF-Lsg. (vgl. 3.1) gegeben, um die gewünschte Konzentration des Salzes in einem Gesamtvolumen von 0,6 ml zu erhalten. Die Lsg. wurde bei RT. gerührt (DC-Kontrolle) und analog **2** behandelt. Mit 0,01 equiv. Bu₄NF wurden nach 2 h 94% **2** isoliert. Mit 0,1 equiv. Bu₄NF wurden nach 10 min 91% **2** isoliert.

3.4. *Ringerweiterung 1 → 2 in Gegenwart von KBr und [18]Krone-6 in Cumol.* Zu 6 ml (0,2 mmol) Lsg. von [18]Krone-6 (212 mg [18]Krone-6 in 24 ml trockenem Cumol, 24 h über Molekularsieb getrocknet) wurden unter Ar 11,9 mg (0,1 mmol) KBr gegeben. Das Gemisch wurde 30 min bei RT. gerührt, dann auf 60° erwärmt, 30 min gerührt, auf RT. abgekühlt⁸, mit 265 mg (1,0 mmol) **1** (3mal umkristallisiert) versetzt und analog 3.2 behandelt (bei RT. löste sich **1** in Cumol in der angegebenen Menge nicht vollständig, sondern erst nach Erwärmung im Ölbad).

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] H. Stach, M. Hesse, *Tetrahedron* **1988**, *44*, 1573; M. Hesse, 'Ring Enlargement in Organic Chemistry', VCH, Weinheim, 1991.
- [2] a) B. Milenkov, M. Hesse, *Helv. Chim. Acta* **1987**, *70*, 308; B. Milenkov, M. Süss, M. Hesse, *ibid.* **1985**, *68*, 2115; b) K. Kostova, M. Hesse, *ibid.* **1984**, *67*, 1713; *ibid.* **1983**, *66*, 741; H. Stach, M. Hesse, *ibid.* **1986**, *69*, 85; *ibid.* **1986**, *69*, 1614; S. Stanchev, M. Hesse, *ibid.* **1987**, *70*, 1389; c) V. Bhat, R.C. Cookson, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1981**, 1123; d) B. Milenkov, M. Hesse, *Helv. Chim. Acta* **1986**, *69*, 1323.
- [3] B. Milenkov, A. Guggisberg, M. Hesse, *Helv. Chim. Acta* **1987**, *70*, 760.
- [4] D. Stojanova, M. Hesse, unveröffentlichte Resultate.
- [5] A. B. Thomas, E. G. Rochow, *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 1843.
- [6] B. Milenkov, A. Guggisberg, M. Hesse, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 315.

⁶) Durch unabhängige Versuche wurde festgestellt, dass sich **1** in DMF bei RT. innerhalb von 30 min nicht in **2** umwandelt.

⁷) Blindversuche ergaben, dass in Gemischen von **1**, **2** und verschiedenen SalzLsg. unter den Bedingungen der Aufarbeitung keine Reaktion ablief (¹H-NMR).

⁸) Ein Teil von KBr blieb ungelöst.

- [7] A. J. Parker, *J. Chem. Soc., Quart. Rev.* **1962**, *16*, 163.
- [8] A. J. Parker, *Chem. Rev.* **1969**, *69*, 1.
- [9] J. H. Clark, *Chem. Rev.* **1980**, *80*, 429.
- [10] G. G. Yakobson, N. E. Akhmetova, *Synthesis* **1983**, 169.
- [11] R. P. Holysz, *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 4432; E. W. Warnhoff, D. G. Martin, W. S. Johnson, *Org. Synth.* **1963**, Coll. Vol. 4, 162; R. A. Bartsch, *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 1023; B. Stephenson, G. Solladié, H. S. Mosher, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 4184; R. G. Kelleher, M. A. McKervey, P. Vibuljan, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1980**, 486; A. M. Bernard, M. R. Ghiani, P. P. Piras, A. Rivoldini, *Synthesis* **1989**, 287.
- [12] D. Landini, A. Maia, A. Rampoldi, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 328.
- [13] J. A. Riddick, W. B. Bunker, 'Organic Solvents', 'Techniques of Chemistry', Ed. A. Weissberger, J. Wiley, New York, 1970, Vol. II, S.836.
- [14] a) G. Illuminati, L. Mandolini, B. Masci, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 555; b) M. Crescenzi, C. Galli, L. Mandolini, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1986**, 551; c) C. Galli, L. Mandolini, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1984**, 1435; R. Cacciapaglia, L. Mandolini, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2579; d) M. Crescenzi, C. Galli, L. Mandolini, *J. Phys. Org. Chem.* **1990**, *3*, 428.
- [15] J. H. Exner, E. C. Steiner, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 1782.
- [16] M. J. Maskornick, *Tetrahedron Lett.* **1972**, *18*, 1797.
- [17] B. Föhlisch, R. Herter, E. Wolf, J. J. Stezowski, E. Eckle, *Chem. Ber.* **1982**, *115*, 355; M. Süss, J. Hajicek, M. Hesse, *Helv. Chim. Acta* **1985**, *68*, 1986.